

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 804**

51 Int. Cl.:

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 209/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 11798106 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2583964**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etinil)2-metil-1H-indol-1,3-dil]butanoico**

30 Prioridad:

21.06.2010 JP 2010140344

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEUCHI, JUN;
ITADANI, SATOSHI;
UEDA, JUNYA;
ONO, SHIZUKA;
NEKADO, TAKAHIRO y
FUJITA, MANABU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 572 804 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

Nuevas formas cristalinas de ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)2-metil-1H-indol-1,3-diil]butanoico

Campo técnico

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)2-metil-1H-indol-1,3-diil]butanoico (en lo sucesivo en el presente documento abreviado a veces compuesto I)

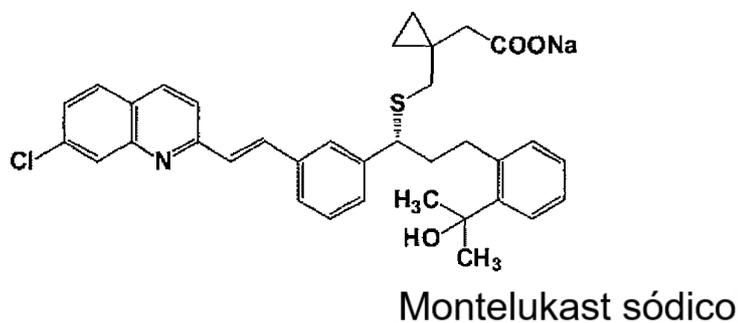
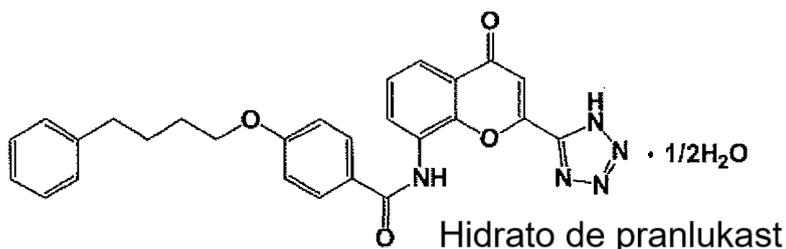
Antecedentes de la invención

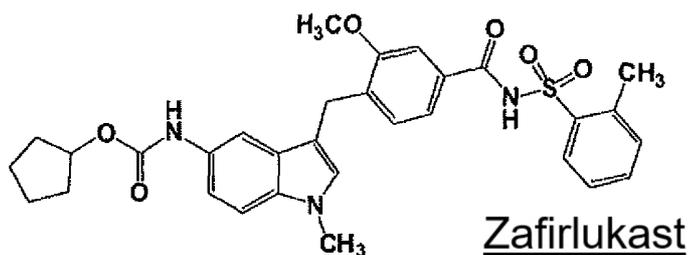
El asma bronquial es una afección patológica en la que las vías aéreas se constriñen por la contracción o la inflamación de las vías aéreas, que provoca tos paroxística, estridor y disnea. Los agentes terapéuticos para el asma bronquial incluyen esteroides inhalados, que tienen potentes efectos anti-inflamatorios, β estimulantes o teofilinas que son agentes broncodilatadores, y agentes que inhiben la actividad de los mediadores químicos, etc.

Las histaminas, los leucotrienos y similares se conocen como mediadores químicos que se liberan desde los mastocitos o las células inflamatorias implicadas en el asma bronquial. Entre los leucotrienos (LT), los leucotrienos de cisteinilo (en lo sucesivo en el presente documento, denominados "cisLT") representados por LTC₄, LTD₄ y LTE₄ tienen aproximadamente un efecto contráctil de las vías aéreas 1.000 veces más fuerte en comparación con la histamina. Además, los cisLT promueven la inducción de la inflamación de las vías aéreas, normalmente por infiltración de células inflamatorias, la hipersensibilidad aumentada de las vías aéreas y la secreción de moco en las vías aéreas, por lo que están profundamente implicados en la afección patológica subyacente del asma bronquial.

Los CisLT son sustancias fisiológicamente activas *in vivo* que son metabolitos 5-lipoxigenasa del ácido araquidónico. Hay al menos dos tipos diferentes de receptores para los cisLT, en los que el receptor cisLT₁ y el receptor cisLT₂ se han clonado hasta la fecha (Nature, 399, 789-793, 1999, J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000). El receptor cisLT₁ se expresa principalmente en el músculo liso de las vías aéreas y se relaciona profundamente con la aparición del asma bronquial (Am. J. Respir. Crit. CareMed., 163, 226-233, 2001). Mientras tanto, se ha informado que el receptor cisLT₂ adopta LTC₄, LTD₄ y LTE₄ como un ligando, similar al receptor cisLT₁, y se expresa en el músculo liso bronquial (J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000, Am. J. Respir. Crit. CareMed., 164, 2098-2101, 2001).

El hidrato de pranlukast, el montelukast sódico y el zafirlukast son antagonistas del receptor de leucotrienos actualmente disponibles en el mercado y se usan como un fármaco oral para tratar el asma bronquial y/o un fármaco oral para tratar la rinitis alérgica.





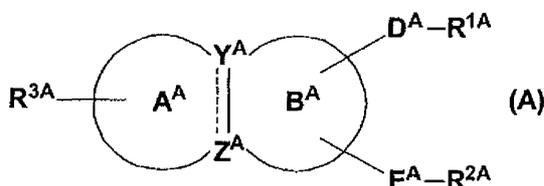
5 Sin embargo, se sabe que estos antagonistas del receptor de leucotrienos son más eficaces para el asma bronquial suave o moderada que para las unas graves. También se sabe que existen algunos que no responden en los que el agente farmacéutico no tiene suficientes efectos en el asma bronquial o moderada. En consecuencia, ha habido una demanda de agentes que tienen una actividad terapéutica mayor que los agentes existentes.

10 Uno de los medios para lograr el objetivo es potenciar una actividad antagonista del receptor de leucotrienos de los agentes. Los tres compuestos actualmente disponibles en el mercado son todos antagonistas de cisLT₁. Como aproximaciones para potenciar la actividad antagonista del receptor, se conciben un método para potenciar adicionalmente una actividad antagonista de cisLT₁ y un método para construir una combinación de actividad antagonista de cisLT₁ y de actividad antagonista de cisLT₂.

15 Mientras tanto, los fármacos antiasmáticos se requieren para medicarse en una base regular y por lo tanto se prefieren las preparaciones orales que son adecuadas para tomar la medicina. Entre las preparaciones orales, se prefieren los fármacos con menos frecuencias de dosificación por conveniencia de la medicación. Es decir, se prefiere un fármaco anti-asma oral que tenga una actividad a largo plazo. Con respecto al desarrollo de las preparaciones orales, es muy importante mejorar la duración de la eficiencia del fármaco.

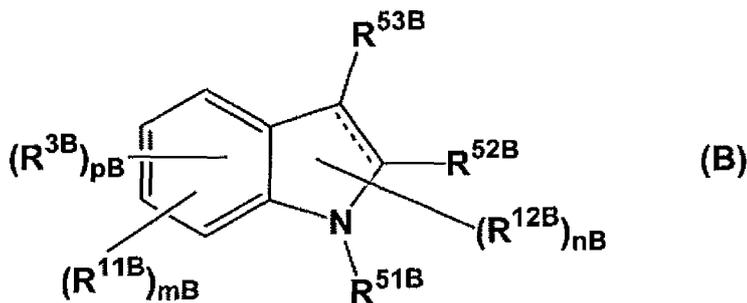
20 Sin embargo, particularmente en las preparaciones orales, un compuesto que es de interés por sí mismo puede ser lábil; puede mostrar un transporte escaso al órgano diana; puede mostrar un metabolismo y una excreción tempranos incluso aunque una actividad antagonista del compuesto sea potente. Por estas razones, no es fácil obtener un compuesto que tenga efectos potentes de larga duración.

25 El Documento de Patente 1 describe que un compuesto representado por la fórmula general (A):

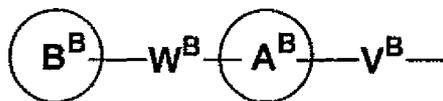


30 en la que R^{1A} y R^{2A} representan cada uno independientemente un grupo ácido que puede protegerse, D^A y E^A representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, R^{3A} representa un sustituyente, el anillo A^A representa un grupo cíclico que puede tener adicionalmente sustituyente o sustituyentes, el anillo B^A representa un grupo cíclico que puede tener adicionalmente sustituyente o sustituyentes, Y^A y Z^A representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, ----- representa un enlace sencillo o un doble enlace, en el que Y^A y/o Z^A representa un átomo de nitrógeno, el enlace representa un enlace sencillo, tiene efectos antagonistas del receptor cisLT₂. Sin embargo, no hay ninguna divulgación o sugerencia de que el anillo contribuya específicamente a la duración de la eficiencia del fármaco, incluso aunque se describe en ese documento una diversidad de compuestos de anillos fusionados.

40 El Documento de Patente 2 describe que un compuesto mostrado por la fórmula general (B)



en la que R^{11B} y R^{12B} representan cada uno independientemente un sustituyente, dos grupos seleccionados de R^{51B} , R^{52B} y R^{53B} representan cada uno independientemente un grupo que tiene un grupo ácido que puede protegerse, el uno otro de R^{51B} , R^{52B} y R^{53B} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, R^{3B} representa



en la que V^B y W^B representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos, el anillo A^B y el anillo B^B representan cada uno independientemente un grupo cíclico que puede tener sustituyente o sustituyentes o similares, mB representa 0 o un entero de 1 a 4, nB representa 0 o un entero de 1 a 2, pB representa 0 o 1, representa un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que una suma de mB y pB sea un número entero menor que o igual a 4 (explicación de los grupos extrayendo una parte necesaria), tiene efectos antagonistas potentes del receptor de leucotrienos, en combinación con una actividad oral excelente. Sin embargo, incluso aunque se describen diversos tipos de sustituyentes en el Documento de Patente anteriormente referenciado, no hay divulgación o sugerencia de efectos que puedan obtenerse basándose en el tipo de sustituyentes y/o de las posiciones de sustitución. Particularmente, el Documento de Patente 2 está completamente en silencio sobre un esquema para mejorar la duración de la eficiencia del fármaco reteniendo una actividad oral potente. Adicionalmente, en el Documento de Patente 2, el compuesto ejemplificado en el que V^B representa un triple enlace es solamente ácido 4-(1-(carboximetil)-7-[[2-hidroxi-4-(4-fenoxibutoxi)fenil]etnil]-1H-indol-3-il)butanoico descrito en el Ejemplo 101.

Adicionalmente, en la Solicitud de Patente Japonesa Publicada Sin examinar N.º 2010-168359 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviado Documento de Patente 3), el compuesto I, el compuesto II (ácido 4,4'-[2-metil-7-((4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico) y el compuesto III (ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-((4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico) se escriben en el Ejemplo 14(2), 9 y 14(3) respectivamente. La Publicación de EE.UU. número 2010/160647 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviada Documento de Patente 4) desvela compuestos de etnilindol que tienen actividad oral y actividad antagonista del receptor $cisLT_1/cisLT_2$. La Publicación Europea número 1661892 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviada Documento de Patente 5) se dirige a compuestos de anillos condensados y su uso antagonizando $cisLT_2$. La Publicación Europea número 1852420 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviada Documento de Patente 6) desvela compuestos indol para tratar trastornos respiratorios.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patentes

- [Documento de Patente 1] Publicación Internacional número WO 2005/021518
- [Documento de Patente 2] Publicación Internacional número WO 2006/090817
- [Documento de Patente 3] Solicitud de Patente Japonesa Publicada Sin examinar N.º 2010-168359
- [Documento de Patente 4] Publicación de EE.UU. número 2010/160647
- [Documento de Patente 5] Publicación Europea número 1661892
- [Documento de Patente 6] Publicación Europea número 1852420

Sumario de la invención

Problemas a resolverse mediante la invención

Hay una demanda de un antagonista del receptor $cisLT_1/cisLT_2$ que tenga potente actividad oral y efectos de larga duración.

Adicionalmente, se sabe que los compuestos cristalinos pueden tener algunos polimorfos cristalinos. Los compuestos que tienen algunos polimorfos cristalinos tienen una solubilidad, una velocidad de solubilidad o estabildades al calor, a la luz o a la humedad diferentes, dependiendo de sus formas cristalinas. Por lo tanto, con respecto al desarrollo de productos farmacéuticos, es muy importante seleccionar la forma cristalina a partir del fármaco a granel adecuado para sus indicaciones y su forma de dosificación.

Recientemente, hay un ejemplo que en cierto lote de un producto disponible en el mercado, se identificó un nuevo polimorfo cristalino, por lo tanto la producción se interrumpió. Por lo tanto, había una necesidad de que el cristal más estable que es muy poco probable que se transforme en otro polimorfo cristalino se desarrollase y se suministrase de forma estable a partir de la etapa inicial de desarrollo.

Divulgación de la invención

Los presentes inventores investigaron los polimorfos cristalinos del compuesto I, del compuesto II o del compuesto III formalmente en vista de estos problemas.

Por ejemplo, con respecto al compuesto I, se ensayaron diversas condiciones para la cristalización cambiando una combinación de disolventes, la temperatura o similares. Los presentes inventores descubrieron que la mayoría de los cristales resultantes eran el cristal tipo A como se describe en el Documento de Patente 3, mientras que se identificó un nuevo cristal tipo B, y el compuesto I tenía un polimorfo cristalino. Como resultado de la investigación adicional, se descubrió un nuevo cristal tipo C a partir de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo B.

Los presentes inventores evaluaron el polimorfo cristalino del compuesto I con una diversidad de ensayos y descubrieron que el cristal tipo C tenía estabilidad termodinámica, fotoestabilidad y estabilidad a la humedad mejoradas y definieron el cristal tipo C como el cristal más estable del compuesto I. Sin embargo, la frecuencia de obtención del compuesto I como cristal tipo C era realmente baja, es decir, un 0,8 % (7/917) para conseguir que contenga el cristal tipo C y un 0,3 % (3/917) para conseguir cristal tipo C puro entre las condiciones de barrido del conjunto de polimorfos cristalinos y el cristal tipo C se obtuvo solamente por condición limitada. Adicionalmente, la condición no era satisfactoria para proporcionar grandes cantidades del compuesto como una medicina de forma estable.

Por lo tanto, los presentes inventores investigaron adicionalmente para resolver estos problemas y descubrieron la condición limitada para obtener el cristal tipo C que es el cristal más estable del compuesto I, en la que fueron exitosos obteniendo grandes cantidades del cristal tipo c de forma estable con alta pureza.

Además, en el compuesto II y en el compuesto III, los presentes inventores fueron exitosos obteniendo grandes cantidades de nuevos cristales estables con alta pureza.

Por lo tanto, los presentes inventores descubrieron que el cristal tipo C del compuesto I (en lo sucesivo en el presente documento, esta forma cristalina se abrevia a veces la forma cristalina de la presente invención) descubierto de forma novedosa, el cristal tipo B del compuesto II o el cristal tipo C del compuesto III tenían fotoestabilidad y estabilidad a la humedad mejoradas y eran termodinámicamente estables y por lo tanto los compuestos pueden suministrarse de forma estable para la aplicación técnica. Adicionalmente, los presentes inventores fueron exitosos obteniendo grandes cantidades de la forma cristalina de la presente invención de forma estable con alta pureza.

Adicionalmente, los presentes inventores descubrieron que la forma cristalina de la presente invención antagonizaba potentemente un receptor $cisLT_1/cisLT_2$ y el compuesto tenía actividad oral potente y efectos de larga duración. La presente invención se ha logrado mediante el descubrimiento de que la forma cristalina de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico para enfermedades respiratorias.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a:

(1) Un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico que tiene al menos picos de aproximadamente 7,29, 10,24, 12,15, 17,95 y 18,44 en grados 2θ en un espectro de difracción en polvo de rayos X,

(2) El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico de acuerdo con el artículo (1) anterior, que tiene picos de aproximadamente 6,41, 7,29, 9,22, 10,03, 10,24, 12,15, 12,59, 13,36, 13,88, 14,15, 14,44, 16,60, 17,33, 17,95, 18,44, 18,86, 19,27, 20,23, 21,10, 21,85, 22,26, 23,11, 23,63 y 24,38 en grados 2θ en un espectro de difracción en polvo de rayos X,

(3) El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico de acuerdo con el artículo (2) anterior, caracterizado por el gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 3,

(4) El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico de acuerdo con cualquiera de los artículos (1) a (3) anteriores, caracterizado por el gráfico de la calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Figura 4 y

(5) Una composición farmacéutica que contiene el cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico de acuerdo con uno cualquiera de los artículos (1) a (4) anteriores como un ingrediente activo.

El efecto de la invención

La forma cristalina de la presente invención es un compuesto que tiene efectos superiores de larga duración en combinación con una potente actividad antagonista del receptor $cisLT_1/cisLT_2$ y es por lo tanto muy útil como un agente de larga actuación para tratar enfermedades respiratorias, en el caso de la administración oral.

Adicionalmente, la forma cristalina de la presente invención puede suministrarse de forma estable en la producción debido a su estabilidad termodinámica y tiene estabilidad de conservación mejorada debido a la fotoestabilidad y la estabilidad a la humedad mejoradas y es por lo tanto muy útil como un fármaco en lote de una medicina.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

10 La Figura 2 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 3 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico.

15 La Figura 4 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico.

La Figura 5 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo B del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

20 La Figura 6 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo B del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 7 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

25 La Figura 8 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 9 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

30 La Figura 10 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 11 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

35 La Figura 12 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil]etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 13 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo A del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

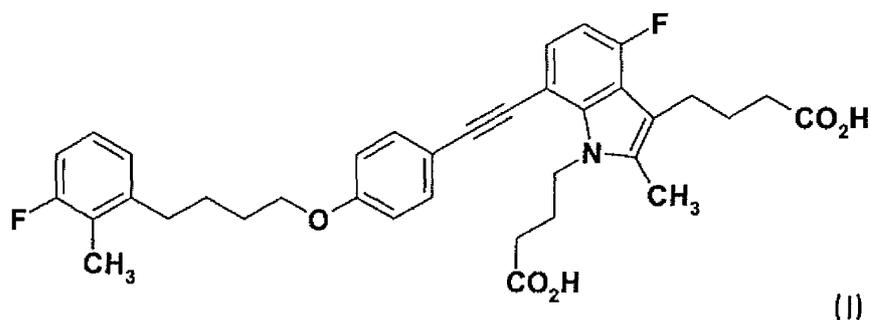
40 La Figura 14 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo A del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

La Figura 15 muestra un gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

45 La Figura 16 muestra un gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil]etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico, que se proporciona solamente por referencia.

55 Modo de llevar a cabo la invención

En la presente invención, el compuesto I es un compuesto representado por la siguiente estructura:



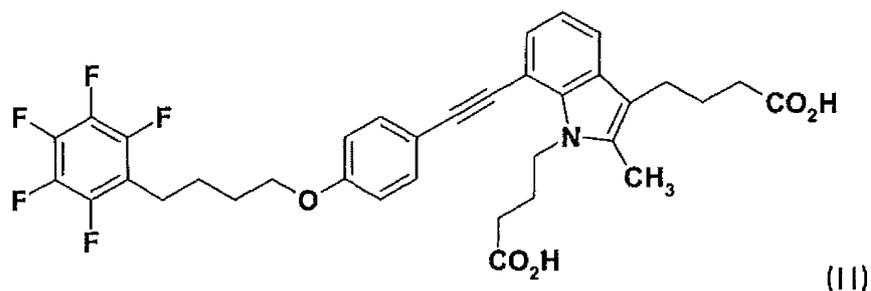
El compuesto I tiene tres tipos de polimorfos cristalinos que incluyen el cristal tipo A, el cristal tipo B y el cristal tipo C. De estos, el cristal tipo A es la forma cristalina como se describe en el Documento de Patente 3, mientras que el cristal tipo B y el cristal tipo C son formas cristalinas descubiertas de forma novedosa. La diferencia de la forma cristalina se distingue por, en particular, espectro de difracción en polvo de rayos X y/o calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Esto es, el cristal tipo B del compuesto I (que no está de acuerdo con la presente invención) se caracteriza por al menos uno de los datos fisicoquímicos (a) y (b) como sigue. Preferentemente, se caracteriza por ambos datos fisicoquímicos (a) y (b). (a) espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 1 o el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 1, (b) calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 2 o teniendo un pico endotérmico de aproximadamente 127 °C.

Adicionalmente, el cristal tipo C del compuesto I se caracteriza por al menos uno de los datos fisicoquímicos (c) y (d) como sigue. Preferentemente, se caracteriza por ambos datos fisicoquímicos (c) y (d). (c) espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 3, el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 2 o teniendo picos de aproximadamente 7,29, 10,24, 12,15, 17,95 y 18,44 en grados 2θ en el espectro de difracción en polvo de rayos X, (d) calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 4 o teniendo un pico endotérmico de aproximadamente 157 °C.

Mientras tanto, el cristal tipo A del compuesto I como se describe en el Documento de Patente 3 se caracteriza por la Figura 3 descrita en ese documento (el gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X), por la Figura 4 descrita en ese documento (el gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC)) y/o el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 2 descrita en ese documento. Además, se caracteriza por el espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 11 en el presente documento o por la calorimetría diferencial de barrido mostrada en la Figura 12 en el presente documento.

El compuesto II (que no está de acuerdo con la presente invención) es un compuesto representado por la siguiente estructura:

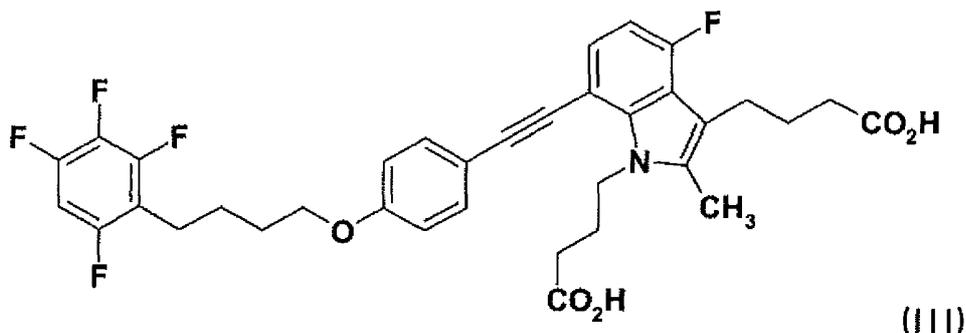


El compuesto II tiene dos tipos de polimorfos cristalinos que incluyen el cristal tipo A y el cristal tipo B. De estos, el cristal tipo A es la forma cristalina como se describe en el Documento de Patente 3, mientras que el cristal tipo B es una forma cristalina descubierta de forma novedosa. La diferencia de la forma cristalina se distingue por, en particular, un espectro de difracción en polvo de rayos X y/o una calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Esto es, el cristal tipo B del compuesto II se caracteriza por al menos uno de los datos fisicoquímicos (e) y (f) como sigue. Preferentemente, se caracteriza por ambos datos fisicoquímicos (e) y (f). (e) espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 5, el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 3 o teniendo picos de aproximadamente 5,12, 10,16, 10,51, 14,90 y 20,42 en grados 2θ en el espectro de difracción en polvo de rayos X, (f) calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 6 o teniendo un pico endotérmico de aproximadamente 146 °C.

Mientras tanto, el cristal tipo A del compuesto II como se describe en el Documento de Patente 3 se caracteriza por la Figura 1 descrita en ese documento (el gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X), por la Figura 2 descrita en ese documento (el gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC)) y/o el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 1 descrita en ese documento. También, se caracteriza por el espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 13 en el presente documento o por la calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 14 en el presente documento.

El compuesto III es un compuesto representado por la siguiente estructura:



El compuesto III (que no está de acuerdo con la presente invención) tiene dos tipos de polimorfos cristalinos que incluyen el cristal tipo A, el cristal tipo B y el cristal tipo C. De estos, el cristal tipo A es la forma cristalina como se describe en el Documento de Patente 3, mientras que el cristal tipo B y el cristal tipo C son formas cristalinas descubiertas de forma novedosa. La diferencia de la forma cristalina se distingue por, en particular, un espectro de difracción en polvo de rayos X y/o una calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Esto es, el cristal tipo B del compuesto III se caracteriza por al menos uno de los datos fisicoquímicos (g) y (h) como sigue. Preferentemente, se caracteriza por ambos datos fisicoquímicos (g) y (h). (g) espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 7 o el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 4, (h) calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 8 o teniendo un pico endotérmico de aproximadamente 144 °C.

Adicionalmente, el cristal tipo C del compuesto III se caracteriza por al menos uno de los datos fisicoquímicos (i) y (j) como sigue. Preferentemente, se caracteriza por ambos datos fisicoquímicos (i) y (j). (i) espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 9, el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 5 o teniendo picos de aproximadamente 5,25, 12,16, 15,08, 17,07 y 21,44 en grados 2θ en el espectro de difracción en polvo de rayos X, (j) calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 10 o teniendo un pico endotérmico de aproximadamente 152 °C.

Mientras tanto, el cristal tipo A del compuesto III como se describe en el Documento de Patente 3 se caracteriza por la Figura 5 descrita en ese documento (el gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X), por la Figura 6 descrita en ese documento (el gráfico de la calorimetría diferencial de barrido (DSC)) y/o el ángulo de difracción (2θ) mostrado en la Tabla 3 descrita en ese documento. También, se caracteriza por el espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 15 en el presente documento o por la calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Figura 16 en el presente documento.

Cada forma cristalina del compuesto I, del compuesto II y del compuesto III se define por los datos fisicoquímicos como se describe en el presente documento. Sin embargo, cada datos de espectros son de alguna manera variables por naturaleza y no deben interpretarse estrictamente.

Por ejemplo, en los datos de espectro de difracción en polvo de rayos X, el ángulo de difracción (2θ) y sus patrones globales son importantes por naturaleza para la identificación de la identidad de los cristales y la intensidad relativa es de alguna manera variable dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, del tamaño de partícula y de la condición de la medición.

Además, en la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para confirmar la identidad de los cristales, los patrones globales son importantes pero de alguna manera variables dependiendo de la condición de la medición.

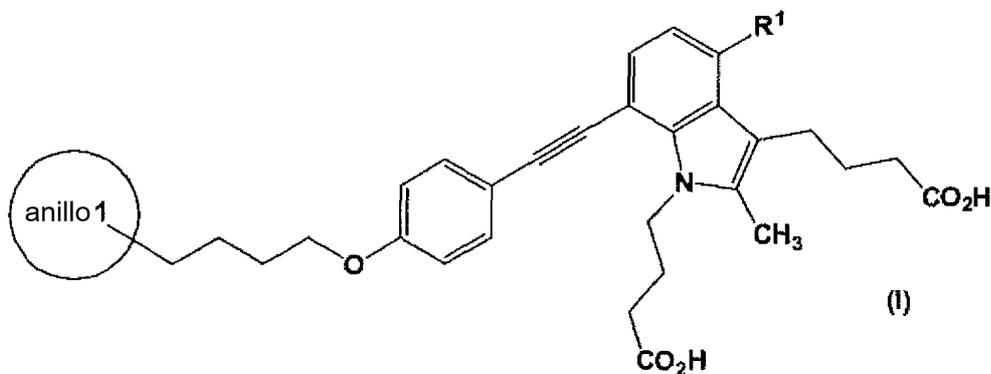
Por lo tanto, en la forma cristalina de la presente invención, una forma cristalina en la que el espectro de difracción en polvo de rayos X o la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y su patrón son totalmente similares está dentro de la forma cristalina de la presente invención.

El compuesto mostrado por la fórmula general (I) que incluye el compuesto I, el compuesto II y el compuesto III pueden producirse de acuerdo con cualquier método conocido, por ejemplo, un método tal como sigue, y su método o Ejemplos similares.

Obsérvese que en la presente invención, "dioxano" significa 1,4-dioxano y "dimetoxietano" significa 1,2-dimetoxietano.

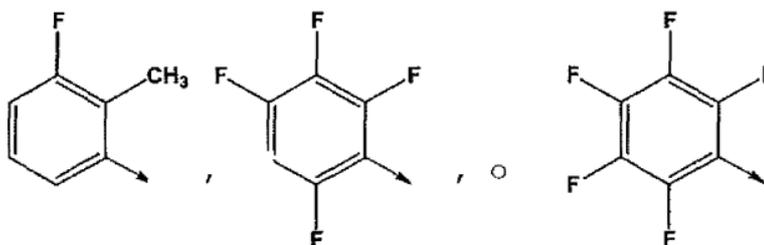
El compuesto mostrado por la fórmula general (I) que incluye el compuesto I, el compuesto II y el compuesto III

5



en la que el anillo 1 representa

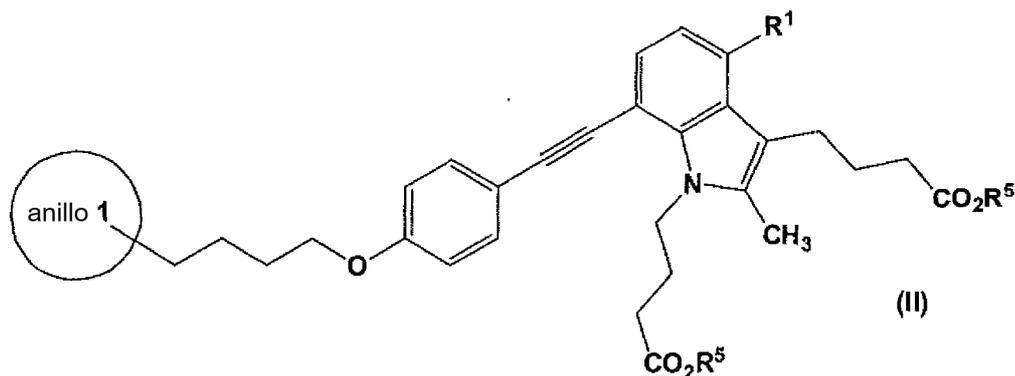
10



R¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, puede producirse por cualquier método conocido, por ejemplo, el método mostrado como sigue y su método similar o cualquier método mostrado en los Ejemplos.

15

El compuesto mostrado por la fórmula general (I) puede producirse por una reacción de hidrólisis alcalina de un compuesto mostrado por la fórmula general (II)



20

en la que R⁵ representa un grupo alquilo C1-6 (preferentemente, un grupo metilo, un grupo etilo), los otros símbolos representan el mismo significado como se describe anteriormente.

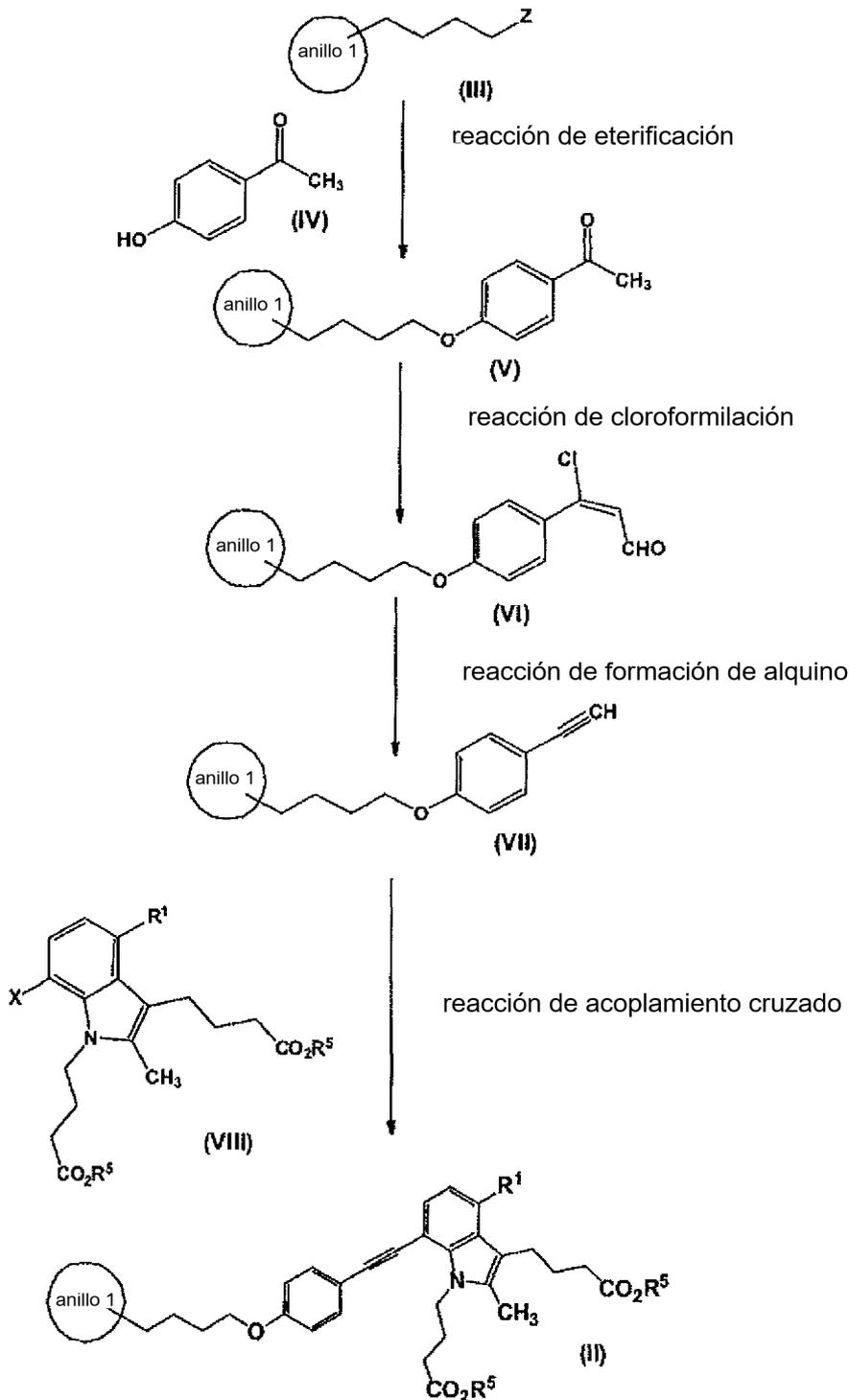
25

La reacción de hidrólisis alcalina del compuesto mostrado por la fórmula general (II) se lleva a cabo, por ejemplo, usando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido lítico, etc.), un hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido bórico, hidróxido cálcico, etc.) o un carbonato de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (etilenglicol, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima, etc.) a una temperatura de 0 a 120 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con una solución acuosa de hidróxido sódico o de hidróxido potásico en un disolvente orgánico mezclado de metanol o etanol y tetrahidrofurano o dimetoxietano a aproximadamente 25-50 °C.

30

5 El compuesto de fórmula (III) puede prepararse de acuerdo con el método como se muestra en el Esquema de Reacción 1. En el Esquema de Reacción 1, X representa un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometansulfonilo (preferentemente, un átomo de bromo), Z representa un átomo halógeno, un grupo metansulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo (preferentemente, un átomo halógeno) y otros símbolos representan el mismo significado como se define anteriormente.

Esquema de reacción



10 En el Esquema de Reacción 1, la reacción de eterificación, la reacción de cloroformilación, la reacción de formación de alquino y la reacción de acoplamiento cruzado pueden llevarse a cabo en cualquier condición conocida, por ejemplo, en condiciones como se expone a continuación, o en condiciones de los Ejemplos como se describe en la

presente memoria descriptiva.

(1) Cuando Z es un átomo halógeno, un grupo metansulfoniloxi o un grupo p-toluensulfoniloxi, la reacción de eterificación entre el compuesto de fórmula (III) y el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, cloroformo, cloruro de metileno, dietiléter, tetrahidrofurano, acetona, benceno o tolueno, en presencia de un hidróxido de metales alcalinos (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido lítico), un hidróxido de metales alcalinotérreos (tal como hidróxido bórico o hidróxido cálcico) o un carbonato de metales alcalinos (tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio), un fosfato de metales alcalinos (tal como fosfato potásico) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos y en presencia o en ausencia de un catalizador de transferencia de fase (tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrógeno sulfuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio), un haluro de metales alcalinos (tal como yoduro potásico, yoduro sódico, bromuro potásico, bromuro sódico) a una temperatura de 0 °C a 120 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto en presencia de carbonato potásico, fosfato potásico o carbonato de cesio y en presencia o ausencia de una solución acuosa de yoduro potásico en N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilacetamida a aproximadamente 40-80 °C. (2) Cuando Z es un grupo hidroxilo, la reacción de eterificación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno o tolueno) en presencia de un compuesto azo (tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o 1,1'-azobis(N,N'-dimetilformamida)) y un compuesto fosfina (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina o trimetilfosfina) a una temperatura de 0 a 60 °C.

En el Esquema de Reacción 1, la reacción de cloroformilación del compuesto de fórmula general (V) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente clorante (tal como cloruro de fosforilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo) en un agente formilante (tal como N,N-dimetilformamida, N-formilpirrolidina, N-formilpiperidina, N-metilformanilida, N-formilmorfolina, N-formildifenilamina, N-formildietilamina, N-formildiisopropilamina) o en combinación de estos agentes formilantes y un disolvente orgánico (tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, éter de dietilo, dimetoxietano, acetonitrilo, nitrometano, nitroetano) a 0-120 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con cloruro de fosforilo en N,N-dimetilformamida a aproximadamente 25 °C.

En el Esquema de Reacción 1, la reacción de formación de alquino del compuesto de fórmula general (VI) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto en un disolvente orgánico (tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, cloruro de metileno, éter de dietilo, t-butilmetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima, benceno, tolueno, etilenglicol, metanol, etanol, 2-propanol), en presencia de un hidróxido de metales alcalinos (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido lítico), un alcóxido de metales alcalinos (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, t-butóxido potásico), un hidróxido de metales alcalinotérreos (tal como hidróxido bórico, hidróxido cálcico) o un carbonato de los mismos (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico), un fosfato de metales alcalinos (tal como fosfato potásico) o la solución acuosa o la mezcla de los mismos, en presencia o en ausencia de un catalizador de transferencia de fase (tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio) a 0-100 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto con una solución acuosa de hidróxido potásico o de hidróxido sódico en dimetilsulfóxido o dioxano a aproximadamente 50-70 °C.

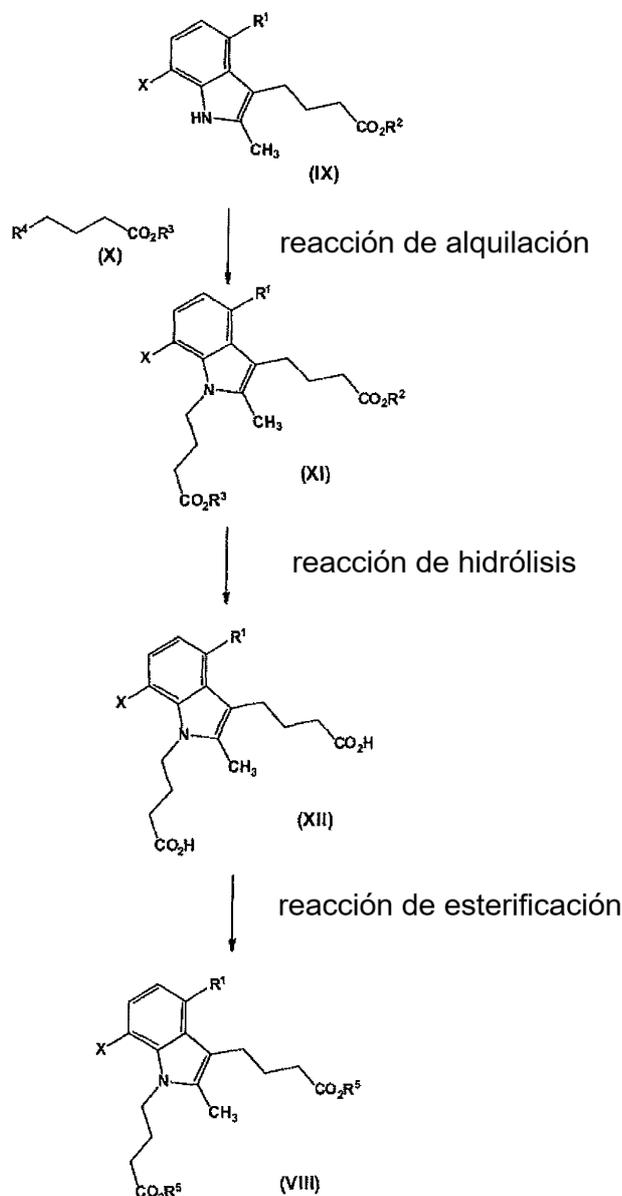
La reacción de acoplamiento cruzado del compuesto mostrado por la fórmula general (VII) y del compuesto mostrado por la fórmula general (VIII) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar en un disolvente orgánico (tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, benceno, tolueno, xileno, heptano, ciclohexano, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etanol, 2-propanol, polietilenglicol, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetonitrilo, agua o una mezcla de los mismos) o en condición libre de disolvente, en presencia o en ausencia de una base (tal como dietilamina, trietilamina, propilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dibutilamina, tributilamina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, hidróxido sódico, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico, fosfato sódico, fosfato potásico, fluoruro potásico) y un catalizador (tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (Pd(PPh₃)₄), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (PdCl₂(PPh₃)₂), acetato de paladio (Pd(OAc)₂), dicloruro de paladio (PdCl₂), paladio negro, bis{1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen}dicloropaladio (PdCl₂(dppf)₂), paladio de diclorobisililo (Pd₂Cl₂(alilo)₂), yoduro de fenilbis(trifenilfosfino) de paladio (PhPdI(PPh₃)₂), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃), bis (tri-terc-butilfosfino) paladio (Pd('Bu₃P)₂)) solo o una mezcla del mismo con un ligando (tal como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina) o una mezcla del mismo con un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I)) y en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio) a una temperatura de temperatura ambiente a 120 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar en acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o acetonitrilo o en condición libre de disolvente, usando trietilamina o diisopropilamina y

un catalizador (dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) o bis(tri-*t*-butilfosfino)paladio ($\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$) solo o una mezcla del mismo con trifenilfosfina o una mezcla del mismo con yoduro de cobre (I) a aproximadamente 60-85 °C.

5 Los compuestos que se usan como materiales de partida o reactivos y los de las fórmulas (III) y (IV) se conocen por sí mismos o pueden prepararse fácilmente usando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva o cualquier método convencional conocido, por ejemplo, cualquier método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (escrito por Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

10 El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse de acuerdo con el método como se muestra en el Esquema de Reacción 2. En el Esquema de Reacción 2, R^2 representa un grupo alquilo C1-6 o un átomo de hidrógeno (preferentemente, representa un grupo etilo, un grupo butilo), R^3 representa un grupo alquilo C1-6 o un átomo de hidrógeno (preferentemente, un grupo etilo, un grupo butilo), R^4 representa un átomo halógeno (preferentemente, un átomo de bromo) y otros símbolos representan el mismo significado como se define anteriormente.

Esquema de reacción 2



20 En el Esquema de Reacción 2, la reacción de alquilación, la reacción de hidrólisis y la reacción de esterificación pueden llevarse a cabo en condiciones conocidas, por ejemplo, en condiciones como se explica a continuación o en las condiciones de los Ejemplos como se describen en la presente memoria descriptiva.

5 En el Esquema de Reacción 2, la reacción de alquilación del compuesto mostrado por la fórmula general (IX) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un fosfato de metales alcalinos (tales como fosfato sódico, fosfato potásico), un carbonato de metales alcalinos (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico), un alcóxido de metales alcalinos (tal como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido sódico, t-butóxido potásico), un hidróxido de metales alcalinos (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido lítico) o un hidróxido de metales alcalinotérreos (tal como hidróxido bórico, hidróxido cálcico) y éster de 4-halobutirato de fórmula general (X) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio) en un disolvente orgánico (tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, cloruro de metileno, éter de dietilo, éter de t-butil metilo, tetrahidrofurano, acetona, diglima, benceno, tolueno) a 0-100 °C. Preferentemente, en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar fosfato potásico o carbonato césico y 4-bromobutirato de etilo a aproximadamente 45-60 °C.

15 En el Esquema de Reacción 2, la reacción de hidrólisis del compuesto mostrado por la fórmula general (XI) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar una solución acuosa de hidróxidos de metales alcalinos (tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido lítico), una solución acuosa de hidróxidos de metales alcalinotérreos (tales como hidróxido bórico, hidróxido cálcico) en un disolvente orgánico (tal como metanol, etanol, 2-propanol, etilenglicol, éter de dietilo, éter de t-butil metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima) a 0-100 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con una solución acuosa de hidróxido sódico o de hidróxido potásico en un disolvente orgánico mezclado de metanol o etanol y tetrahidrofurano o dimetoxietano a aproximadamente 25-50 °C.

20 En el Esquema de Reacción 2, la reacción de esterificación del compuesto mostrado por la fórmula general (XII) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido orgánico (tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico) o ácido sólido (amberita etc.) en un disolvente orgánico (tal como metanol) a 0-65 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar con ácido sulfúrico en metanol a 50 °C.

25 Como un método alternativo, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un agente metilante (tal como yoduro metílico, dimetilsulfato) y un carbonato de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato césico) en un disolvente orgánico (tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima) a 0-100 °C.

30 Los compuestos que se usan como materiales de partida o reactivos y los de las fórmulas (IX) y (X) se conocen por sí mismos o pueden prepararse fácilmente usando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva o cualquier método convencional conocido, por ejemplo, cualquier método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (escrito por Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

35 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, como será evidente para los expertos en la materia, la reacción con calentamiento puede llevarse a cabo usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

40 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, también puede usarse un reactivo soportado en fase sólida que está soportado apropiadamente en un polímero (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol).

45 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por medios de purificación convencionales, por ejemplo, destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando un gel de sílice o silicato magnésico, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina secuestradora o cromatografía en columna o lavado o recristalización. La purificación puede llevarse a cabo para cada reacción o puede llevarse a cabo después de completarse algunas reacciones.

50 En la presente invención, la forma cristalina de la presente invención puede prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, por ejemplo, un método mostrado como sigue, y su método o Ejemplos similares. También, cuando se reprecipita, puede usarse o no cristal de siembra.

55 El cristal tipo C del compuesto I puede prepararse a partir del compuesto I similar al ejemplo 14(2) del Documento de Patente 3 o el Ejemplo 10(1) descrito a continuación, por ejemplo, usando el siguiente método.

60 El compuesto I se añade a un disolvente mezclado de acetona y agua y se agita a aproximadamente 70 °C durante 8 horas o más. Después, el cristal tipo C del compuesto I puede obtenerse enfriando a temperatura ambiente.

65

Alternativamente, el compuesto I se añade a un disolvente mezclado de acetona y agua y se añade el cristal de siembra y se agita a aproximadamente 50-60 °C durante 2 horas o más. Después el cristal tipo C de compuesto I puede obtenerse enfriando a temperatura ambiente.

5 El método para obtener el cristal tipo C del compuesto I es preferentemente el siguiente método.

El compuesto I se añade a un disolvente mezclado de acetona y agua y el cristal sembrado se añade y se agita a 50-60 °C durante 2 horas o más. Después el compuesto se enfría a temperatura ambiente.

10 El cristal tipo B del compuesto II puede prepararse a partir del compuesto producido similar al Ejemplo 9 del Documento de Patente 3 o el Ejemplo de Referencia 1 descrito a continuación, por ejemplo, usando el siguiente método.

15 El compuesto II puede resolverse en un disolvente mezclado (por ejemplo, un disolvente mezclado de etanol, acetonitrilo, 1-propanol o 2-propanol y agua, un disolvente mezclado de acetonitrilo o éter de t-butil metilo y octano) y después puede enfriarse para obtener el cristal tipo B del compuesto II.

El método para obtener el cristal tipo B del compuesto II es preferentemente el siguiente método.

20 El compuesto II se resuelve en un disolvente mezclado de etanol y agua a aproximadamente 70 °C. Después el compuesto se enfría a temperatura ambiente.

25 El cristal tipo C del compuesto III puede prepararse a partir del compuesto producido de forma similar al Ejemplo 14(3) del Documento de Patente 3 o el Ejemplo 10(2) descrito a continuación, por ejemplo, usando el siguiente método.

El cristal tipo C del compuesto III puede obtenerse disolviendo el compuesto III en etanol a aproximadamente 65 °C y después añadiendo esta solución a agua a una temperatura interna de 25 °C o menor.

30 [Toxicidad]

El cristal tipo C del compuesto I, el cristal tipo B del compuesto II o el cristal tipo C del compuesto III tienen una toxicidad muy baja y se considera lo suficientemente seguro para el uso farmacéutico.

35 [Aplicación a productos farmacéuticos]

40 La forma cristalina de la presente invención está destinada a antagonizar el receptor cisLT₁/cisLT₂. En consecuencia, el compuesto es útil como, por ejemplo, inhibidores de la contracción de las vías aéreas, inhibidores de la infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y basófilos), inhibidores de la secreción mucosa o inhibidores de la hipersensibilidad aumentada de las vías aéreas.

45 Adicionalmente, la forma cristalina de la presente invención es útil como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas al receptor cisLT₁/cisLT₂, por ejemplo, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma (por ejemplo, asma bronquial, asma inducido por aspirina y asma inducido por ejercicio), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), enfisema pulmonar, bronquitis crónica, neumonía (por ejemplo, neumonía intersticial y neumonía eosinofílica), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), síndrome de apnea (síndrome de apnea del sueño, respiración de trastorno del sueño acompañada de hipertrofia aenotonsilar o respiración de trastorno del sueño después de adenoidectomía/tonsilectomía), rinitis alérgica, sinusitis (por ejemplo, sinusitis aguda, sinusitis crónica y sinusitis eosinofílica), fibrosis pulmonar y tos (por ejemplo, tos crónica y tos seca)) o como un agente expectorante o un agente antitusivo.

50 Además, la forma cristalina de la presente invención también es útil como un agente para la mejora de la función respiratoria. Como se usa en el presente documento, la frase "función respiratoria" se refiere a, por ejemplo, el influjo o el eflujo de aire hacia/desde el pulmón (capacidad vital pulmonar), el transporte de oxígeno desde el pulmón hacia la sangre para dar como resultado la descarga de CO₂ desde la sangre hacia fuera del cuerpo (capacidad de intercambio de oxígeno) o la resistencia respiratoria.

55 Como se usa en el presente documento, la frase "órgano respiratorio" se refiere a una parte corporal que está implicada en la respiración, tal como las vías aéreas, la cavidad oral, la cavidad nasal, los senos nasales, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y el pulmón.

60 Además, la forma cristalina de la presente invención también es útil para prevenir y/o tratar otras enfermedades en las que está implicado el receptor cisLT₁/cisLT₂, tales como enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad isquémica cardíaca (angina de pecho, infarto de miocardio), síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiomiopatía (por ejemplo, cardiomiopatía dilatada y cardiomiopatía hipertrófica), pericarditis, valvulitis, miocarditis, tamponamiento cardíaco, síndrome de salida cardíaca baja y estenosis mitral), hipertensión

pulmonar (hipertensión pulmonar primaria), fibrosis quística, arterioesclerosis, fibrosis pulmonar, ictus (infarto cerebral), edema cerebral, cistitis intersticial, aneurisma, dolor de cabeza (por ejemplo, migraña, cefalea en racimos y dolor de cabeza tipo tensión), enfermedades ginecológicas (por ejemplo, endometriosis y dismenorrea), enfermedad de Meniere, epilepsia, cáncer, enfermedades renales, ulceración gastrointestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, exantema, degeneración macular por envejecimiento y retinopatía diabética.

Adicionalmente, la forma cristalina de la presente invención puede suministrarse en la producción debido a su estabilidad termodinámica y tiene estabilidad de conservación mejorada debido a la fotoestabilidad y a la estabilidad a la humedad mejoradas y es por lo tanto muy útil como un fármaco en lote de una medicina.

Como se usa en el presente documento, la frase "actividad antagonista del receptor cisLT₁/cisLT₂" significa que el compuesto de la presente invención muestra efectos antagonistas tanto en el receptor cisLT₁ como en el receptor cisLT₂.

La forma cristalina de la presente invención puede administrarse en combinación con otros medicamentos de tal manera que (1) se suplemente y/o se potencie los efectos preventivos y/o de tratamiento de la forma cristalina de la presente invención, (2) se mejore la farmacocinética y la absorción de la forma cristalina de la presente invención y se disminuya la dosificación de la forma cristalina de la presente invención y/o (3) se disminuyan los efectos adversos de la forma cristalina de la presente invención.

La forma cristalina de la presente invención y los otros medicamentos pueden administrarse en forma de un fármaco de combinación que tiene estos componentes formulados en una preparación o pueden administrarse en preparaciones separadas. En el caso en el que estos medicamentos se administren en preparaciones separadas, pueden administrarse simultáneamente o en momentos diferentes. En el último caso, la forma cristalina de la presente invención puede administrarse antes de los otros medicamentos. De forma alternativa, los otros medicamentos pueden administrarse antes de la forma cristalina de la presente invención. El método de administración de estos puede ser el mismo o diferente.

Los otros medicamentos anteriormente mencionados pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas, polipéptidos, polinucleótidos (ADN, ARN y genes), antisentidos, señuelos, anticuerpos, vacunas, etc. de alto peso molecular. La dosis de los otros medicamentos puede seleccionarse apropiadamente tomando la dosis clínicamente usada como un patrón. La relación de formulación entre la forma cristalina de la presente invención y los otros medicamentos puede seleccionarse apropiadamente, dependiendo de la edad y del peso corporal de un sujeto a tratarse, del método y del tiempo de administración, de la enfermedad objetivo, de sus síntomas o sus afecciones y de la combinación. Por ejemplo, los otros medicamentos pueden usarse en un intervalo de 0,01 a 100 partes en masa, con respecto a 1 parte en masa de la forma cristalina de la presente invención. Los otros medicamentos pueden administrarse solos o en cualquier combinación de los mismos, por ejemplo, uno cualquiera o más compuestos seleccionados de los siguientes grupos iguales o diferentes a relaciones apropiadas. Los otros medicamentos que sirven para suplementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o de tratamiento de la forma cristalina de la presente invención se entiende que abarcan no solamente los unos que se hayan descubierto en algún momento, sino también los unos a descubrirse en el futuro, basados en el mecanismo anteriormente mencionado.

Las enfermedades en las cuales el fármaco de combinación anterior es eficaz en términos de efectos preventivos y/o de tratamiento no se limitan específicamente. Las enfermedades pueden ser aquellas en las cuales los efectos preventivos y/o de tratamiento de la forma cristalina de la presente invención se suplementan y/o se potencian.

Los ejemplos de los otros medicamentos, que actúan para suplementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o de tratamiento de la forma cristalina de la presente invención contra el asma, incluyen antagonistas del receptor de leucotrienos, agentes antihistamínicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la elastasa, agentes anticolinérgicos, agentes antialérgicos (por ejemplo, inhibidores de la liberación de mediadores químicos, antagonistas de la histamina, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor de tromboxano e inhibidores de las citocinas Th₂), agentes esteroideos, agentes broncodilatadores (derivados xantina, agentes simpatomiméticos, agentes parasimpáticos), agentes de terapia de vacuna, formulaciones de oro, medicinas herbales chinas, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, estimulantes del receptor 2 de canabinoide, agentes antitusivos, agentes expectorantes y extractos de tejido cutáneo de conejo inoculado con el virus vacuna.

Los ejemplos del antagonista del receptor de leucotrienos incluyen hidrato de pranlukast, montelukast sódico, zafirlukast, MK-571, LY-203647, WY-46016, WY-48422, WY-49353, WY-49451, RG-12553, MDL-43291, CGP-44044A, RG-14524, LY-287192, LY-290324, L-695499, RPR-105735B, WAY-125007, OT-4003, LM-1376, LY-290154, SR-2566, L-740515, LM-1453, CP-195494, LM-1484, CR-3465, ablukast, pobilukast, sulukast, L-648051, RG-12525, RG-7152, SK&F-106203, SR-2640, WY-50295, iralukast sódico, verlukast, MCC-847, BAY-x-7195, ritolukast, cinalukast, CGP-44826, FK-011, YM-158, MEN-91507, KCA-757, RS-601, RS-635, S-36496, ZD-3523, DS-4574, pirodomast, AS-35, YM-57158, MCI826, NZ-107, 4414-CERM, YM-16638, Wy-48252, Wy-44329, Wy-

48090, VUF-4679, tomelukast, SM-11044, SC-39070, OT-3473, N-2401, LY-243364, L-649923, doqualast, DP-1934, YM-17551, Wy-47120, VUF-K-8707, SK&F-88046, SK&F-101132, SK&F-102922, LY-137617, LY-163443, LY-302905, L-647438, L-708738, KY-234, FPL-55712, CP-288886, S-36527, CGP-35949, CS-615, MDL-19301D, SCH-40120, y ZD-3705.

5 Es preferible que el antagonista del receptor de leucotrienos sea hidrato de pranlukast, montelukast sódico, zafirlukast o MK-571 y es más preferible que el antagonista del receptor de leucotrienos sea hidrato de pranlukast, montelukast sódico o zafirlukast.

10 Los ejemplos del agente antihistamínico incluyen difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, teocato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, dimenhidrinato, maleato de dl-clorfeniramina, maleato de d-clorfeniramina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de prometazina, tartrato de alimemazina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de homoclorciclina, hidroxicina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de levocabastina, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina y acrivastina.

15 Un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 es preferible como el inhibidor de la fosfodiesterasa. Los ejemplos del inhibidor de la fosfodiesterasa 4 incluyen rolipram, ciclomilast (nombre comercial: Ariflo), Bay19-8004, Nik-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), SCH-351591), YM-976, V-11294A, PD-168787 y D-4396, IC-485.

20 Los ejemplos del inhibidor de la elastasa incluyen hidrato de sivelestat sódico (ONO-5046), ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, GW-311616, AE-3763, DMP-777, L-659286, L-658758, L-680833 y L-683845.

25 Los ejemplos del agente anticolinérgico incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio y revatropato (UK-112166).

30 Entre los agentes antialérgicos, los ejemplos del inhibidor de la liberación de mediadores químicos incluyen cromoglicato sódico, tranilast, amlexanox, repirinast, ibudilast, pemirolast potásico, tazanolast, nedocromil, cromoglicato e israpafant.

35 Entre los agentes antialérgicos, los ejemplos del antagonista de la histamina incluyen fumarato de quetotifeno, clorhidrato de azelastina, oxatomida, mequitazina, terfenadina, difumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, ebastina, clorhidrato de cetiricina, clorhidrato de olopatadina, loratadina y fexofenadina.

Entre los agentes antialérgicos, los ejemplos del inhibidor de la tromboxano sintasa incluyen clorhidrato de ozagrel e imitrodast sódico.

40 Entre los agentes antialérgicos, los ejemplos del antagonista del receptor de tromboxano incluyen seratrodist, ramatrobán, hidrato de domitrobán cálcico y KT-2-962.

Entre los agentes antialérgicos, los ejemplos del inhibidor de las citocinas Th2 incluyen tosilato de suplatast.

45 Los agentes esteroideos como medicinas externas incluyen propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato de butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de butirato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato de valerato de prednisolona, acetona de flucinolona, dipropionato de beclometasona, acetona de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de aclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona y fludrocortida.

50 Los agentes esteroideos como medicinas internas e inyecciones incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, acetato butílico de prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, fosfato de dexametasona sódica, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona. Las medicinas inhalantes incluyen dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitoato de dexametasona, furoato de nometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona y succinato de metilprednisolona sódica.

55 Entre los agentes broncodilatadores, los ejemplos del derivado xantina incluyen aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina y proxifilina, teofilina colina.

- Entre los agentes broncodilatadores, los ejemplos del agente simpatomimético incluyen epinefrina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de dl-metilefedrina, clorhidrato de metoxifenamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de clorprenalina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, bromhidrato de fenoterol, fumarato de formoterol, clorhidrato de clebuterol, clorhidrato de mabuterol, xinafoato de salmeterol, R,R-formoterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855 y S-1319.
- Entre los agentes broncodilatadores, los ejemplos del agente parasimpático incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio y revatropato (UK-112166).
- Los ejemplos del agente de terapia de vacuna incluyen paspat, astremedina, broncasma berna y CS-560.
- Los ejemplos de la formulación de oro incluyen aurotiomalato sódico.
- Los ejemplos del agente anti-inflamatorio no esteroideo básico incluyen clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, epirizol y emorfazona.
- Los ejemplos del inhibidor de la 5-lipooxigenasa incluyen Zileuton, docebenona, piripost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de darbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175, ETH-615, AM-103 y MK-0633
- Los ejemplos del antagonista de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa incluyen MK-591, MK-886, MK-0633 y AM-103.
- Los ejemplos del inhibidor de la leucotrieno sintasa incluyen auranofina, maleato de proglumetacina, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, amlexanox y E-6700.
- Los ejemplos de las prostaglandinas (en lo sucesivo en el presente documento denominadas brevemente "PG") incluyen agonistas del receptor de PG y antagonistas del receptor de PG.
- Los ejemplos del receptor de PG incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), receptores de PGD (DP, CRTH2), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP) y receptor de TX (TP).
- Los ejemplos del agente antitusivo incluyen fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, oximetebanol, bromhidrato de trometorfanol, citrato de pentoxiverina, fosfato de dimorfano, citrato de oxeladina, cloperastina, fosfato de benproperina, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de fominobeno, noscapina, hibenato de tipepidina, clorhidrato de eprazinona y extracto de hierba plantago.
- Los ejemplos del agente expectorante incluyen licor de amoníaco fenilulado, carbonato de hidrógeno sódico, yoduro potásico, clorhidrato de bromhexina, extracto de corteza de cerezo, carbocisteína, fudosteína, clorhidrato de ambroxol, preparación de liberación controlada de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína y tiloxapol.
- Los otros agentes anteriormente mencionados son preferentemente antagonistas del receptor de leucotrienos, agentes esteroideos o agentes simpatomiméticos.
- La forma de dosificación, que se dirige a llevar a la práctica la presente invención, puede estar en forma de una preparación farmacéutica que contiene el compuesto antagonista del receptor $cisLT_1/cisLT_2$ y otros medicamentos para el suplemento y/o la potenciación de los efectos de tratamiento del compuesto formulado en una forma de dosificación o bien una preparación farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes procesados individualmente en formas de dosificación separadas. Tal procesamiento en las formas de dosificación puede llevarse a cabo de acuerdo con el método conocido.
- Para los fines anteriormente mencionados, se administra una composición farmacéutica que contiene la forma cristalina de la presente invención o un fármaco de combinación de la forma cristalina de la presente invención con otros agentes normalmente de forma sistémica o de forma tópica, oral o parenteralmente.
- La dosificación puede variar dependiendo de la edad, del peso corporal, del síntoma, del efecto del tratamiento, de la ruta de administración y de la duración del tratamiento. Generalmente, para un adulto, se administra oralmente de 1 mg a 1.000 mg por dosis de una vez a varias veces al día (preferentemente, una vez al día) o se administra parenteralmente (preferentemente, de forma intravenosa) de 0,1 mg a 100 mg por dosis de una vez a varias veces al día o se administra continuamente en una vena de 1 a 24 horas al día.

Ya que la dosificación puede fluctuar de acuerdo con diversas condiciones como se describe anteriormente, una dosis inferior a la dosis anteriormente especificada puede ser adecuada en algunos casos, mientras que una dosis en exceso del intervalo de dosificación puede requerirse en algunos casos.

5 El compuesto se administra en forma de formulaciones sólidas para administración oral o formulaciones líquidas para la administración oral o formulaciones inyectables, medicinas externas, supositorios, gotas oculares, inhaladores y similares para administración parenteral, para el fin de la presente invención.

10 Las formulaciones sólidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

15 En tales formulaciones sólidas para la administración oral, uno o más agente o agentes activos se formulan directamente de acuerdo con métodos usuales o se mezclan con uno o más de un excipiente (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un agente aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y aluminometasilicato magnésico), un agente desintegrante (por ejemplo, glicolato de celulosa cálcica), un lubricante (por ejemplo, estearato magnésico) y un agente estabilizante o un agente solubilizante (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico). Si es necesario, las formulaciones pueden recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o pueden recubrirse con dos o más capas. Se incluyen también cápsulas hechas de materiales absorbibles tales como gelatina.

20 Las formulaciones líquidas para la administración oral incluyen soluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En tales formulaciones líquidas, uno o más del agente o agentes activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un diluyente comúnmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Adicionalmente, tales formulaciones líquidas pueden incluir también agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromáticos, conservantes o agentes de tamponamiento.

30 Las formulaciones inyectables para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones y formulaciones sólidas para inyección que se disuelven, se suspenden o se emulsionan en disolvente o disolventes para inyección antes del uso. La formulación inyectable se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en un disolvente. Los ejemplos del disolvente pueden incluir agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol o alcoholes tales como etanol y cualquier combinación de los mismos. La formulación inyectable puede contener un agente estabilizante, un agente solubilizante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y polisorbato 80 (marca registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente balsámico y un tampón o un conservante. Estas se preparan esterilizando en el proceso final o por un método de funcionamiento estéril. De forma alternativa, pueden usarse primeramente produciendo formulaciones sólidas estériles tales como formulaciones secadas por congelación y disolviéndolas en agua esterilizada o destilada estéril para inyección u otro disolvente estéril antes de su uso.

40 Las gotas oculares para administración parenteral pueden estar en forma de gotas oculares, gotas oculares tipo suspensión, gotas oculares tipo emulsión o gotas oculares que se disuelven en un disolvente en el uso actual o ungüentos oculares.

45 Estas gotas oculares se preparan por métodos conocidos. Por ejemplo, en el caso de gotas oculares líquidas, pueden prepararse seleccionando e incorporando apropiadamente un agente de tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico y glicerina concentrada), un tampón (por ejemplo, fosfato sódico y acetato sódico), un agente tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80 (marca comercial), estearato de polioxilo 40 y aceite de ricino endurecido con polioxietileno), un agente estabilizante (por ejemplo, citrato sódico y edetato sódico) y un antiséptico (por ejemplo, cloruro de benzalconio y Parabeno), dependiendo de las necesidades. Estas se preparan esterilizando en el proceso final o por un método de funcionamiento estéril.

55 La formulación inhalable para administración parenteral puede estar en forma de un aerosol, de una formulación líquida inhalable o de un polvo inhalable. La formulación inhalable líquida puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en agua o en otro medio apropiado antes de la aplicación.

60 Estas formulaciones inhalables pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, las formulaciones líquidas inhalables pueden prepararse seleccionando apropiadamente un antiséptico (por ejemplo, cloruro de benzalconio y Parabeno), un agente colorante, un tampón (por ejemplo, fosfato sódico y acetato sódico), un agente de tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico y glicerina concentrada), un agente espesante (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), un promotor de la absorción, dependiendo de las necesidades.

65 Los polvos inhalables pueden prepararse seleccionando e incorporando apropiadamente un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico y una sal del mismo (por ejemplo, estearato magnésico)), un agente aglutinante (por ejemplo, almidón y dextrina), un excipiente (por ejemplo, lactosa y celulosa), un agente colorante, un agente antiséptico (por ejemplo, cloruro de benzalconio y Parabeno), un promotor de la absorción, dependiendo de las necesidades.

Las formulaciones líquidas inhalables pueden administrarse normalmente mediante pulverizadores (por ejemplo atomizador y nebulizador) y los polvos inhalables pueden administrarse usando inhaladores para formulaciones en polvo.

- 5 Otras formulaciones para administración parenteral incluyen preparaciones líquidas para la aplicación externa, ungüentos, linimentos, formulaciones pulverizadas, supositorios y pesarios para la administración intravaginal, que contienen una o más sustancias activas y pueden procesarse por métodos convencionales.

10 La formulación pulverizada incluye, además de los diluyentes comúnmente usados, un agente estabilizante tal como sulfito de hidrógeno sódico y un tampón que proporcione tonicidad, por ejemplo un agente de tonicidad tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico. Para la preparación de la formulación pulverizada, los detalles de la misma pueden encontrarse, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 2.868.691 y N.º 3.095.355.

15 Ejemplo

Los disolventes en paréntesis como se indica en la posición de la separación cromatográfica y TLC denotan los disolventes de elución o los disolventes en desarrollo como se usan, estando la relación en una base en volumen. El disolvente en paréntesis como se indica bajo el encabezamiento de la RMN denota el disolvente usado en la medición.

20 Los compuestos en los siguientes Ejemplos se nombraron usando ACD/Nombre (versión 6.00, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.).

25 Ejemplo 1

4-(7-Bromo-2-metil-1H-indol-3-il)butanoato de etilo

A una solución de clorhidrato de (2-bromofenil)hidrazina (14 g) en etanol (60 ml), se añadió ácido 5-acetilvalérico (9,0 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 40 minutos y se añadió a la misma ácido sulfúrico concentrado (6,0 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico que se extrajo después con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título (15 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,23, 1,89-2,00, 2,31, 2,39, 2,72, 4,10, 6,95, 7,24, 7,43, 7,91.

Ejemplo 2

40 4,4'-(7-Bromo-2-metil-1H-indol-1,3-diil)butanoato de dietilo

El compuesto (18 g) preparado en el Ejemplo 1 se disolvió en dimetilsulfóxido (110 ml) y se añadieron al mismo 4-bromobutirato de etilo (76 g) y carbonato césico (145 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 4L, columna inyectada 3L; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para obtener el compuesto del título (24 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Rf 0,31 (hexano:acetona = 17:3)

50 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,24, 1,26, 1,83-1,98/, 1,98-2,12, 2,30, 2,36, 2,39, 2,73, 4,09-4,20, 4,47-4,52, 6,88, 7,26, 7,42.

Ejemplo 3

55 4,4'-(7-[[4-(Acetiloxi)fenil]etilil]-2-metil-1H-indol-1,3-diil)dibutanoato de dietilo

A una solución del compuesto (5,5 g) preparado en el Ejemplo 2 y acetato de 4-etilfenilo (3,8 g) en acetonitrilo (25 ml), se añadieron diisopropilamina (3,3 ml) y bis(tri-terc-butilfosfino)paladio (320 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 3L, columna inyectada 2L; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para obtener el compuesto del título (5,9 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

60 TLC: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

65 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,21, 1,24, 1,86-1,98, 2,10-2,22, 2,25-2,37, 2,75, 4,04-4,14, 4,59-4,65, 7,03, 7,11, 7,32, 7,50, 7,55.

Ejemplo 4

4,4'-[7-[(4-Hidroxifenil)etnil]-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato de dietilo

- 5 Se añadió carbonato potásico (3,1 g) a una solución del compuesto (5,9 g) preparado en el Ejemplo 3 en etanol (11 ml) y dimetoxietano (11 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal 2L, columna inyectada L; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 6:4) para obtener el compuesto del título (4,8 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 10 TLC: Rf 0,29 (hexano:acetato de etilo = 2:1)
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,22, 1,26, 1,82-1,99, 2,05-2,21, 2,32, 2,36, 2,75, 4,04-4,14, 4,62, 5,39, 6,83, 7,01, 7,30, 7,42, 7,48.

15

Ejemplo 5

4-(Pentafluorofenil)but-3-in-1-ol

- 20 A una solución de 1-bromo-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (50 g) en trietilamina (200 ml), se añadieron 3-butin-1-ol (15 g), trifenilfosfina (2,7 g), diclorobis(trifenilfosfinopaladio) (3,6 g) y yoduro de cobre (I) (1,9 g), seguido de agitación a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a la misma éter de terc-butil metilo (500 ml) a la misma, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 65:35) para dar el compuesto del título (43 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 25 TLC: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 4:1)
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,81, 2,78, 3,86.

Ejemplo 6

4-(Pentafluorofenil)butan-1-ol

- 35 A una solución del compuesto (43 g) preparado en el Ejemplo 5 en etanol (430 ml), se añadió paladio carbono al 10 % (50 % de contenido de agua, 4,3 g). La atmósfera dentro del sistema de reacción se reemplazó por argón, seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Al mismo, se añadió paladio carbono al 10 % (50 % de contenido de agua, 4,3 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (41 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 40 TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 4:1)
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,38, 1,52-1,76, 2,74, 3,68.

Ejemplo 7

- 45 4-Metilbensulfonato de 4-(pentafluorofenil)butilo

Se añadió trietilamina (46 ml) a una solución del compuesto (40 g) preparado en el Ejemplo 6 en tolueno (330 ml), seguido de agitación a 0 °C. Se añadieron a la misma cloruro de p-toluensulfonilo (41 g) y clorhidrato de trimetilamina (1,6 g), seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a la misma N,N-dimetiletan-1,2-diamina (7,3 g), seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se hizo ácida añadiendo ácido clorhídrico 2 N, seguido de separación de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con tolueno; la capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada; y se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró, seguido de evaporación del disolvente a presión reducida. Los componentes sólidos se lavaron con hexano-acetato de etilo (10:1) para obtener el compuesto del título (52 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,48 (hexano:acetato de etilo = 5:1)
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,55-1,77, 2,45, 2,6, 4,05, 7,35, 7,78.

Ejemplo 8

4,4'-[2-Metil-7-[(4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil)etnil]-1H-indol-1,3-diil]dibutanoato de dietilo

- 65 Se añadió carbonato cálcico (220 mg) a la solución del compuesto (180 mg) preparado en el Ejemplo 4 y del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo 7 en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

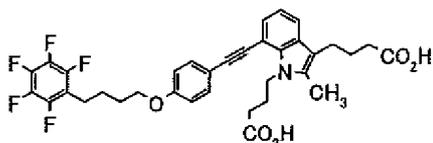
La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por un cromatógrafo líquido preparativo de presión media W-prep 2XY (fabricado por Yamazen Corporation, columna: columna principal M, columna inyectada S; hexano:acetato de etilo = 9:1 → 8:2) para obtener el compuesto del título (160 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,26, 1,71-2,00, 2,05-2,10, 2,25-2,40, 2,68-2,85, 3,99-4,18, 4,62, 6,87, 7,01, 7,31, 7,42-7,52.

Ejemplo de Referencia 1

Ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (compuesto II)



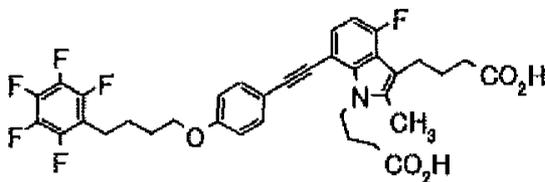
Una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,0 ml) se añadió a una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo 8 en dimetoxietano (2,0 ml) y etanol (2,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Ácido clorhídrico 2 N (1,0 ml) enfriado en hielo se añadió en enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se lavó con diidopropiléter-hexano (9:1) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (120 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,40 (cloruro de metileno:metanol = 9:1)

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,63-1,82, 1,87-2,02, 2,14-2,24, 2,33, 2,67, 2,76, 4,03, 4,54, 6,94-7,03, 7,22, 7,44-7,54, 12,08.

Ejemplo de Referencia 2

Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico



Se produjo (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina de acuerdo con el siguiente método de producción: se vertió 2-bromo-5-fluoroanilina (20 g) en ácido clorhídrico 5 N (200 ml) en enfriamiento en hielo, seguido de agitación durante 20 minutos y una solución de nitrito sódico (8,0 g) en agua (20 ml) se añadió lentamente a la misma, seguido de agitación durante 40 minutos. La mezcla de reacción y una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (150 ml) se añadieron en enfriamiento con hielo a una solución acuosa (200 ml) de sulfito sódico (33 g) y fosfato de dihidrógeno sódico (1,7 g) manteniendo un pH de 6 o mayor, seguido de agitación a 75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se vertió en ácido clorhídrico concentrado a 60 °C, seguido de agitación durante 2 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó en enfriamiento con hielo con una solución acuosa de hidróxido sódico 12 N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua; y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto hidrazina. Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1→Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo de Referencia 1 usando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de clorhidrato de (2-bromofenil)hidrazina, se obtuvo el compuesto de la presente invención que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,43 (cloruro de metileno:metanol = 9:1)

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,64-1,84, 1,88-2,02, 2,14-2,23, 2,33, 2,68-2,82, 4,02, 4,49-4,59, 6,76, 6,97, 7,19, 7,47, 12,08.

Ejemplo 9 (1) y Ejemplo de Referencia 3

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1→Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 8→Ejemplo de Referencia 1 usando (2-bromo-5-fluorofenil)hidrazina en lugar de clorhidrato de (2-bromofenil)hidrazina y usando el sulfonato correspondiente en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7, se obtuvieron los compuestos que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 9 (1)

Ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (compuesto I)

- 5 TLC: Rf 0,58 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
 RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,59-1,85, 1,87-2,05, 2,10-2,26, 2,32, 2,59-2,82, 4,05, 4,48-4,63, 6,76, 6,91-7,06, 7,08-7,16, 7,20, 7,48, 12,08.

10 Ejemplo de Referencia 3

Ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (compuesto III)

- 15 TLC: Rf 0,57 (cloruro de metileno:metanol = 9:1);
 RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,61-1,83, 1,87-2,02, 2,13-2,23, 2,32, 2,64-2,79, 4,02, 4,49-4,61, 6,76, 6,97, 7,20, 7,38-7,58, 12,08.

20 Ejemplo de Referencia 4

Cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (compuesto I)

- 25 El compuesto (500 mg) preparado en el Ejemplo 9 se resolvió en tolueno (300 ml) a 80 °C. Esta solución se añadió a n-heptano (150 ml) gota a gota a 50 °C o menor. Después de enfriar a 0 °C, el precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (490 mg).

Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 1 y en la Figura 2, respectivamente.

- 30 (1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
 Objetivo: Cu
 Voltaje: 40 kV
 Corriente: 40 mA.

- 35 El cristal puede caracterizarse por el espectro de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cu-Kα con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

40

Tabla 1

ángulo de difracción (2θ)	intensidad relativa
5,34	100
10,99	4
11,58	7
12,49	5
14,25	24
15,76	12
16,43	34
19,03	9
19,56	7
21,03	16
21,54	9
23,16	9
24,18	8

- (2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 45 Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
 Cantidad de Muestra: 1,14 mg
 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 μl)

Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min

Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

5 El cristal tipo B del compuesto I tiene un primer pico endotérmico de aproximadamente 127 °C, un segundo pico endotérmico de aproximadamente 146 °C y un tercer pico endotérmico de aproximadamente 157 °C. El pico a 127 °C corresponde a la fusión del cristal tipo B. Los picos a 146 °C y 157 °C corresponden a la fusión del cristal tipo A y del cristal tipo C, respectivamente.

10 Ejemplo 10

10 Cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etiril)-2-metil-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (compuesto I)

15 Al compuesto (30 mg) preparado en el ejemplo 9(1) se añadió un disolvente mezclado de acetona (0,3 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante 15 horas. Después, la mezcla se enfrió a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas. El precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (29 mg).

20 Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 3 y en la Figura 4, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

25 Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
Objetivo: Cu
Voltaje: 40 kV
Corriente: 40 mA.

30 El cristal puede caracterizarse por el espectro de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

ángulo de difracción (2θ)	intensidad relativa
6,41	6
7,29	18
9,22	6
10,03	14
10,24	24
12,15	24
12,59	15
13,36	62
13,88	11
14,15	13
14,44	11
16,60	14
17,33	10
17,95	24
18,44	26
18,86	19
19,27	10
20,23	21
21,10	100
21,85	27
22,26	18
23,11	15
23,63	13
24,38	43

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e

Cantidad de Muestra: 7,67 mg

5 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 μ l)

Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min

Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

10 El cristal tipo C del compuesto I tiene un pico endotérmico a 157 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo C.

Ejemplo 11

15 Cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico (compuesto I)

El cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico como se muestra en el Ejemplo 10 puede producirse también por el siguiente método.

20 Al compuesto (10 mg) preparado en el Ejemplo 9(1) se añadió un disolvente mezclado de acetona (80 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y se añadieron 10 mg de cristal de siembra. Después se añadió agua (12 ml), se agitó a 55 °C durante 2 horas y media y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,68 g).

Ejemplo de Referencia 5

25 Cristal tipo B del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico (compuesto II)

30 El compuesto (93,8 g) preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se resolvió en un disolvente mezclado de etanol (1,23 l) y agua (308 ml) a 72 °C. La mezcla caliente se filtró, se lavó con un disolvente mezclado de etanol (27 ml) y agua (68 ml) y se dejó enfriar. Después de enfriar su temperatura interna a 22 °C, el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (91,2 g).

35 Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 5 y en la Figura 6, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

40 Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS

Objetivo: Cu

Voltaje: 40 kV

Corriente: 40 mA.

45 El cristal puede caracterizarse por el espectro de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

ángulo de difracción (2θ)	intensidad relativa
5,12	100
8,94	6
9,22	9
10,16	9
10,51	15
12,07	25
13,07	82
13,62	19
14,37	13
14,90	49
15,35	10
16,05	12

16,92	56
17,52	7
17,86	8
18,61	10
19,58	10
19,92	31
20,42	38
21,19	40
21,71	20
22,03	27
22,39	18
23,74	10
24,24	76

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
 Cantidad de Muestra: 3,27 mg
 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
 Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
 Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

10 El cristal tipo B del compuesto II tiene un pico endotérmico a 146 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo B.

Ejemplo de Referencia 6

15 Cristal tipo B del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-dil]dibutanoico (compuesto III)

20 El compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia 3 se disolvió en un disolvente mezclado de 2-propanol (0,8 ml) y agua (0,2 ml) a 80 °C. Después de enfriar a 0 °C, el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el cristal del título (24 mg).

Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 7 y en la Figura 8, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

25 Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
 Objetivo: Cu
 Voltaje: 40 kV
 Corriente: 40 mA.

30 El cristal puede caracterizarse por el espectro de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

ángulo de difracción (2θ)	intensidad relativa
5,26	20
5,99	14
8,12	61
9,37	23
10,20	26
12,13	19
13,61	100
14,23	27
15,17	65
15,92	74

16,55	29
18,03	19
18,65	19
19,20	25
20,28	42
22,18	70
22,50	56
23,35	48
23,92	51
24,55	62

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
 Cantidad de Muestra: 1,10 mg
 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
 Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
 Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

10 El cristal tipo B del compuesto III tiene un primer pico endotérmico de aproximadamente 144 °C, un segundo pico endotérmico de aproximadamente 164 °C. El pico a 144 °C corresponde a la fusión del cristal tipo B. El pico a 164 °C corresponde a la fusión del cristal tipo A.

Ejemplo de Referencia 7

15 Cristal tipo C del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diiil]dibutanoico (compuesto III)

20 El compuesto (500 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia 3 se disolvió en etanol (15 ml) a 65 °C y esta solución se añadió a agua (7,5 ml) gota a gota a una temperatura interna de 25 °C o menor. El sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (475 mg).

25 Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 9 y en la Figura 10, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

30 Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
 Objetivo: Cu
 Voltaje: 40 kV
 Corriente: 40 mA.

35 El cristal puede caracterizarse por el espectro de difracción en polvo de rayos X obtenido con radiación Cu-K α con el ángulo de difracción (2θ) y la intensidad relativa como se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

ángulo de difracción (2θ)	intensidad relativa
5,25	28
8,12	7
8,92	6
10,45	27
11,19	7
12,16	28
13,12	90
13,51	14
14,54	14
15,08	61
15,65	14

16,25	18
17,07	54
17,80	11
18,61	12
19,59	20
20,21	36
20,75	16
21,44	67
22,23	29
22,53	24
23,29	10
24,41	100

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
 Cantidad de Muestra: 3,28 mg
 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
 Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
 Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

10 El cristal tipo C del compuesto III tiene un pico endotérmico a 152 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo C.

Ejemplo Comparativo 1

15 Cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etil)-2-metil-1H-indol-1,3-diid]dibutanoico (compuesto I)

20 El compuesto (30 mg) preparado en el Ejemplo 9(1) se disolvió en éter de metil butilo terciario (2,4 ml) a 60 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El cristal se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (24 mg).

25 Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 11 y en la Figura 12, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

25 Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
 Objetivo: Cu
 Voltaje: 40 kV
 Corriente: 40 mA.

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

35 Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
 Cantidad de Muestra: 3,30 mg
 Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
 Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
 Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

40 El cristal tipo A del compuesto I tiene un pico endotérmico a 146 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo A.

Ejemplo Comparativo 2

45 Cristal tipo A del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-diid]dibutanoico (compuesto II)

50 El compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en éter de metil butilo terciario (1,5 ml) a 50 °C. A la solución, se añadió n-heptano (0,75 ml) a temperatura ambiente, que se dejó estar después durante 30 minutos. El cristal se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (39 mg).

Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 13 y en la Figura 14, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
Objetivo: Cu
Voltaje: 40 kV
Corriente: 40 mA.

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
Cantidad de Muestra: 1,37 mg
Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

El cristal tipo A del compuesto II tiene un pico endotérmico a 143 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo A.

Ejemplo Comparativo 3

Cristal tipo A del ácido 4,4'-[4-fluoro-2-metil-7-({4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}etil)-1H-indol-1,3-dil]dibutanoico (compuesto III)

El compuesto (50 mg) preparado en el Ejemplo de Referencia 3 se disolvió en acetato de etilo (1,4 ml) a 70 °C. A esta solución, se añadió n-heptano (0,68 ml) a temperatura ambiente, que se enfrió después a 0 °C. El cristal se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (39 mg).

Los datos del espectro de difracción en polvo de rayos X y de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal medidos en las siguientes condiciones se muestran en la Figura 15 y en la Figura 16, respectivamente.

(1) Espectro de difracción en polvo de rayos X

Aparato: BRUKER axs, D8 DISCOVER con GADDS
Objetivo: Cu
Voltaje: 40 kV
Corriente: 40 mA.

(2) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Aparato: METTLER TOLEDO, aparato de Calorimetría diferencial de barrido DSC822e
Cantidad de Muestra: 4,70 mg
Celda de Muestra: Recipiente de aluminio (40 µl)
Velocidad de Caudal de Gas N₂: 40 ml/min
Velocidad de Programación: 5 °C/min (Intervalo de barrido: 25-300 °C).

El cristal tipo A del compuesto III tiene un pico endotérmico a 164 °C, que corresponde a la fusión del cristal tipo A.

Los efectos de la forma cristalina de la presente invención pueden verificarse de acuerdo con los siguientes experimentos. Los métodos experimentales se describen a continuación.

Ejemplo Biológico 1: Efectos de los compuestos en el aumento inducido por LTD₄ de los niveles de calcio intracelular

Unas células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor cisLT₁ humano se sembraron a una densidad de 0,4×10⁵ células/pocillo en una placa de 96 pocillos y se cultivaron en un medio F-12 a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante 24 horas. Las células se incubaron en el medio de cultivo que contiene Fura2-AM 7,5 µM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etansulfónico (HEPES) 20 mM y probenecid 2,5 mM, a 37 °C durante aproximadamente 60 min. Las células cargadas en Fura2-AM se lavaron una vez con tampón de ensayo (tampón de Hank que contiene HEPES 20 mM) y se midió el influjo de calcio intracelular inducido por LTD₄ usando un FDSS2000 (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.). Las formas cristalinas de la presente invención se trataron 30 minutos antes de la estimulación de LTD₄ y los cambios en el transcurso del tiempo de la respuesta provocados por 100 nM de LTD₄ se midieron durante 150 segundos. La actividad antagonista del receptor de la forma cristalina de la presente invención se evaluó en términos de un máximo de intensidad de fluorescencia obtenida hasta 150 segundos después de la estimulación de LTD₄ y se calculó una concentración inhibitoria al 50 % (IC₅₀) para cada compuesto.

Como resultado, el cristal tipo C del compuesto I (el compuesto se preparó en el Ejemplo 10), el cristal tipo B del compuesto II (el compuesto se preparó en el Ejemplo de Referencia 5) y el cristal tipo C del compuesto III (el compuesto se preparó en el Ejemplo de Referencia 7) mostraron valores IC₅₀ de 1,8, 1,1 y 7,0 nM, respectivamente.

5 Ejemplo Biológico 2: Efectos de los compuestos en el aumento inducido por LTD₄ de los niveles de calcio intracelular

10 Unas células HEK293 que expresan el receptor cisLT₂ humano se sembraron a una densidad de 1×10⁵ células/pocillo en una placa de 96 pocillos y se cultivaron en un Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante 24 horas. Las células se incubaron en el medio de cultivo que contiene Fura2-AM 7,5 μM, ácido 2-[4-(2-hidroxi)etil]1-piperazinil]etansulfónico (HEPES) 20 mM y probenecid 2,5 mM, a 37 °C durante aproximadamente 60 min. Las células cargadas en Fura2-AM se lavaron una vez con tampón de ensayo (tampón de Hank que contiene HEPES 20 mM) y se midió el flujo de calcio intracelular inducido por LTD₄ usando un FDSS2000 (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K.). Las formas cristalinas de la presente invención se trataron 30 minutos antes de la estimulación de LTD₄ y los cambios en el transcurso del tiempo de la respuesta provocados por 100 nM de LTD₄ se midieron durante 150 segundos. La actividad antagonista del receptor de la forma cristalina de la presente invención se evaluó en términos de un máximo de intensidad de fluorescencia obtenido hasta 150 segundos después de la estimulación de LTD₄ y se calculó una concentración inhibitoria al 50 % (IC₅₀) para cada compuesto.

20 Como resultado, el cristal tipo C del compuesto I (el compuesto se preparó en el Ejemplo 10), el cristal tipo B del compuesto II (el compuesto se preparó en el Ejemplo de Referencia 5) y el cristal tipo C del compuesto III (el compuesto se preparó en el Ejemplo de Referencia 7) mostraron valores IC₅₀ de 44, 2,8 y 15 nM, respectivamente.

25 Ejemplo Biológico 3: Efectos de los compuestos en la broncoconstricción inducida por LTD₄ en conejillos de indias

Los conejillos de indias se anestesiaron por la inyección de pentobarbital sódico (75 mg/kg, intraperitoneal) y se insertó una cánula de polietileno en la tráquea que se había realizado una incisión. Para el fin de la administración de LTD₄, se insertó un catéter en la vena yugular del animal. Un lado de la cánula insertada en la tráquea se conectó con un respirador de volumen controlado para realizar la respiración artificial a un volumen de ventilación de 5 ml y a una velocidad de respiración de 70 veces/min. Se administró LTD₄ intravenosamente para inducir la broncoconstricción y se midió la resistencia de las vías aéreas usando el método de Konzett-Rossler. Se midió la respuesta de broncoconstricción durante 10 minutos después de la estimulación con LTD₄ y se determinó la relación de la respuesta de broncoconstricción y se representó como un porcentaje del aumento máximo en la presión de insuflado logrado pinzando la tráquea. Con respecto a esto, las formas cristalinas de la presente invención se administraron oralmente 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas antes de la estimulación por LTD₄. En el presente Ejemplo, la relación de inhibición de la broncoconstricción mayor del 95 % se evaluó como inhibición completa de la broncoconstricción. Las Tablas 6 y 7 muestran los resultados de la administración oral de los compuestos de ensayo 2 y 24 horas antes de la estimulación por LTD₄.

40 Como resultado, puede verse que la forma cristalina de la presente invención como un compuesto de etinilindol que tiene un triple enlace muestra la inhibición completa de la broncoconstricción en conejillos de indias, en el caso de la administración oral, como se muestra en la Tabla 6. Adicionalmente, se demostró que el compuesto de etinilindol de triple enlace muestra la inhibición completa de la broncoconstricción no solamente para la administración del compuesto 2 horas antes de la estimulación por LTD₄, sino también para la administración del compuesto 24 horas antes de la estimulación por LTD₄. En la Tabla 6, los números entre paréntesis representan una dosis del compuesto de ensayo y los números dentro de la tabla representan relaciones de inhibición (%).

[Tabla 6]

	Ejemplo 10 (1 mg/kg)	Ejemplo de Referencia 5 (1 mg/kg)	Ejemplo de Referencia 7 (1 mg/kg)
Administrado 2 horas antes de la estimulación por LTD ₄	99,5	98,5	99,6
Administrado 24 horas antes de la estimulación por LTD ₄	98,7	99,2	98,1

50 Es decir, se demostró que la forma cristalina como un compuesto de etinilindol que tiene un triple enlace es un compuesto que tiene efectos de larga duración incluso tras la administración oral y es útil como un agente terapéutico oral para enfermedades respiratorias.

55 Y ahora, el ácido 4,4'-{4-fluoro-7-[(E)-2-{4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}vinil]-2-metil-1H-indol-1,3-diiil}dibutanoico descrito en el Ejemplo Comparativo 2 del Documento de Patente 3 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviado Ejemplo Comparativo 4), el ácido 4,4'-{2-metil-7-[(E)-2-{4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}vinil]-1H-indol-1,3-diiil}dibutanoico descrito en el Ejemplo Comparativo 1 del Documento de Patente 3 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviado Ejemplo Comparativo 5) y el ácido 4,4'-{4-fluoro-2-metil-7-[(E)-2-{4-[4-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)butoxi]fenil}vinil]-1H-indol-1,3-diiil}dibutanoico descrito en el

5 Ejemplo Comparativo 3 del Documento de Patente 3 (en lo sucesivo en el presente documento, a veces abreviado Ejemplo Comparativo 6) son compuestos etenilindol que cada resto de triple enlace mostrado en la Tabla 6 es un doble enlace. Con respecto a esto, cuando se administran los Ejemplos Comparativos 4 a 6 en la misma cantidad que los compuestos de la Tabla 6, se midió una relación de inhibición de la broncoconstricción. Como se muestra en la Tabla 7 a continuación, hubo inhibición completa en algunos casos si la administración del compuesto se realizó 2 horas antes de la estimulación por LTD₄, pero no se logró la inhibición completa si la administración del compuesto se realizó 24 horas antes de la estimulación por LTD₄. En la Tabla 7, los números entre paréntesis representan una dosis del compuesto de ensayo y los números dentro de la tabla representan relaciones de inhibición (%).

10

[Tabla 7]

	Ejemplo Comparativo 4	Ejemplo Comparativo 5	Ejemplo Comparativo 6
	(1 mg/kg)	(1 mg/kg)	(1 mg/kg)
Administrado 2 horas antes de la estimulación por LTD ₄	97,5	98,6	53,2
Administrado 24 horas antes de la estimulación por LTD ₄	43,2	74,1	16,1

Ensayo de estabilidad termodinámica

15 La estabilidad termodinámica de cada forma cristalina del compuesto I, del compuesto II y del compuesto III se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Como resultado, fue evidente que la forma cristalina de la presente invención tiene estabilidad termodinámica mejorada.

20 Por ejemplo, los datos específicos de DSC del cristal tipo A (Ejemplo Comparativo 1), del cristal tipo B (Ejemplo de Referencia 4) y del cristal tipo C (Ejemplo 10) del compuesto I se muestran en la Figura 12, en la Figura 2 y en la Figura 4, respectivamente. El pico endotérmico del cristal tipo A, del cristal tipo B y del cristal tipo C del compuesto I eran 146 °C, 127 °C y 157 °C, respectivamente, en los cuales el punto de fusión del cristal C era el más alto de todos. También, la entalpía de fusión del cristal tipo A, del cristal tipo B y del cristal tipo C del compuesto I era 96,3 J/g, 57,2 J/g y 105,6 J/g, respectivamente, en las cuales la entalpía de fusión del cristal tipo C era la más alta de todas. Estos resultados confirman que en el compuesto I, el cristal tipo C era la forma cristalina más termodinámicamente estable. El cristal tipo B del compuesto II y el cristal tipo C del compuesto III también eran formas cristalinas termodinámicamente estables.

25

Ensayo de fotoestabilidad

30 Cada una de las formas cristalinas del compuesto I, del compuesto II y del compuesto III se pesaron aproximadamente 5 mg y se expusieron a la luz de una lámpara D65 proporcionando una iluminación global de no menos de 1,3 millones de horas luz y una energía integrada del ultravioleta cercano de no menos de 200 W·h/m² a 25 °C±2 °C.

35 Como resultado, era evidente que la forma cristalina de la presente invención tiene fotoestabilidad mejorada.

40 Por ejemplo, cuando las apariencias del cristal tipo A y del cristal tipo B del compuesto II se observaron por comprobación visual, el grado del cambio en el color a amarillo después del ensayo en comparación con aquel de antes del ensayo era mayor en el cristal tipo A. Por lo tanto, en el compuesto II, se confirma que el cristal tipo B era más fotoestable que el cristal tipo A. El cristal tipo C del compuesto I y el cristal tipo C del compuesto III también eran formas cristalinas fotoestables.

[Ejemplos de formulación]

45 Los Ejemplos de Formulación aplicados al uso práctico de la presente invención se muestran a continuación.

Ejemplo de Formulación de Referencia 1

50 Después de que los siguientes ingredientes se mezclaran por un método convencional, la mezcla se comprimió para obtener 10.000 comprimidos que contenían 10 mg de ingredientes activos por un comprimido.

55 Cristal tipo B del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil]etinil)-1H-indol-1,3-dil]dibutanoico (100 g);
 carboximetilcelulosa cálcica (agente disgregante) (20 g);
 estearato magnésico (lubricante) (10 mg);
 celulosa microcristalina (870 g).

Ejemplo de Formulación de Referencia 2

5 Después de que los siguientes ingredientes se mezclaran por un método convencional, la mezcla se filtró a través de un filtro a prueba de polvo y se cargaron 5 ml de alícuotas en ampollas. Las ampollas se autoclavaron para obtener 10.000 ampollas en las que cada una de las ampollas contenía 20 mg del ingrediente activo.

10 Cristal tipo B del ácido 4,4'-[2-metil-7-({4-[4-(pentafluorofenil)butoxi]fenil}etnil)-1H-indol-1,3-diil]dibutanoico (200 g);
carboximetilcelulosa cálcica (agente disgregante) (20 g);
estearato magnésico (lubricante) (10 mg);
celulosa microcristalina (870 g).

Aplicabilidad industrial

15 El cristal tipo C del compuesto I de la presente invención y el cristal tipo B del compuesto II y el cristal tipo C del compuesto III son compuestos que tienen efectos superiores de larga duración en combinación con una actividad potente antagonista del receptor $cisLT_1/cisLT_2$ y son por lo tanto muy útiles como un agente de larga duración para tratar enfermedades respiratorias, en caso de la administración oral.

20 Adicionalmente, el cristal tipo C del compuesto I, el cristal tipo B del compuesto II y el cristal tipo C del compuesto III pueden suministrarse de forma estable en la producción debido a su estabilidad termodinámica y tienen una estabilidad de conservación mejorada debido a la fotoestabilidad mejorada y a la estabilidad a la humedad y son por lo tanto muy útiles como un fármaco en lote de una medicina.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico que tiene al menos picos de aproximadamente 7,29, 10,24, 12,15, 17,95 y 18,44 en grados 2θ en un espectro de difracción en polvo de rayos X.
- 10 2. El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos de aproximadamente 6,41, 7,29, 9,22, 10,03, 10,24, 12,15, 12,59, 13,36, 13,88, 14,15, 14,44, 16,60, 17,33, 17,95, 18,44, 18,86, 19,27, 20,23, 21,10, 21,85, 22,26, 23,11, 23,63 y 24,38 en grados 2θ en un espectro de difracción en polvo de rayos X.
- 15 3. El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por** el gráfico del espectro de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 3.
- 20 4. El cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** el gráfico de la calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Figura 4.
5. Una composición farmacéutica que contiene como un ingrediente activo el cristal del ácido 4,4'-[4-fluoro-7-({4-[4-(3-fluoro-2-metilfenil)butoxi]fenil}etnil)-2-metil-1H-indol-1,3-dii]dibutanoico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

LIN (RECIENTOS)

Fig.1

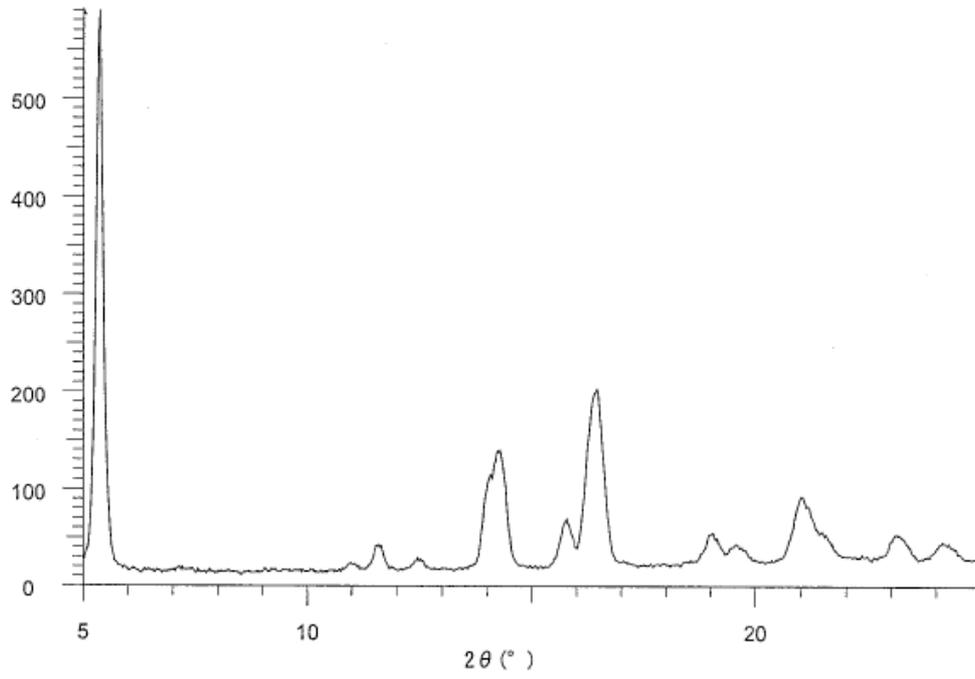
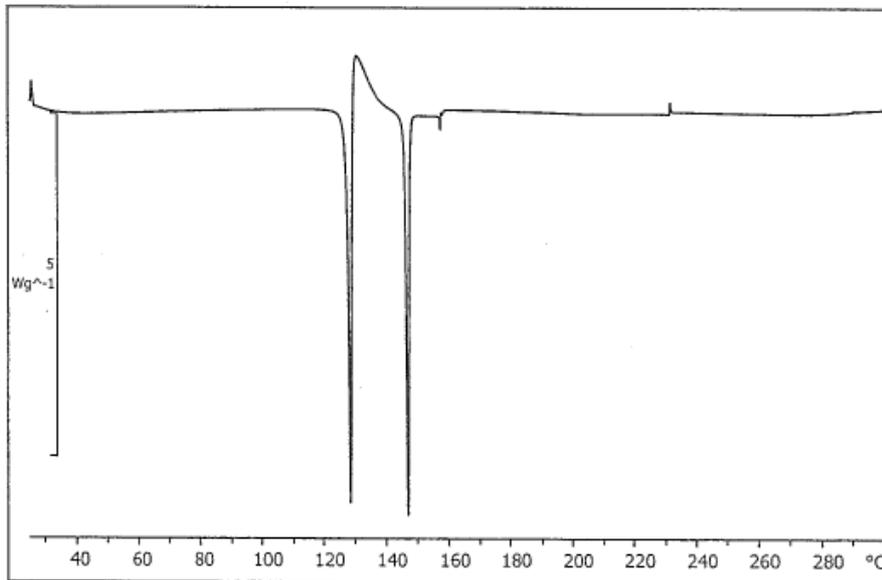


Fig.2



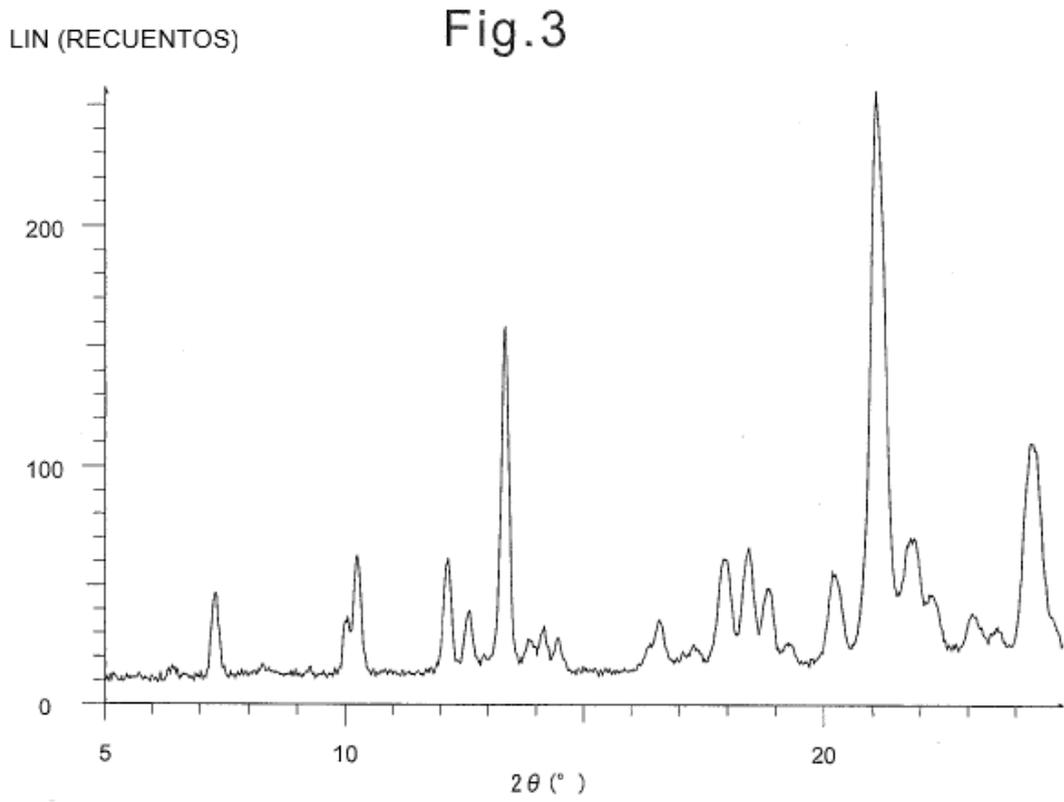
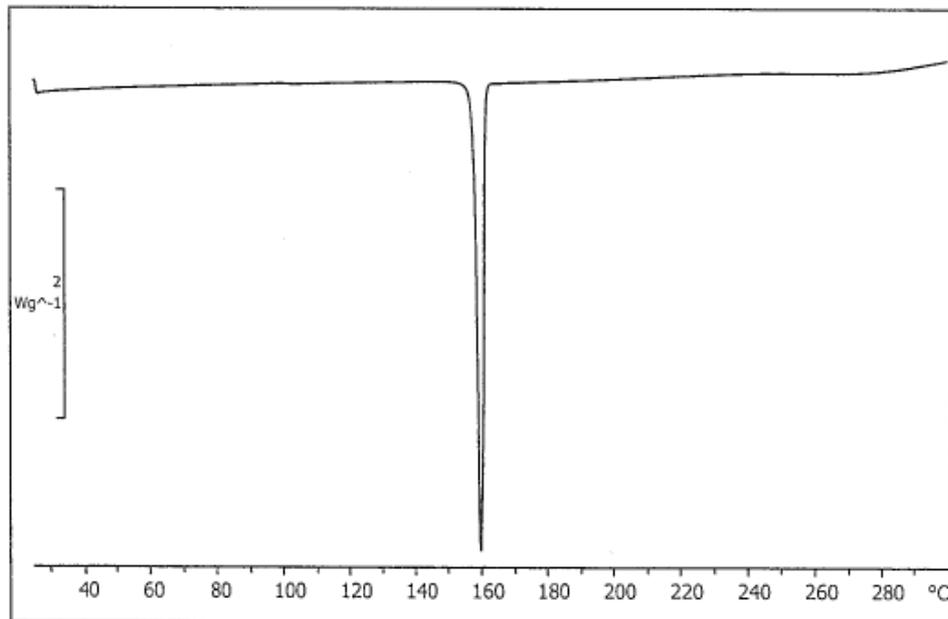
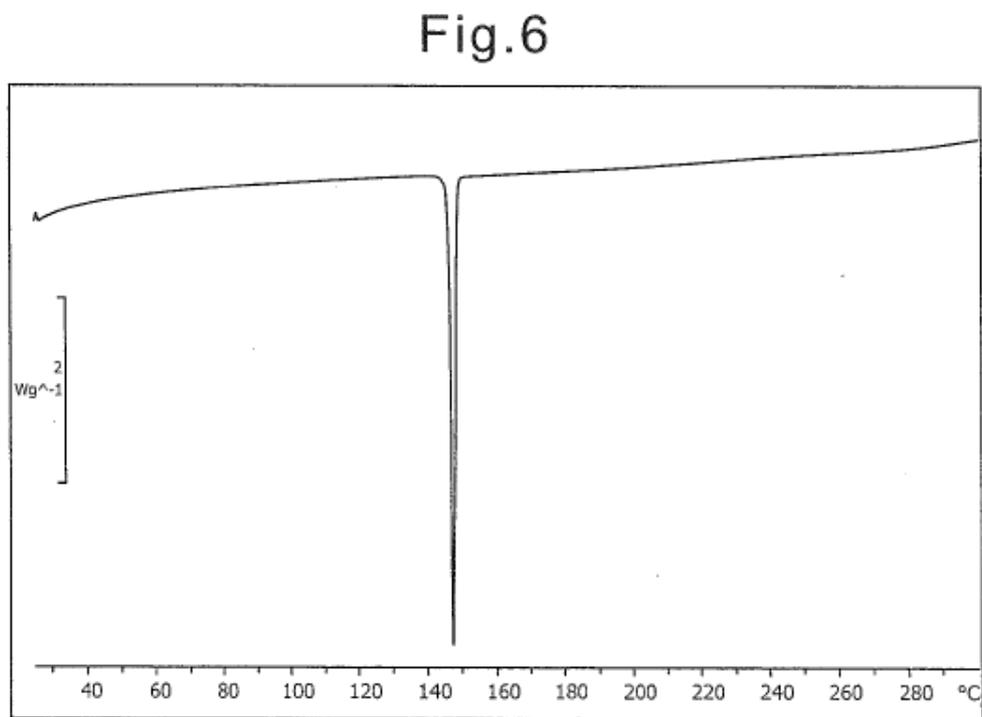
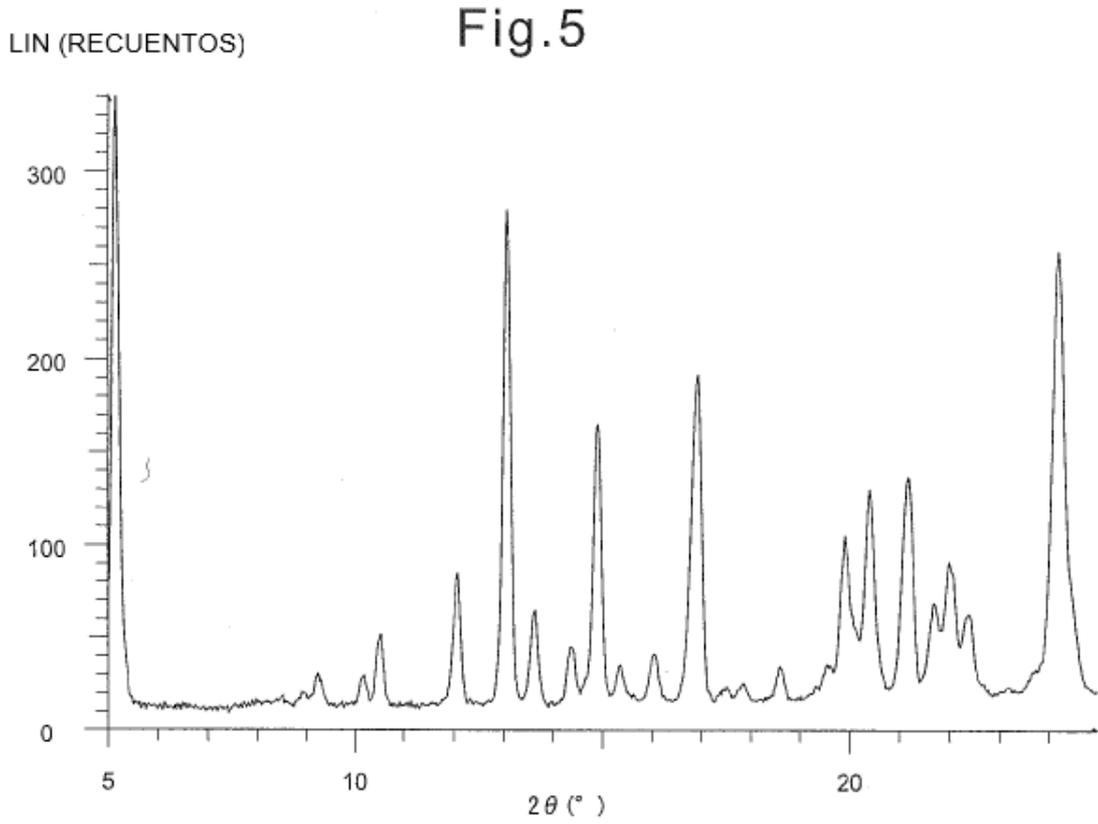


Fig.4





LIN (RECUENTOS)

Fig.7

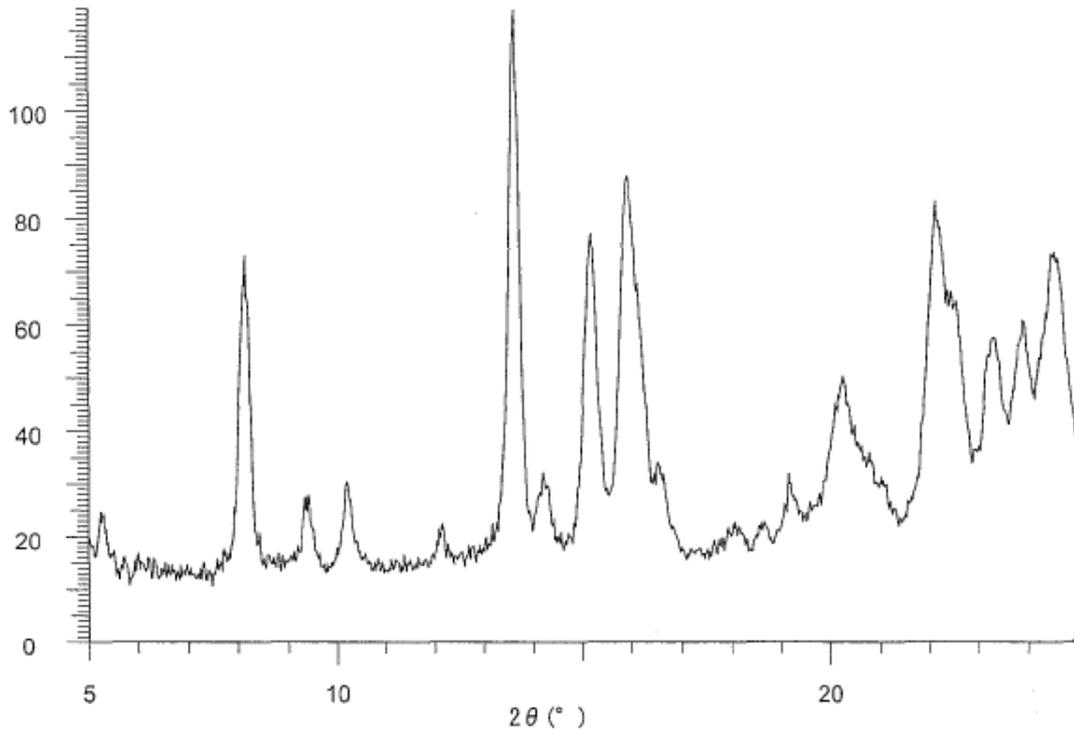
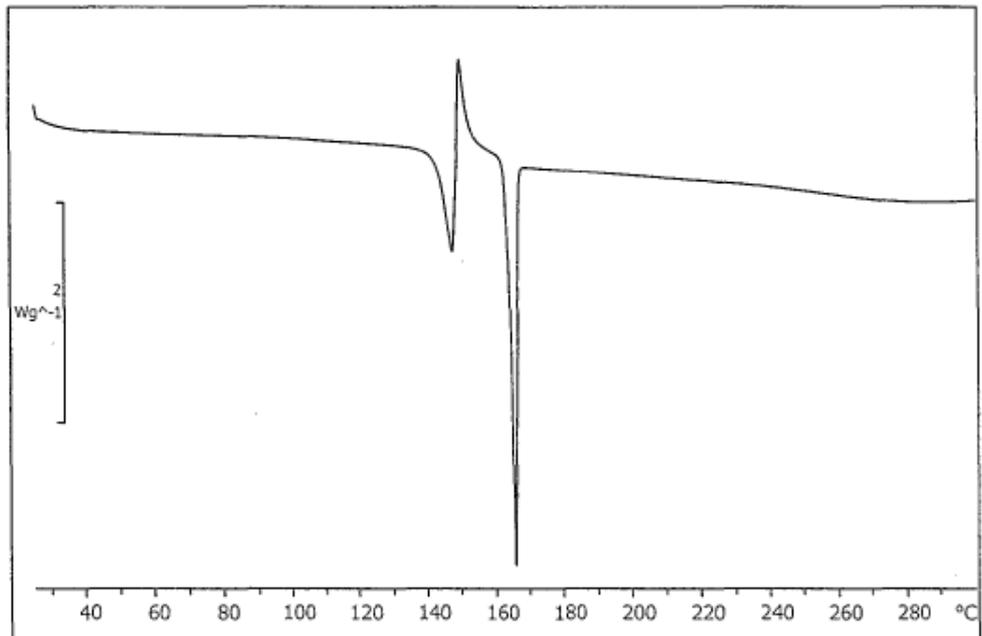


Fig.8



LIN (RECUENTOS)

Fig.9

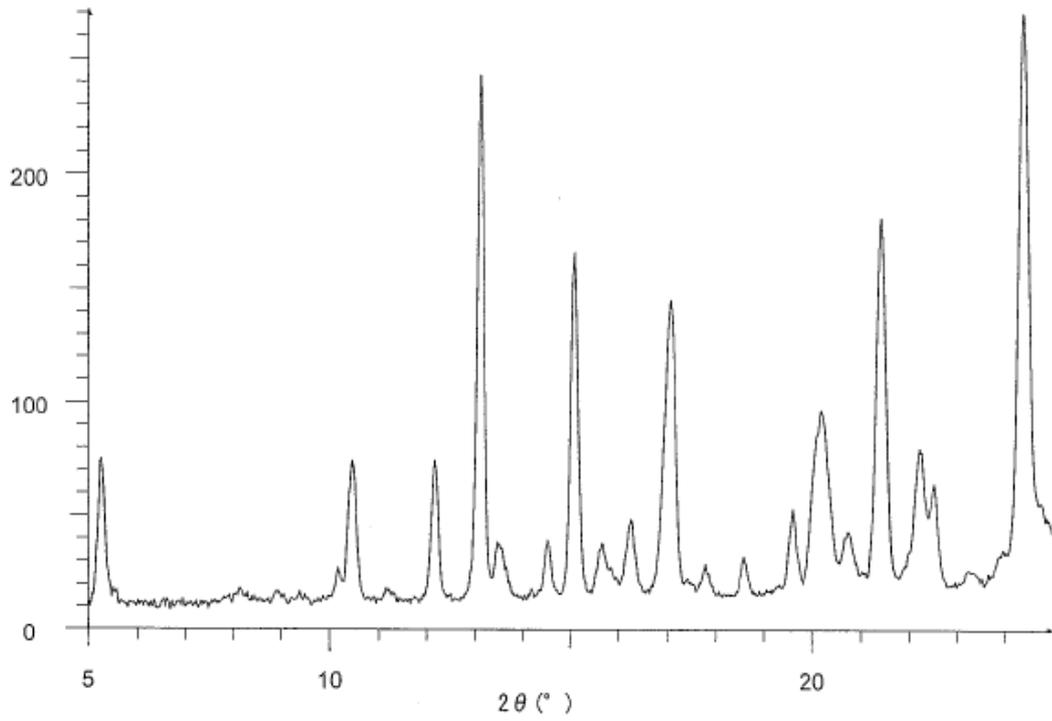


Fig.10

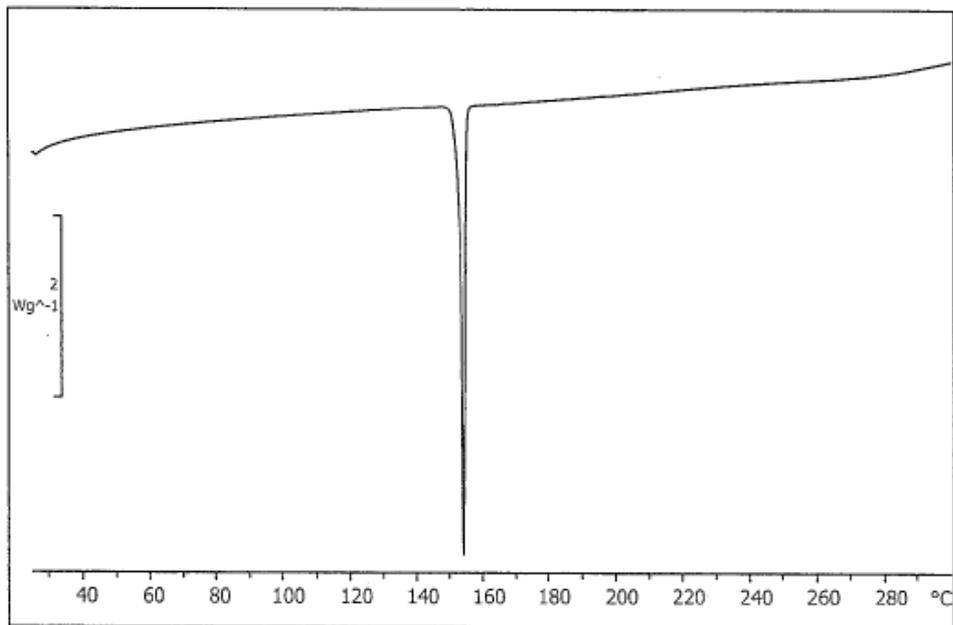


Fig.11

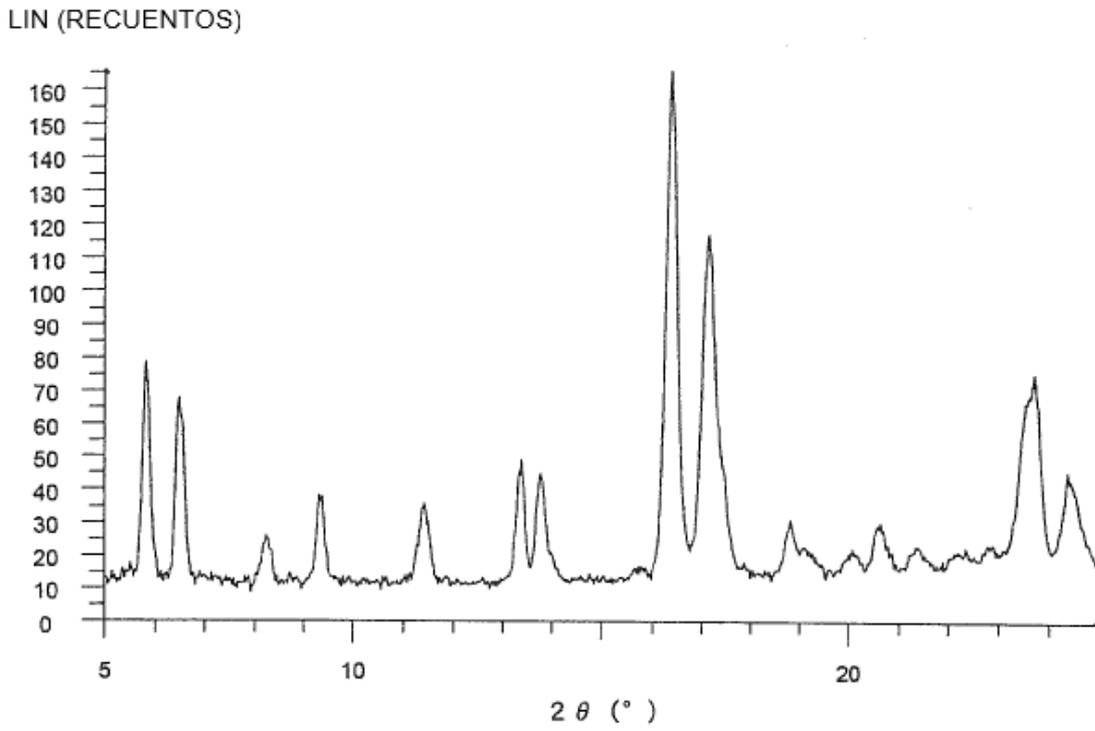


Fig.12

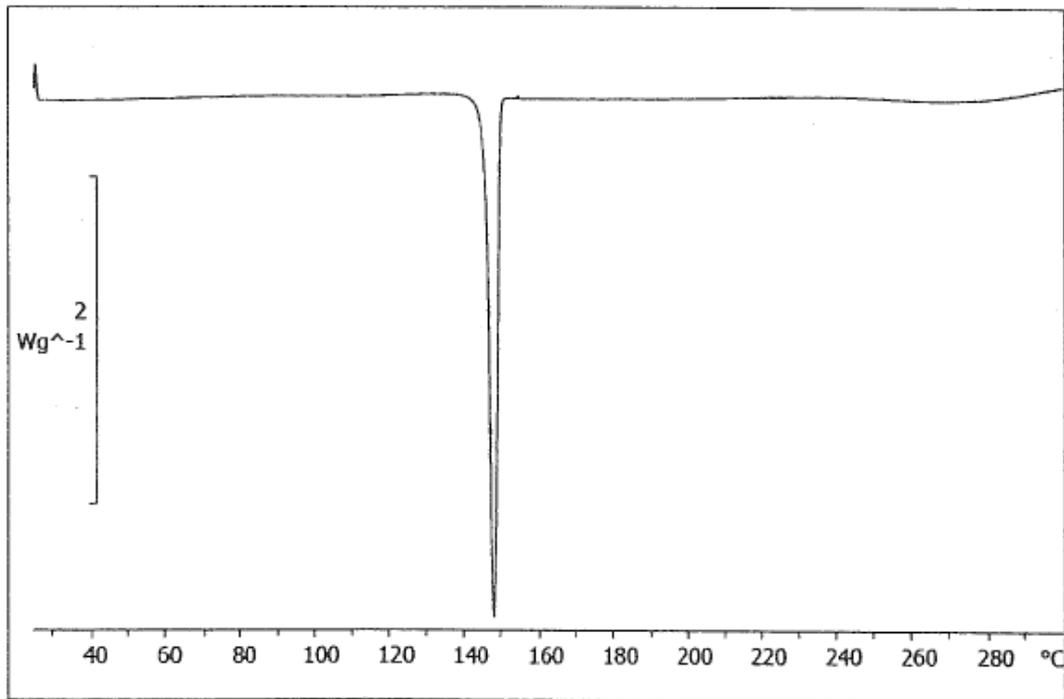


Fig.13

LIN (RECUENTOS)

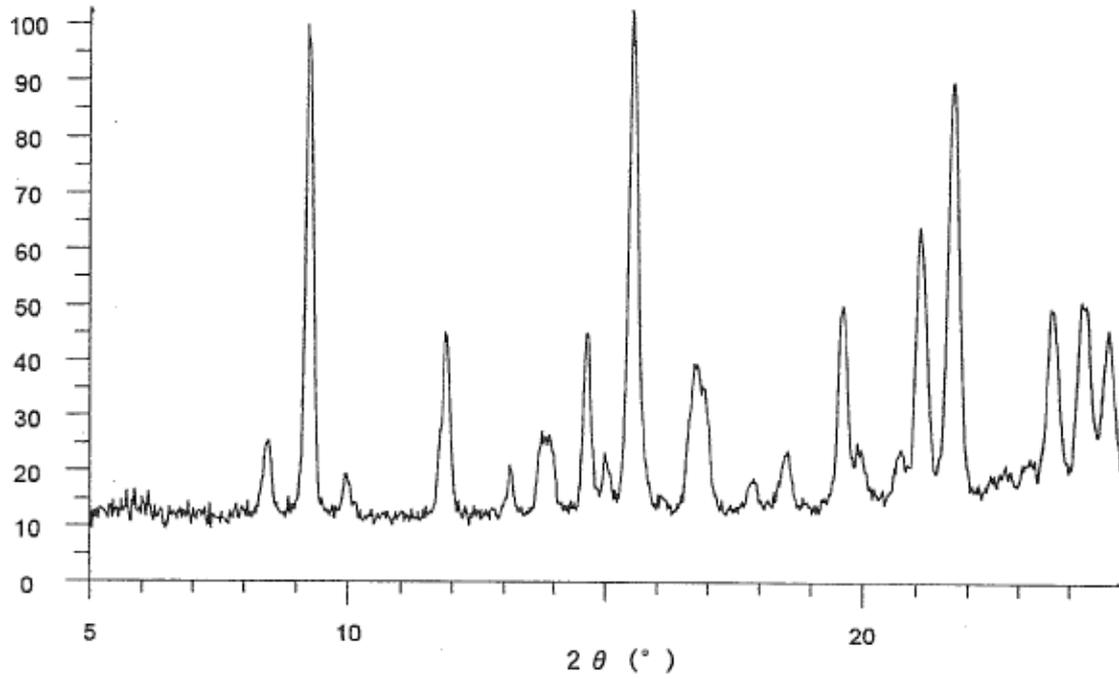
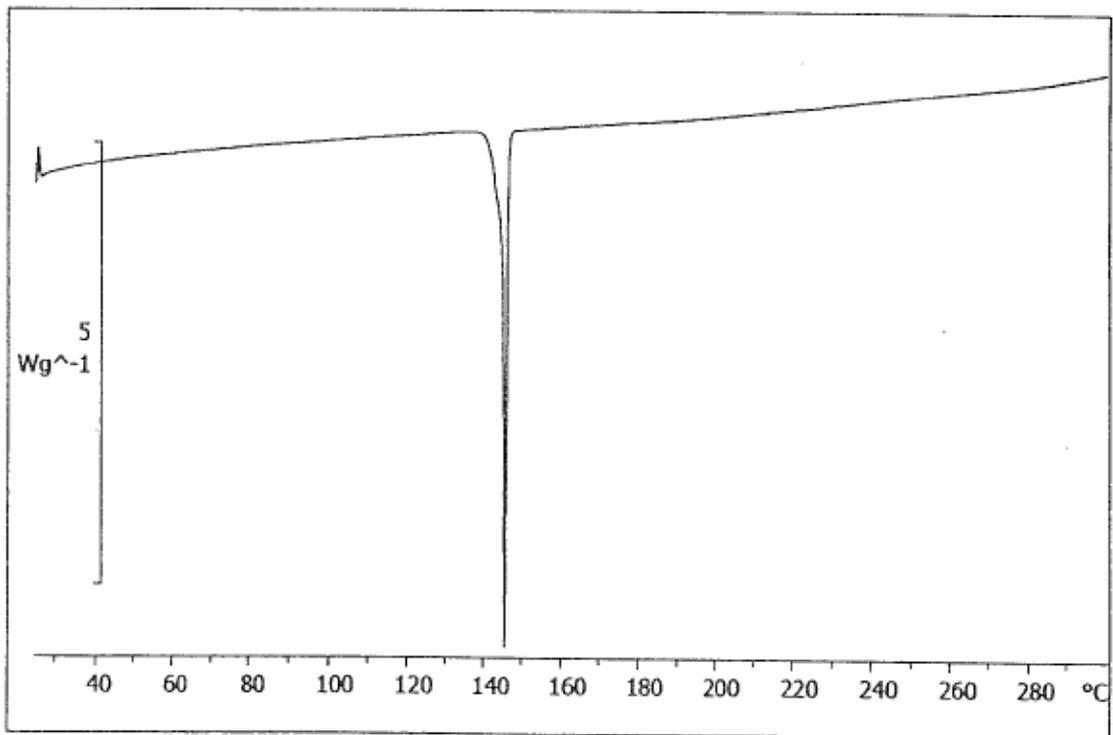


Fig.14



LIN (RECUENTOS)

Fig.15

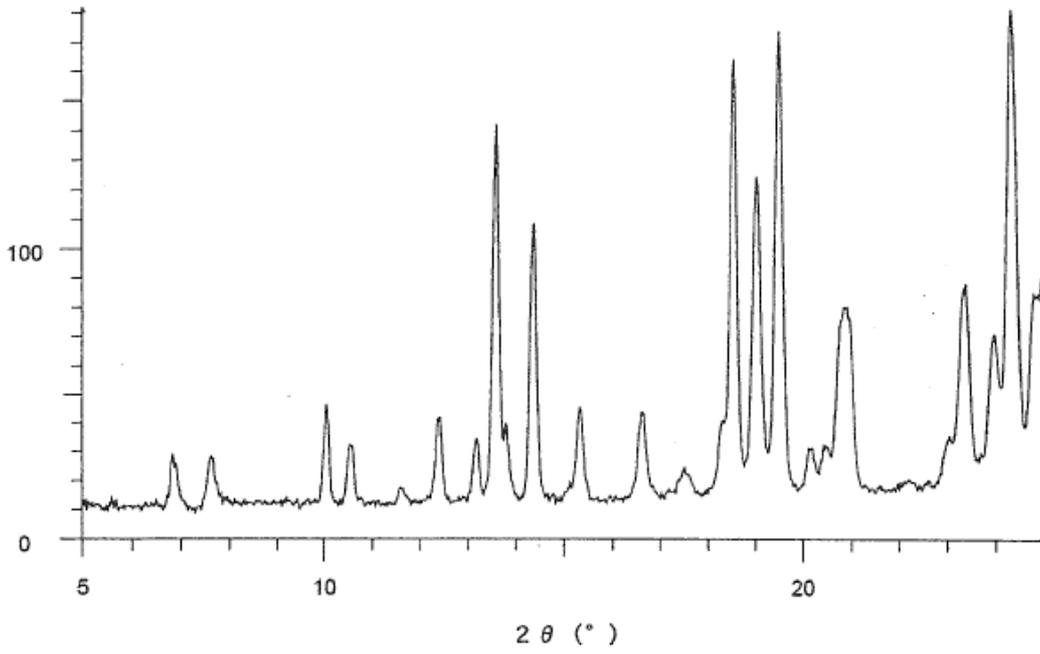


Fig.16

