

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 124**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4965</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/08</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2010** **E 17186415 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020** **EP 3275871**

54 Título: **Cristales**

30 Prioridad:

**26.06.2009 JP 2009151727**  
**26.06.2009 JP 2009151728**  
**26.06.2009 JP 2009151729**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2020**

73 Titular/es:

**NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)**  
**14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho Minami-ku**  
**Kyoto-shi**  
**Kyoto 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

**ITOU, HIDEYUKI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 797 124 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).

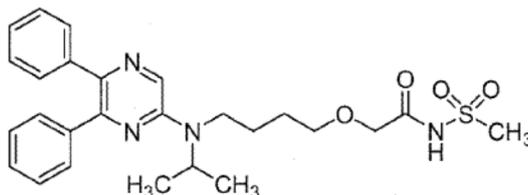
## DESCRIPCIÓN

Cristales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un cristal de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida (de aquí en adelante denominado "compuesto A").

10 [Fórmula 1]

15 **Antecedentes técnicos**

- El compuesto A tiene un excelente efecto agonista de PGI<sub>2</sub> y muestra efecto inhibitor de agregación de plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto broncodilatador, un efecto inhibitor del depósito de lípidos, un efecto inhibitor de la activación de leucocitos, etc. (véase, por ejemplo, en la Referencia de patente 1).
- 20 Específicamente, el compuesto A es útil como agente preventivo o terapéutico para ataque isquémico transitorio (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética, alteración circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión arterial crónica, claudicación intermitente, embolia periférica, síndrome de vibración, enfermedad de Raynaud), enfermedad del tejido conjuntivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad del tejido conjuntivo mixta, síndrome vasculítico), reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arterioesclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia pulmonar), hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto de miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, alergia, asma bronquial, úlcera, úlcera de presión (úlcera de decúbito), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implante de endoprótesis vascular, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las que está implicada la fibrosis de órganos o tejidos [por ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis tubulointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis vírica, pancreatitis crónica y cáncer estomacal fibroso), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica), enfermedades óseas y articulares (por ejemplo, fibrosis de médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de la piel (por ejemplo, cicatriz después de una operación, cicatriz exfoliativa, queloides, y cicatriz hipertrófica), enfermedades obstétricas (por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostática), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes de tipo I y adhesión de órgano después de operación)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica para eliminar la próstata, y disfunción eréctil vascular asociada con envejecimiento y arterioesclerosis), enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica (por ejemplo, oclusión de la arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida auditiva repentina, necrosis avascular del hueso, daño intestinal causado por administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, diclofenaco, meloxicam, oxaprocina, nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib) (no hay limitación particular para el daño intestinal siempre que sea daño que aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos del mismo incluyen daño en la mucosa tal como erosión y úlcera generada en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso), y síntomas asociados con estenosis del conducto raquídeo lumbar (por ejemplo, parálisis, matidez en percepción sensorial, dolor, insensibilidad, disminución en la capacidad de andar, etc. asociada con estenosis del conducto raquídeo cervical, estenosis del conducto raquídeo torácico, estenosis del conducto raquídeo lumbar, estenosis del conducto raquídeo difusa o estenosis sacra) etc. (véase, por ejemplo, en las referencias de patente 1 a 6). Además, el compuesto A es útil como un agente acelerador para terapia angiogénica tal como terapia génica o trasplante de médula ósea autólogo, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de la arteria periférica o terapia angiogénica, etc. (véase, por ejemplo, en la referencia de patente 1).

Como se ha mencionado anteriormente, mientras que la utilidad del compuesto A como agente terapéutico para los trastornos anteriormente mencionados es conocida, ninguna referencia describe o sugiere la posibilidad de existencia de cristales del compuesto A.

**Referencias del estado de la técnica**

[Referencias de patente]

5

[Referencia de patente 1] Documento WO2002/088084

[Referencia de patente 2] Documento WO2009/157396

[Referencia de patente 3] Documento WO2009/107736

[Referencia de patente 4] Documento WO2009/154246

10

[Referencia de patente 5] Documento WO2009/157397

[Referencia de patente 6] Documento WO2009/157398

**Compendio de la invención**

15

[Problema que se va a resolver mediante la invención]

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un cristal novedoso del compuesto A. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir el cristal, y una composición farmacéutica que contiene el cristal como un principio activo.

20

[Medios para resolver el problema]

Se espera que el principio activo sea una cosa de una alta calidad para la que se puede mostrar siempre un efecto constante y de una forma que se maneja fácilmente de forma industrial. Los presentes inventores han estudiado seriamente. Como resultado, los presentes inventores han encontrado un cristal novedoso del compuesto A, y han completado la presente invención.

25

La presente descripción incluye, por ejemplo, los siguientes (1) a (4).

30

(1) El cristal de forma I del compuesto A que también se divulga muestra picos de difracción en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A (de aquí en adelante denominado "cristal de forma I") en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,4 grados, 9,8 grados, 17,2 grados y 19,4 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ ),

35

(2) Cristal de forma II del compuesto A, que muestra picos de difracción en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A (de aquí en adelante denominado "cristal de forma II de la invención") en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,0 grados, 12,9 grados, 20,7 grados y 22,6 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ ),

40

(3) El cristal de forma III del compuesto A, que también se divulga muestra picos de difracción en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A (de aquí en adelante denominado "cristal de forma III") en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,3 grados, 9,7 grados, 16,8 grados, 20,6 grados y 23,5 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ ),

45

(4) Una composición farmacéutica que contiene el cristal de forma II como el principio activo (de aquí en adelante denominada "composición farmacéutica de la invención").

Cuando se especifica un ángulo de difracción  $2\theta$  para un pico en las formas de realización de la invención y las reivindicaciones, se debe entender que el valor dado se va a entender como un intervalo de dicho valor menos  $0,2^\circ$  a dicho valor más  $0,2^\circ$ , y preferiblemente de dicho valor menos  $0,1^\circ$  a dicho valor más  $0,1^\circ$ .

50

**Breve descripción de las figuras**

[Figura 1] Esta muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma I. El eje vertical indica la intensidad del pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ( $2\theta$  [°]).

55

[Figura 2] Esta muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma II de la invención. El eje vertical indica la intensidad del pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ( $2\theta$  [°]).

60

[Figura 3] Esta muestra un gráfico del espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma III. El eje vertical indica la intensidad del pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ( $2\theta$  [°]).

[Figura 4] Esta muestra una micrografía electrónica de barrido del cristal de forma I.

65

[Figura 5] Esta muestra una micrografía electrónica de barrido del cristal de forma II de la invención.

[Figura 6] Esta muestra una micrografía electrónica de barrido del cristal de forma III.

### Modo para llevar a cabo la invención

5 El cristal de forma I se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9,4 grados, 9,8 grados, 17,2 grados y 19,4 grados en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A.

El cristal de forma II de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9,0 grados, 12,9 grados, 20,7 grados y 22,6 grados en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A.

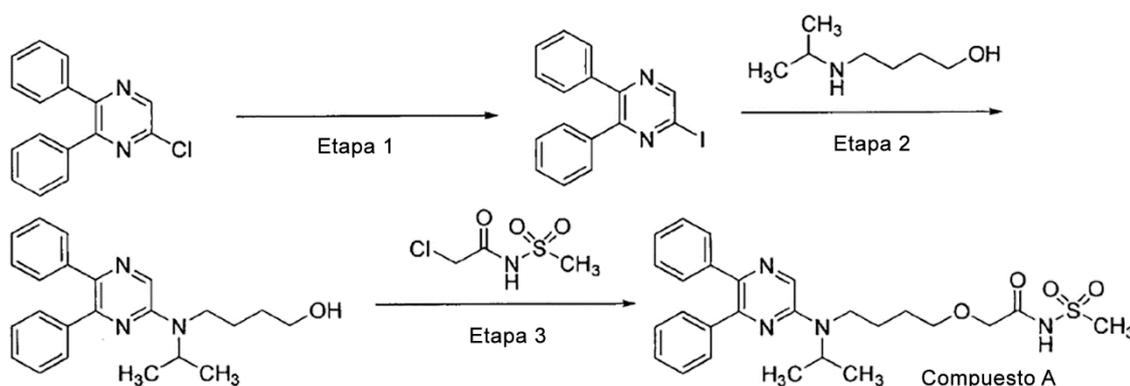
10 El cristal de forma III se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9,3 grados, 9,7 grados, 16,8 grados, 20,6 grados y 23,5 grados en el espectro de difracción de rayos X de polvo del compuesto A.

### A. Producción del compuesto A

15 El compuesto A se puede producir, por ejemplo, según el método descrito en la referencia de patente 1, y también se puede producir según el método de producción mencionado a continuación.

[Fórmula 2]

20



Etapa 1:

25 Se puede producir 6-yodo-2,3-difenilpirazina a partir de 6-cloro-2,3-difenilpirazina haciéndola reaccionar con yoduro de sodio. La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido en un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, acetoneitrilo, acetona, metil etil cetona, o su solvente mezcla). El ácido que se va a usar es, por ejemplo, ácido acético, ácido sulfúrico, o su ácido mezcla. La cantidad de yoduro de sodio que se va a usar en general está en un intervalo de 1 a 10 en proporción molar relativo a 6-cloro-2,3-difenilpirazina, preferiblemente en un intervalo de 2 a 3 en proporción molar. La temperatura de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y el ácido que se van a usar, pero en general puede estar en un intervalo desde 60°C a 90°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y el ácido que se van a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar en un intervalo desde 9 horas a 15 horas.

35 Etapa 2:

40 Se puede producir 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina a partir de 6-yodo-2,3-difenilpirazina haciéndola reaccionar con 4-hidroxibutil(isopropil)amina. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente orgánico (por ejemplo, sulfolano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido o su solvente mezcla). La base que se va a usar es, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o su base mezcla. La cantidad de 4-hidroxibutil(isopropil)amina que se va a usar puede estar generalmente en un intervalo desde 1,5 a 5,0 en proporción molar relativo a 6-yodo-2,3-difenilpirazina, preferiblemente en un intervalo de 2 a 3 en proporción molar. La temperatura de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y la base que se van a usar, pero en general puede estar en un intervalo desde 170°C a 200°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar en un intervalo desde 5 horas a 9 horas.

Etapa 3:

50 El compuesto A se puede producir a partir de 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina haciéndola reaccionar con N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente (por ejemplo, N-metilpirrolidona, 2-metil-2-propanol o su solvente mezcla). La base que se va a usar es, por

ejemplo, t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio o su base mezcla. La cantidad de N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida que se va a usar puede estar generalmente en un intervalo desde 2 a 4 en proporción molar relativo a 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina, preferiblemente en un intervalo de 2 a 3 en proporción molar. La temperatura de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y la base que se van a usar, pero en general puede estar en un intervalo desde -20°C a 20°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de los materiales y la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar en un intervalo desde 0,5 horas a 2 horas.

Los compuestos que se van a usar como los materiales de partida en el método de producción anteriormente mencionado para el compuesto A son compuestos conocidos, o se pueden producir por métodos conocidos.

#### B. Producciones del cristal de forma I y el cristal de forma II de la invención

##### (I) Producción del cristal de forma I

El cristal de forma I se puede producir, por ejemplo, según el método descrito a continuación.

##### (1) Etapa de disolución

Esta etapa es una etapa de disolver el compuesto A en un solvente calentando. El solvente adecuado que se va a usar en la etapa es, por ejemplo, solvente alcohólico, un solvente mezcla de solvente alcohólico y solvente cetona. El solvente alcohólico adecuado que se va a usar en esta etapa es, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, preferiblemente etanol. El solvente cetona adecuado que se va a usar en la etapa es, por ejemplo, metiletilcetona.

Especialmente, el solvente preferible que se va a usar en la etapa es etanol o un solvente mezcla de etanol y metiletilcetona. En caso de un solvente mezcla de etanol y metiletilcetona, el etanol está en un intervalo de 1,5 veces (v/v) a 100 veces (v/v) relativo a la cantidad de metiletilcetona, preferiblemente en un intervalo desde 3 veces (v/v) a 50 veces (v/v), más preferiblemente en un intervalo desde 6 veces (v/v) a 20 veces (v/v).

El volumen total del solvente que se va a usar en la etapa está preferiblemente en un intervalo desde 2 veces (ml/g) a 30 veces (ml/g) relativo a la cantidad de compuesto A, más preferiblemente en un intervalo desde 3 veces (ml/g) a 20 veces (ml/g), aún más preferiblemente en un intervalo desde 4 veces (ml/g) a 15 veces (ml/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo del tipo de solvente y el volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, y está preferiblemente en un intervalo de 60°C a 100°C, más preferiblemente en un intervalo desde 70°C a 90°C.

En la etapa, la solución se puede filtrar para eliminar insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración preferiblemente se lleva a cabo con presión usando un embudo equipado con un dispositivo calentador. En caso de que se observe precipitación de cristales en el filtrado, el precipitado preferiblemente se disuelve otra vez volviendo a calentar después de la filtración.

##### (2) Etapa de enfriado

Esta etapa es una etapa de precipitar el cristal de forma I de la solución preparada en la etapa anterior (1) enfriando. La etapa se lleva a cabo preferiblemente usando un cristizador equipado con una función calentadora y una función agitadora.

La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recoge el cristal precipitado) está, adecuadamente, en un intervalo desde -10°C a 50°C, preferiblemente en un intervalo desde 0°C a 20°C, y más preferiblemente en un intervalo desde 0°C a 10°C. La etapa preferiblemente se lleva a cabo enfriando en un intervalo desde 3 horas a 95 horas lentamente hasta alcanzar la temperatura de enfriado.

Además, en la etapa, se puede añadir una semilla del cristal de forma I. En ese caso, es preferible que la semilla del cristal de forma I se añada cuando la solución está enfriada a una temperatura en un intervalo desde 60°C a 90°C. La cantidad de cristal semilla del cristal de forma I está preferiblemente en un intervalo desde el 1% al 10% en peso relativo a la cantidad del compuesto A.

##### (3) Etapa de recogida y secado del cristal

Esta etapa es una etapa de recoger el cristal precipitado obtenido en la etapa anterior (2) usando un medio conocido tal como filtración y centrifugación, y secado del cristal recogido.

Se puede llevar a cabo una etapa de secado por un método convencional tal como secado a presión reducida y sobre un desecante. El secado preferiblemente se lleva a cabo a presión reducida (por ejemplo, 10 mmHg o menor) en un intervalo de 20°C a 70°C durante de una hora a 48 horas.

Además, después de la etapa anterior (1), después de precipitar parcialmente el cristal eliminando el solvente mientras se calienta y agita la solución preparada en la etapa anterior (1), se puede obtener el cristal de forma I llevando a cabo las etapas anteriores (2) y (3). En la etapa de eliminar el solvente, se puede añadir la semilla del cristal de forma I. La cantidad de la semilla de cristal de forma I preferiblemente está en un intervalo del 0,1% al 10% en peso relativo a la cantidad de compuesto A usado en la etapa anterior (1).

#### (I) Producción del cristal de forma II de la invención

El cristal de forma II de la invención se puede producir, por ejemplo, según el método descrito a continuación.

##### (1) Etapa de disolución

Esta etapa es una etapa de disolver el compuesto A en un solvente calentando. El solvente adecuado que se va a usar en la etapa es, por ejemplo, solvente alcohólico, solvente cetona, un solvente hidrocarburo saturado, un solvente éter, y agua, o un solvente mezcla de los mismos. El solvente mezcla preferible es una mezcla de solvente éter y un solvente hidrocarburo saturado o agua, o una mezcla de solvente alcohol y solvente cetona o agua.

El solvente alcohólico que se va a usar en esta etapa es, por ejemplo, un alcohol lineal o ramificado que tiene de uno a 8 átomos de carbono. Específicamente, el solvente alcohol puede incluir metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-amilalcohol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol. El solvente éter que se va a usar en la etapa puede incluir tetrahidrofurano, 1,4-dioxano. El solvente hidrocarburo saturado que se va a usar en la etapa es, por ejemplo, un alcano lineal o ramificado que tiene de 6 a 8 átomos de carbono, o un cicloalcano que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. Específicamente, el solvente hidrocarburo saturado puede incluir heptano, octano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano. El solvente cetona que se va a usar en la etapa es, por ejemplo, uno lineal o ramificado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Específicamente, el solvente cetona puede incluir acetona, metiletilcetona.

El volumen total del solvente que se va a usar en la etapa está adecuadamente en un intervalo desde 2 veces (ml/g) a 20 veces (ml/g) relativo a la cantidad de compuesto A, preferiblemente en un intervalo desde 3 veces (ml/g) a 15 veces (ml/g), más preferiblemente en un intervalo desde 5 veces (ml/g) a 10 veces (ml/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo del tipo de solvente y el volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, y está preferiblemente en un intervalo de 60°C a 90°C, más preferiblemente en un intervalo desde 70°C a 80°C.

En la etapa, la solución se puede filtrar para eliminar insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración preferiblemente se lleva a cabo con presión usando un embudo equipado con un dispositivo calentador. En caso de que se observe precipitación de cristales en el filtrado, el precipitado preferiblemente se disuelve otra vez volviendo a calentar después de la filtración.

##### (2) Etapa de enfriado

Esta etapa es una etapa de precipitar el cristal de forma II de la invención de la solución preparada en la etapa anterior (1) enfriando. La etapa se lleva a cabo preferiblemente usando un cristizador equipado con una función calentadora y una función agitadora.

La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recoge el cristal precipitado) está, adecuadamente, en un intervalo desde -10°C a 50°C, preferiblemente en un intervalo desde 0°C a 20°C, y más preferiblemente en un intervalo desde 0°C a 10°C.

Además, en la etapa, se puede añadir una semilla del cristal de forma II de la invención. La cantidad de la semilla del cristal de forma II de la invención está preferiblemente en un intervalo desde el 1% al 10% en peso relativo a la cantidad del compuesto A.

En el caso de que el cristal de forma II de la invención se produzca usando un solvente alcohólico o una mezcla de solvente alcohólico y solvente cetona como un solvente, es necesario que la semilla del cristal de forma II de la invención se añada en la solución preparada en la anterior etapa (1) y que la solución esté fría, o la solución preparada en la anterior etapa (1) se enfríe rápidamente. La velocidad de enfriamiento está adecuadamente en un intervalo desde 60°C/hora a 600°C/hora.

##### (3) Etapa de recogida y secado del cristal

Esta etapa es la misma que el método descrito anteriormente en "(3) etapa de recogida y secado del cristal" en el anteriormente mencionado "(I) Producción del cristal de forma I".

#### C. Uso médico y composición farmacéutica de la invención

El compuesto A según la invención tiene un excelente efecto agonista de PGI<sub>2</sub> y muestra un efecto inhibitor de la agregación de plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto broncodilatador, un efecto inhibitor del depósito de lípidos, un efecto inhibitor de la activación de leucocitos, etc.

5 Por tanto, el cristal de la invención o la composición farmacéutica de la invención es útil como agente preventivo o terapéutico para ataque isquémico transitorio (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética, alteración circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión arterial crónica, claudicación intermitente, embolia periférica, síndrome de vibración, enfermedad de Raynaud), enfermedad del tejido conjuntivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad del tejido conjuntivo mixta, síndrome vasculítico), reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arterioesclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia pulmonar), hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto de miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, alergia, asma bronquial, úlcera, úlcera de presión (úlceras de decúbito), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implante de endoprótesis vascular, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las que está implicada la fibrosis de órganos o tejidos [por ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis tubulointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis vírica, pancreatitis crónica y cáncer estomacal fibroso), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica), enfermedades óseas y articulares (por ejemplo, fibrosis de médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de la piel (por ejemplo, cicatriz después de una operación, cicatriz exfoliativa, queloides, y cicatriz hipertrófica), enfermedades obstétricas (por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostática), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes de tipo I y adhesión de órgano después de operación)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica para eliminar la próstata, y disfunción eréctil vascular asociada con envejecimiento y arterioesclerosis), enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica (por ejemplo, oclusión de la arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida auditiva repentina, necrosis avascular del hueso, daño intestinal causado por administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, diclofenaco, meloxicam, oxaprocina, nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib) (no hay limitación particular para el daño intestinal siempre que sea daño que aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos del mismo incluyen daño en la mucosa tal como erosión y úlcera generada en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso), y síntomas asociados con estenosis del conducto raquídeo lumbar (por ejemplo, parálisis, matidez en percepción sensorial, dolor, insensibilidad, disminución en la capacidad de andar, etc. asociada con estenosis del conducto raquídeo cervical, estenosis del conducto raquídeo torácico, estenosis del conducto raquídeo lumbar, estenosis del conducto raquídeo difusa o estenosis sacra) etc. Además, el cristal de la invención o la composición farmacéutica de la invención también es útil como un agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante de médula ósea autólogo, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de la arteria periférica o terapia angiogénica, etc. Si el cristal de la invención se administra como una medicina, la composición farmacéutica de la invención es el cristal de la invención como está o contiene el cristal de la invención en un soporte farmacéuticamente aceptable, no tóxico e inerte en un intervalo desde el 0,1% al 99,5%, preferiblemente en un intervalo desde el 0,5% al 90%.

45 Los ejemplos del soporte incluyen diluyente, relleno u otros agentes auxiliares sólidos, semisólidos o líquidos para formulación farmacéutica. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de los mismos.

50 La composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquiera de las formas de preparaciones orales tal como polvo, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, polvo diluido, suspensión, líquido, jarabe, elixir o pastilla, y preparaciones parenterales tal como inyección o supositorio en una forma farmacéutica sólida o líquida. También puede estar en una forma de preparación de liberación sostenida. Entre ellas, las preparaciones orales tal como comprimidos son particularmente preferidas.

55 El polvo puede fabricarse preparando el cristal de la invención en un tamaño fino apropiado.

El polvo diluido se puede fabricar de tal manera que el cristal de la invención se prepara en un tamaño fino apropiado y después se mezcla con un soporte farmacéutico que se prepara similarmente en un tamaño fino tal como un hidrato de carbono comestible (por ejemplo, almidón y manitol). Opcionalmente se pueden añadir al mismo agente saborizante, conservante, agente dispersante, agente colorante, perfume, etc.

60 Las cápsulas se pueden fabricar de tal manera que el polvo o polvo diluido que se prepara en polvo como se ha mencionado anteriormente o gránulos que se mencionarán en el punto para comprimidos, se cargan en un caparazón de cápsula tal como una cápsula de gelatina. También es posible fabricar de tal manera que el polvo o polvo diluido en forma de polvo se mezcle con un lubricante o un agente fluidificante tal como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido seguido por someterlo a una operación de carga. Cuando se añade un agente disgregante o agente solubilizante tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica,

hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede mejorar la eficacia del fármaco cuando las cápsulas se ingieren. También es posible que el polvo fino del cristal de la invención se suspenda/disperse en aceite vegetal, polietilenglicol, glicerol o tensioactivo y se envuelva con una lámina de gelatina para dar una preparación de cápsula blanda.

5 Se pueden fabricar comprimidos de tal manera que se prepara una mezcla en polvo por la adición de un relleno al cristal de la invención que se ha preparado en polvo y se prepara en gránulos o postas y después se añade un agente disgregante o lubricante al mismo seguido por prepararlos en comprimidos.

10 La mezcla en polvo se puede fabricar mezclando el cristal de la invención apropiadamente pulverizado con un diluyente o una base. Si es necesario, es posible añadir un aglutinante (tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico), un agente retardante de disolución (tal como parafina), un agente reabsorbente (tal como una sal cuaternaria), un adsorbente (tal como bentonita o caolín), etc. al mismo.

15 La mezcla en polvo se puede preparar en gránulos de tal manera que en primer lugar se humedece usando un aglutinante, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, goma arábica, solución de celulosa o solución de polímero, se mezcla con agitación y se seca seguido por molido. En lugar de preparar el polvo en gránulos como tal, también es posible que el polvo se aplique a una máquina de comprimidos y la posta resultante en una forma incompleta se muele para dar gránulos. Cuando se añade un lubricante tal como ácido esteárico, estearato, talco o aceite de vaselina a los gránulos preparados como tales, se puede prevenir que los gránulos se peguen unos a otros.

20 También se pueden fabricar comprimidos de tal manera que el cristal de la invención se mezcla con un soporte inerte fluido y después se preparan directamente en comprimidos sin realizar las etapas anteriores de prepararlos en gránulos o postas.

25 Los comprimidos preparados como tales se pueden someter a recubrimiento con película o recubrimiento con azúcar. También es posible aplicar un recubrimiento protector transparente o semitransparente hecho de una película de laca herméticamente cerrada, un recubrimiento hecho de azúcar o material polimérico, o un recubrimiento pulido hecho de cera.

30 En otras preparaciones orales tal como líquido, jarabe, pastilla o elixir, también es posible prepararlas en una forma farmacéutica unitaria en donde una cantidad predeterminada de la misma contiene una cantidad predeterminada del cristal de la presente invención.

35 Se puede fabricar el jarabe disolviendo el cristal de la invención en una solución acuosa apropiada de un sabor. Se puede fabricar el elixir usando un soporte alcohólico no tóxico.

40 Se puede fabricar la suspensión dispersando el cristal de la invención en un soporte no tóxico. Si es necesario, es posible añadir un agente solubilizante o un emulsionante (tal como alcohol isoestearílico etoxilado y éster sorbitol de polioxietileno), un conservante o un agente que otorga sabor (tal como aceite de menta o sacarina) a la misma.

45 Si es necesario, la formulación farmacéutica unitaria para administración oral se puede preparar en microcápsulas. La formulación también se puede recubrir o incluir en polímero o cera para obtener una acción prolongada o liberación sostenida del principio activo.

50 La preparación parenteral puede estar en una forma farmacéutica unitaria líquida para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa tal como en forma de solución o suspensión. La preparación parenteral se puede fabricar de tal manera que una cantidad predeterminada del cristal de la invención se suspenda o disuelva en un soporte líquido no tóxico que cumpla el fin de inyección tal como medio acuoso u oleaginoso y después la suspensión o solución se esteriliza. Se puede añadir a la misma una sal no tóxica o una solución de la misma para hacer la solución de inyección isotónica. También es posible añadir un estabilizante, un conservante, un emulsionante y similares.

55 Se puede fabricar el supositorio disolviendo o resuspendiendo el cristal de la invención en un sólido de bajo punto de fusión y soluble o insoluble en agua tal como polietilenglicol, grasa de cacao, grasa/aceite semisintético (tal como Witepsol (marca registrada)), éster superior (tal como éster de palmitato de miristilo), o una mezcla de los mismos.

60 Aunque la dosis puede variar dependiendo del estado de un paciente tal como peso corporal o edad, vía de administración o grado de un síntoma, un intervalo desde 0,001 mg a 100 mg al día como una cantidad del cristal de la invención es en general adecuado para un adulto y un intervalo desde 0,01 mg a 10 mg es más preferible. En algunos casos, una dosis menor de la anterior puede ser suficiente o, por otra parte, una dosis mayor de la anterior puede ser necesaria. También es posible administrar de una a varias veces al día o administrar con un intervalo de uno a varios días.

65 **Ejemplos**

La presente invención se describe en más detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba dados a continuación; sin embargo, la presente invención no se debe limitar en absoluto a estos ejemplos.

5 Para la difracción de rayos X se usó RINT-Ultima III de Rigaku Corporation (diana: Cu, voltaje: 40 kV, corriente: 40 mA, velocidad de barrido: 4 grados/min).

Ejemplo 1: Producción de cristal de forma I

10 Se añadió etanol (440 ml) al compuesto A (40 g), y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite de 100°C a 110°C. Después de que se disolviera el compuesto A, se eliminó etanol (280 ml). El concentrado obtenido se agitó y calentó a reflujó en un baño de agua de 80°C durante 1 hora. La solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas mientras se agitaba, y el cristal precipitado se recogió mediante filtración. El cristal obtenido se lavó con una pequeña cantidad de etanol (48 ml), y se secó a presión reducida a 60°C para dar el cristal de forma I (38,93 g, 97,3%). Se muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma I en la figura 1.

15 Pf: 140,4°C (Farmacopea japonesa, método 1 de determinación del punto de fusión).

Ejemplo 2: Producción de cristal de forma I

20 Se añadieron etanol (99 g) y metiletilcetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y después la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a la solución se añadió una pequeña cantidad de cristal de forma I. Después de enfriar, el cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a presión reducida para dar el cristal de forma I (18,72 g, 93,6%).

25 Ejemplo 3: Producción de cristal de forma II de la invención

30 Se añadieron etanol (550 g) y metiletilcetona (55 g) al compuesto A (100 g), se calentó a 77°C, y se filtró con presión mientras se mantenía caliente. Con agitación, el filtrado resultante se enfrió de 70°C a 0°C, lo que llevó 30 minutos, y después de alcanzar 0°C, esto se agitó a 0°C durante 2,5 horas. El cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (200 ml), y se secó a presión reducida. Se añadieron etanol (99 g) y metil etil cetona (11 g) al cristal obtenido (20 g), se calentó a 70°C, después se mantuvo a 70°C durante 1 hora, y se enfrió gradualmente a 10°C, lo que llevó 20 horas; y después de alcanzar 10°C, esto se agitó a 10°C durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (40 ml), y se secó a presión reducida para dar el cristal de forma II de la invención (18,73 g, 93,7%). Se muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma II de la invención en la figura 2.

35 Pf: 135,2°C (Farmacopea japonesa, método 1 de determinación del punto de fusión).

40 Ejemplo 4: Producción de cristal de forma II de la invención

45 Se añadieron etanol (99 g) y metiletilcetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y después la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a la solución se añadió una pequeña cantidad de cristal de forma II de la invención. Después de enfriar, el cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a presión reducida para dar el cristal de forma II de la invención (19,70 g, 98,5%).

Ejemplo 5: Producción de cristal de forma III

50 Se añadió acetato de n-butilo (500 ml) al compuesto A (36,7 g), y se calentó a 75°C para disolver el compuesto A, y después se enfrió a 5°C. A continuación, se llevó a cabo un proceso de calentar a 60°C y enfriar a 5°C, y el proceso se repitió. El cristal precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo (50 ml), y se secó a presión reducida para dar el cristal de forma III (29,0 g, 79,0%). Se muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma III en la figura 3.

55 Pf: 138,0°C (Farmacopea japonesa, método 1 de determinación del punto de fusión).

El cristal de la invención usado en los siguientes ejemplos de prueba 1 a 3 se preparó mediante el siguiente método.

60 El cristal de forma I, el cristal de forma II de la invención, y el cristal de forma III se prepararon con los mismos métodos que en el ejemplo 2, ejemplo 4 y ejemplo 5, respectivamente.

Ejemplo de prueba 1: Medida del tamaño de partícula

65 (1) Medida de la distribución del tamaño de partícula del cristal de la invención, y el cristal de forma I y forma III

Después de añadir un dispersante (10 ml) al cristal de la invención (20 mg) o el cristal de forma I o forma III seguido por agitación, los cristales se dispersaron con onda ultrasónica. Las distribuciones del tamaño de partícula de los cristales se midieron usando HORIBA LA-910. El resultado se muestra en la tabla 1.

- 5 El dispersante usado es una solución saturada filtrada de compuesto A en solución acuosa de polisorbato 80 al 0,1% v/v.

[Tabla 1]

	Forma cristalina	D10	D50	D90
1	Cristal de forma I	5,6	12,8	25,8
2	Cristal de forma II de la invención	5,2	11,3	22,0
3	Cristal de forma III	4,3	8,0	14,4

- 10 D10: Diámetro de partículas de tamaño pequeño acumulado al 10% de la proporción volumétrica [ $\mu\text{m}$ ]  
 D50: Diámetro de partículas de tamaño pequeño acumulado al 50% de la proporción volumétrica [ $\mu\text{m}$ ]  
 D90: Diámetro de partículas de tamaño pequeño acumulado al 90% de la proporción volumétrica [ $\mu\text{m}$ ]

(2) Observación del cristal de la invención y el cristal de forma I y forma III con microscopio electrónico de barrido

- 15 Los cristales se observaron a través de un microscopio electrónico de barrido (HITACHI HIGH TECHNOLOGIES TM-1000 Miniscope).

20 La figura 4 muestra la micrografía electrónica de barrido del cristal de forma I. La figura 5 muestra la del cristal de forma II de la invención y la figura 6 muestra la del cristal de forma III.

De los resultados de (1) y (2) mencionados anteriormente, se concluyó que el tamaño de partícula del cristal de forma I es mayor que los de los cristales de forma II y forma III.

- 25 Ejemplo de prueba 2: Medida del solvente residual contenido en el cristal de la invención y el cristal de forma I y forma III

La concentración de solvente residual contenido en los cristales de la invención se midió usando las siguientes condiciones de medida. El resultado se muestra en la tabla 2.

- 30 (Condiciones de medida)

Aparato de GC

- 35 Detector: detector de ionización de llama  
 Columna: columna capilar  
 Temperatura de columna: 150°C-230°C  
 Temperatura de inyección: 200°C  
 Temperatura del detector: 300°C  
 Gas portador: Helio

- 40 [Tabla 2]

	Forma cristalina	Solvente	Contenido (ppm)
1	Cristal de forma I	Etanol	371
		Metil-etil-cetona	82
2	Cristal de forma II de la invención	Etanol	2169
		Metil-etil-cetona	246
3	Cristal de forma III	Acetato de isopropilo	93
		Acetato de n-butilo	2781

- 45 Aunque cada forma cristalina no contenía una cantidad considerable de solventes residuales, la cantidad de los solventes residuales en el cristal de forma I era menor que esos de la forma II y la forma III.

Ejemplo de prueba 3: Efecto eliminador de impurezas en la recristalización

- 50 La eficacia de eliminar impurezas en el curso de la recristalización de cada forma cristalina se midió usando las siguientes condiciones de medida (cromatografía líquida de fase inversa)

(Condiciones de medida)

Aparato de HPLC

Detector: Detector de absorción ultravioleta  
 Columna: Columna ODS  
 Temperatura de columna: 40°C  
 Fase móvil: Mezcla de agua, acetonitrilo y ácido metanosulfónico

- 5 Se calculó la pureza (%) de cada cristal de compuesto A mediante la siguiente ecuación.
- $$\text{Pureza (\%)} = (\text{Área del pico de compuesto A}) / (\text{Área total}) \times 100$$
- 10 La proporción de eliminación de impurezas (%) para cada cristal se calculó mediante la siguiente ecuación.
- $$\text{Proporción de eliminación de impurezas (\%)} = \{[\text{Pureza de cada cristal de compuesto A}] - (\text{Pureza del compuesto A crudo})\} / [100 - (\text{Pureza del compuesto A crudo})] \times 100$$
- 15 El resultado se muestra en la tabla 3.

[Tabla 3]

	Forma cristalina	Pureza del compuesto A (%)	Proporción de eliminación de impurezas (%)
	Material crudo	98,04	
1	Cristal de forma I	99,51	75
2	Cristal de forma II de la invención	99,33	66
3	Cristal de forma III	98,97	47

- 20 Del resultado mostrado en la tabla 3, la eficacia de la eliminación de impurezas para el cristal de forma I era la mayor comparada con las de los cristales de forma II y forma III.

Ejemplo de prueba 4: Investigación de solvente para la cristalización del compuesto A

- 25 Se realizaron investigaciones de cristalización del compuesto A según los métodos de los siguientes (1) y (2).
- (1) Se añadió solvente de cristalización (véanse las tablas 4 y 5) al compuesto A, y la mezcla se agitó a 50°C durante 60 minutos. La mezcla resultante se filtró. Después de la filtración, el licor madre aislado se agitó a 60°C durante 30 minutos, y se enfrió a 5°C durante 11 horas. Después de agitar a 5°C durante 72 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a 20°C a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un sólido.
- 30 Se midieron los espectros de difracción de rayos X de polvo de los cristales obtenidos y se determinó la forma de cada cristal.
- 35 Los resultados se muestran en la tabla 4 (investigación por solventes únicos) y la tabla 5 (investigación por solventes mezcla).

En la investigación por solventes mezcla (tabla 5), cada solvente se mezcló y usó en una cantidad igual.

40 [Tabla 4]

	Solvente de cristalización	Forma cristalina
1	tert-butil metil éter	NA
2	Acetona	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
3	Cloroformo	NA
4	Metanol	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
5	Tetrahidrofurano	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
6	Éter isopropílico	NA
7	2-Metiltetrahidrofurano	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
8	Etanol	NA
9	Ciclohexano	NA
10	Acetonitrilo	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
11	1,2-Dicloroetano	NA

12	Fluorobenceno	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
13	1,2-Dimetoxietano	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
14	Metilciclohexano	NA
15	Nitrometano	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
16	1,4-Dioxano	NA
17	3,3-Dimetil-2-butanona	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
18	Isobutanol	NA
19	Tolueno	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
20	Carbonato de dietilo	Cristal de forma III
21	Acetato de n-butilo	Cristal de forma III
22	Clorobenceno	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
23	Etilbenceno	NA
24	p-Xileno	NA
25	Acetato de isoamilo	Cristal de forma III
26	Acetato de n-amilo	Cristal de forma III
27	Metil-fenil-éter	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
28	Ciclohexano	NA
29	bis(2-metoxi etil) éter	Cristal de forma III
30	1,3,5-Trimetilbenceno	Amorfo
31	4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
32	2,6-Dimetil-4-heptanona	Cristal de forma III

NA: No precipitó sólido

[Tabla 5]

	Solvente de cristalización	Forma cristalina
1	Cloroformo	NA
	Acetonitrilo	
2	Tetrahidrofurano	Cristal de forma II de la invención
	Ciclohexano	
3	Formiato de etilo	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
	Agua	
4	Metanol	NA
	Agua	
5	Acetonitrilo	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
	Agua	
6	1,2-Dimetoxietano	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
	Agua	
7	Etanol	Cristal de forma II de la invención
	Agua	
8	Ciclohexano	Cristal de forma II de la invención
	1,4-Dioxano	
9	2-Propanol	Cristal de forma II de la invención
	Agua	
10	Ciclohexanona	NA
	Tetrahidrofurano	
11	1-Propanol	Cristal de forma II de la invención
	Agua	
12	1,4-Dioxano	Cristal de forma II de la invención
	Agua	
13	2-Butanol	Cristal de forma II de la invención
	Agua	
14	Ciclohexanona	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
	Ciclohexano	
15	1-Butanol	Cristal de forma II de la invención

	Agua	
16	Ciclohexanona	Cristal de forma II de la invención + Cristal de forma III
	1,4-Dioxano	

NA: No precipitó sólido.

(2) Se realizaron investigaciones adicionales usando el siguiente método para esas condiciones en que no precipitaron cristales (véanse las tablas 4 y 5) y condiciones similares a ellas. Los solventes usados en los experimentos adicionales se seleccionaron en consideración a la toxicidad, solubilidad del compuesto A y disponibilidad para uso industrial.

Se añadió al compuesto A una cantidad de solvente menor que la de la prueba en el anteriormente mencionado (1), y la mezcla se calentó a 75°C con agitación. Después de disolver el compuesto A, la mezcla se agitó a 65°C durante 5 a 8 horas. La mezcla se enfrió a 20°C a lo largo de 9 horas. El cristal precipitado se recogió por filtración y se secó a 70°C a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo un cristal. Los resultados se muestran en la tabla 6.

En la investigación por solventes mezclados, cada solvente se mezcló y usó en una cantidad igual.

[Tabla 6]

	Solvente de cristalización	Forma cristalina
1	tert-butil metil éter	NA
2	Éter isopropílico	NA
3	Ciclohexano	NA
4	Etanol	Cristal de forma I
5	2-Propanol	Cristal de forma I + Cristal de forma III
6	Etilbenceno	Cristal de forma III
7	Metanol	Cristal de forma I + Cristal de forma III
	Agua	
8	Ciclohexanona	NA
	Tetrahidrofurano	

NA: No precipitó sólido.

De los resultados de los anteriormente mencionados (1) y (2), se concluyó que el cristal de forma II de la invención y el cristal de forma III se pueden obtener a partir de varios solventes.

Por otra parte, se pudieron obtener cristales que contenían el cristal de forma I solo a partir de solventes alcoholes, y el cristal de forma I muy puro se pudo obtener a partir de etanol.

Además, la presente solicitud divulga las siguientes formas de realización:

[1] Un cristal de forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, que muestra picos de difracción en su espectro de difracción de rayos X de polvo al menos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,4 grados, 9,8 grados, 17,2 grados y 19,4 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de Cu  $K\alpha$ .

[2] Un cristal de forma II de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, que muestra picos de difracción en su espectro de difracción de rayos X de polvo al menos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,0 grados, 12,9 grados, 20,7 grados y 22,6 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de Cu  $K\alpha$ .

[3] Un cristal de forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, que muestra picos de difracción en su espectro de difracción de rayos X de polvo al menos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,3 grados, 9,7 grados, 18,6 grados, 20,6 grados y 23,5 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de Cu  $K\alpha$ .

[4] Una composición farmacéutica que comprende el cristal de cualquiera de 1 a 3 como un principio activo.

[5] Un agente agonista del receptor de PGI<sub>2</sub> que comprende el cristal de cualquiera de 1 a 3 como un principio activo.

[6] Un agente preventivo o terapéutico para ataque isquémico transitorio, neuropatía diabética, gangrena diabética, alteración circulatoria periférica, enfermedad del tejido conjuntivo, reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arterioesclerosis, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos isquémicos, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, alergia, asma bronquial, úlcera, úlcera de presión (úlceras de decúbito), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implante de endoprótesis vascular, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en que está implicada la fibrosis de órganos o tejidos, disfunción eréctil, enfermedad intestinal inflamatoria, gastritis, úlcera

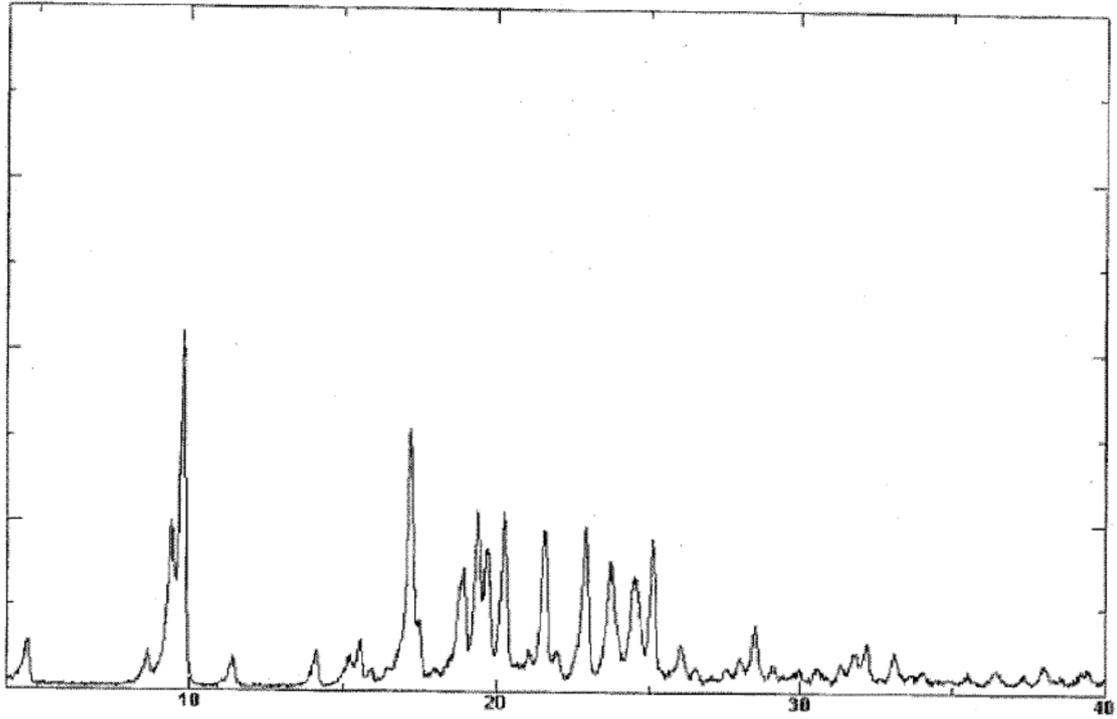
gástrica, oftalmopatía isquémica, pérdida repentina de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal causado por la administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo, y síntomas asociados con estenosis del conducto raquídeo lumbar, que comprende el cristal de cualquiera de 1 a 3 como un principio activo.

- 5 [7] Un agente acelerante para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, que comprende el cristal de cualquiera de 1 a 3 como un principio activo.
- [8] Un agente acelerante para angiogénesis en el restablecimiento de arteria periférica o terapia angiogénica, que comprende el cristal de cualquiera de 1 a 3 como un principio activo.
- 10 [9] Un método para producir un cristal de forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, caracterizado en que 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida se disuelve en un solvente alcohólico o un solvente mezcla de un solvente alcohólico y un solvente cetona mientras se calienta, y posteriormente se cristaliza enfriando la solución gradualmente.
- 15 [10] Un método para producir un cristal de forma II de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, caracterizado en que 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida se cristaliza de un solvente alcohólico, un solvente cetona, un solvente hidrocarburo saturado, un solvente éter, y agua o un solvente mezcla de los mismos.
- 20 [11] Un método para producir un cristal de forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida, caracterizado en que 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida se cristaliza de un solvente éster o un solvente hidrocarburo aromático.

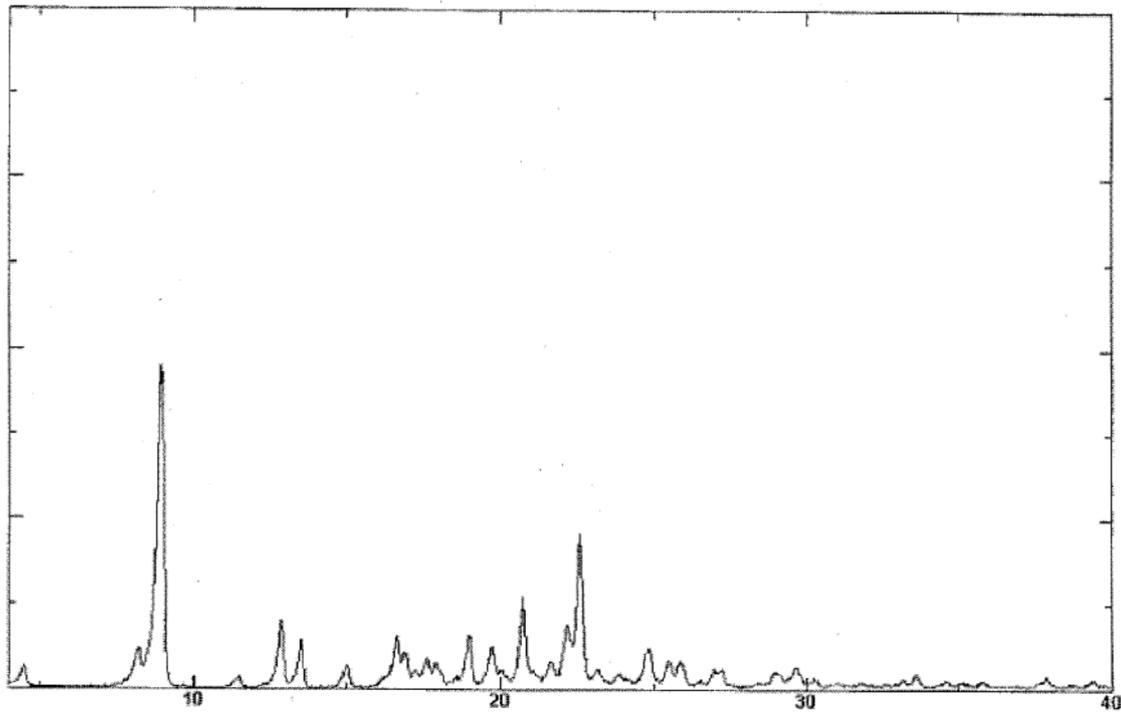
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un cristal de forma II de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]-butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, que muestra picos de difracción en su espectro de difracción de rayos X de polvo al menos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 9,0 grados, 12,9 grados, 20,7 grados y 22,6 grados, en donde el diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación de Cu  $K\alpha$ .
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según la reivindicación 1 como un principio activo.
- 15 3. Un agente agonista del receptor de PGI2 que comprende el cristal según la reivindicación 1 como un principio activo.
- 20 4. Un agente para su uso en tratar neuropatía diabética, gangrena diabética, alteración circulatoria periférica, oclusión arterial crónica, claudicación intermitente, trombosis, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, asma bronquial, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), esclerodermia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nefritis tubulointersticial, o síntomas asociados con estenosis del conducto raquídeo lumbar, que comprende el cristal según la reivindicación 1 como un principio activo.
- 25 5. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar hipertensión pulmonar.
6. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar alteración circulatoria periférica.
- 30 7. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar oclusión arterial crónica.
8. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar claudicación intermitente.
- 35 9. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar síntomas asociados con estenosis del conducto raquídeo.
10. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar fibrosis pulmonar.
11. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar esclerodermia.
12. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar insuficiencia renal crónica.
- 40 13. El agente para su uso según la reivindicación 4, en donde el agente es para tratar nefritis tubulointersticial.

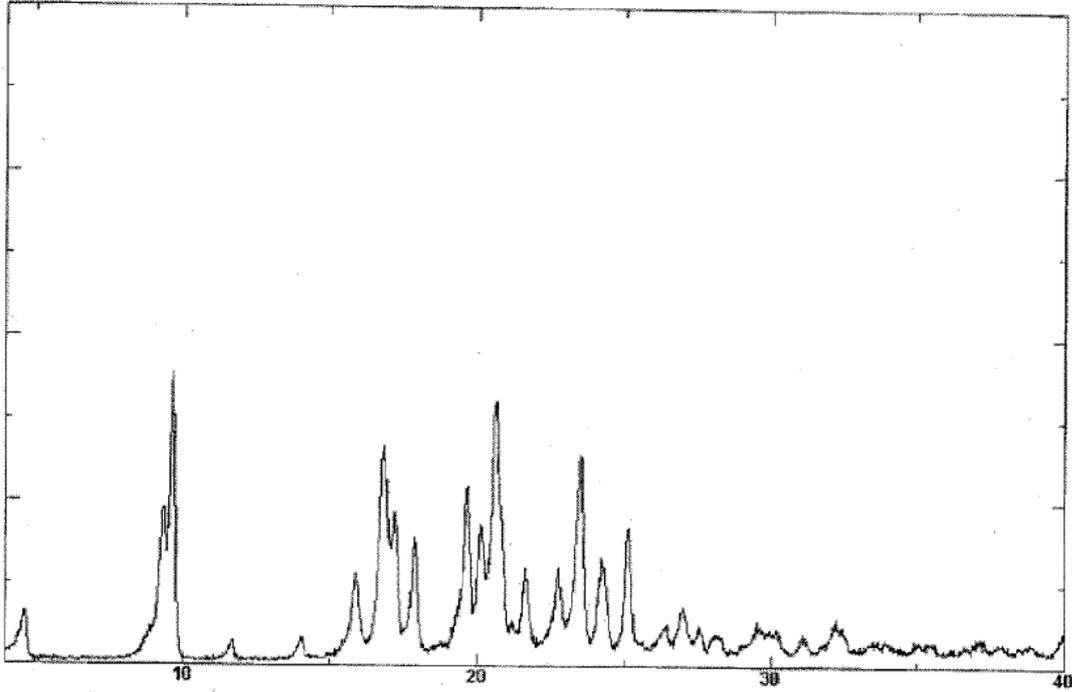
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

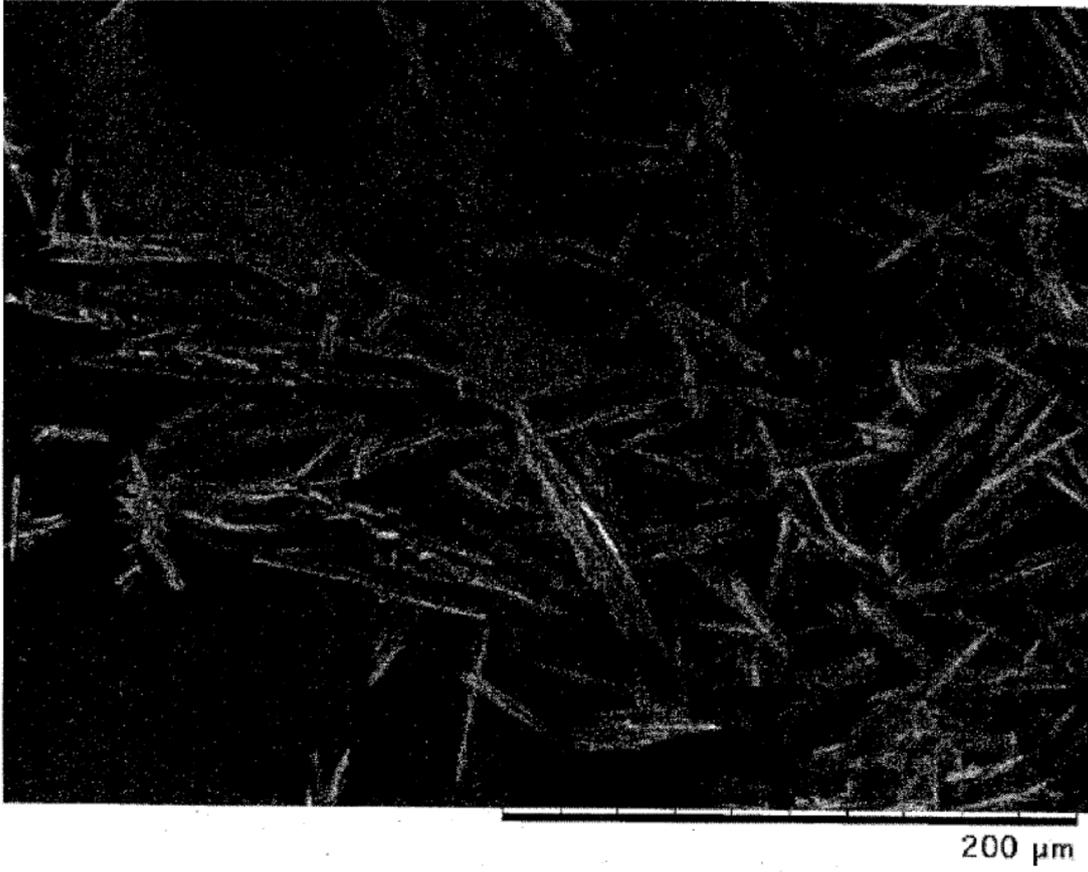


[Fig. 4]



200  $\mu\text{m}$

[Fig. 5]



[Fig. 6]

