



No. 11-178426-00000-0000

Fecha: 2011-12-26 14:18:37

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 115



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: CRISTALES

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 241/20, A61K 31/4965,
A61P 3/06, A61P 7/00, A61P
7/02, A61P 9/08, A61P 9/10,
A61P 9/12, A61P 11/06,
A61P 11/08, A61P 13/12,
A61P 17/02, A61P 25/00,
A61P 37/00, A61P 37/02,
A61P 43/00

71. SOLICITANTES: NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

DOMICILIO: 14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550 -
JAPON

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

PETITO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 11-178426-00000-0000

 Fecha: 2011-12-26 14:18:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

cación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **NIPPON SHINYAKU CO., LTD. LIMITED**Dirección: **14, Kisshoin Nishinoshō Monguchicho Minami-ku, Kyoto-Shi Kyoto 601-8550 JAPON**Domicilio: **Kyoto, JAPON**Lugar de Constitución: **JAPON**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número **39'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

HIDEYUKI ITOU

96-2, Kanshuuji kanrinji
Yamashina-ku, Kyoto-shi
Kyoto 607-8217
JAPON

TAKASHI TOSAKA

Room 105, Villacanal, 9, Momoyamacho tange
Fushimi-ku, Kyoto-shi
Kyoto 612-0053
JAPON

KOJI NAKAMICHI

477, Sogacho
Kahihara-shi
Nara 634-0831
JAPON

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/JP2010/060798

Fecha

25/06/2010

Publicación Internacional No.

WO 2010/150865 A1

Fecha

29/12/2010

⑥

Título (54)

CRISTALES

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 241/20, A61K 31/4965, A61P 3/06, A61P 7/00, A61P 7/02, A61P 9/08, A61P 9/10, A61P 9/12, A61P 11/06, A61P 11/08, A61P 13/12, A61P 17/02, A61P 25/00, A61P 37/00, A61P 37/02, A61P 43/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

JP

26/06/2009

2009-151727

JP

26/06/2009

2009-151728

JP

26/06/2009

2009-151729

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-120188 y 11-120190

Fecha

Diciembre 12 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

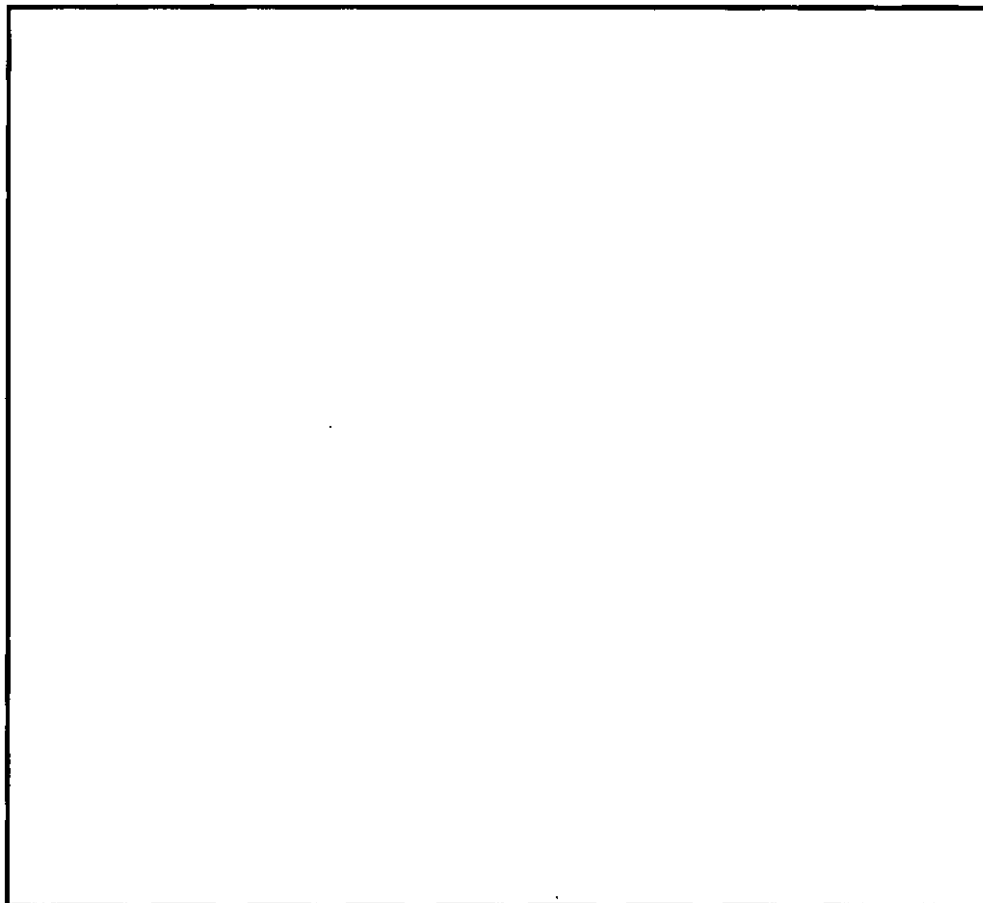
Anexos

000002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación

11

FIGURA CARACTERISTICA:

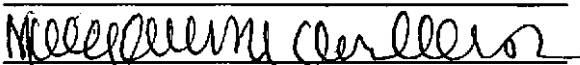


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:


C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

20 DIC. 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

000003

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 120188
		Bogotá D.C., Diciembre 12 de 2011 - 14:51:01

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420505536	12/12/2011	7.319.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-178426- -00000-0000
Fecha: 2011-12-26 14:18:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

000004

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 120190
		Bogotá D.C., Diciembre 12 de 2011 - 14:51:01

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420505536	12/12/2011	7.319.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-178426- -00000-0000
Fecha: 2011-12-26 14:18:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(10) 国際公開番号

000005

(43) 国際公開日
2010 年 12 月 29 日(29.12.2010)

PCT

WO 2010/150865 A1

(51) 国際特許分類:

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/060798

(22) 国際出願日: 2010 年 6 月 25 日(25.06.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2009-151727 2009 年 6 月 26 日(26.06.2009) JP
特願 2009-151728 2009 年 6 月 26 日(26.06.2009) JP
特願 2009-151729 2009 年 6 月 26 日(26.06.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 秀幸
(ITOU, Hideyuki) [JP/JP]; 〒6078217 京都府京都市山科区勧修寺閑林寺 9 6 - 2 Kyoto (JP). 中道
浩司(NAKAMICHI, Koji) [JP/JP]; 〒6340831 奈良
県橿原市曽我町 4 7 7 番地 Nara (JP). 登坂 貴司(TOSAKA, Takashi) [JP/JP]; 〒6120053 京都府京都市伏見区桃山町丹下 9 VILLACAN
A L 1 0 5 号室 Kyoto (JP).(74) 代理人: 清水 尚人(SHIMIZU, Naoto); 〒6018550
京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: CRYSTALS

(54) 発明の名称: 結晶

(57) Abstract: Provided are the following novel crystals of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyridin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (hereinafter, referred to as "compound A"): I-form crystals of the compound A which give an X-ray powder diffraction spectrum having diffraction peaks at least at diffraction angles (2θ) of 9.4°, 9.8°, 17.2°, and 19.4°; II-form crystals of the compound A which give an X-ray powder diffraction spectrum having diffraction peaks at least at diffraction angles (2θ) of 9.0°, 12.9°, 20.7°, and 22.6°; and III-form crystals of the compound A which give an X-ray powder diffraction spectrum having diffraction peaks at least at diffraction angles (2θ) of 9.3°, 9.7°, 16.8°, 20.6°, and 23.5°.

(57) 要約: 本発明の主目的は、2-〔4-〔N-(5,6-ジフェニルピラジン-2-イル)-N-イソプロピルアミノ〕ブチルオキシ〕-N-(メチルスルホニル)アセトアミド(以下、「化合物A」という。)の新規な結晶を提供することにある。粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも次の回折角2θ: 9.4度、9.8度、17.2度及び19.4度に回折ピークを示す、化合物AのI型結晶。粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも次の回折角2θ: 9.0度、12.9度、20.7度及び22.6度に回折ピークを示す、化合物AのII型結晶。粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも次の回折角2θ: 9.3度、9.7度、16.8度、20.6度及び23.5度に回折ピークを示す、化合物AのIII型結晶。

WO 2010/150865 A1

DESCRIPTION

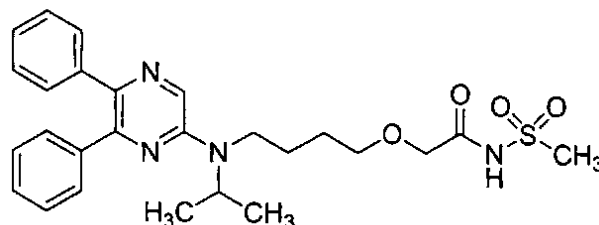
CRYSTALS

[Technical Field]

[0001]

The present invention relates to a crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (hereinafter referred to as "compound A").

[Formula 1]



[Background Art]

[0002]

Compound A has an excellent PGI₂ agonistic effect and shows a platelet aggregation inhibitory effect, a vasodilative effect, a bronchodilative effect, a lipid deposition inhibitory effect, a leukocyte activation inhibitory effect, etc. (see, for example, in Patent Reference 1).

Specifically, compound A is useful as preventive or therapeutic agents for transient ischemic attack (TIA), diabetic neuropathy, diabetic gangrene, peripheral

circulatory disturbance (e.g., chronic arterial occlusion, intermittent claudication, peripheral embolism, vibration syndrome, Raynaud's disease), connective tissue disease (e.g., systemic lupus erythematosus, scleroderma, mixed connective tissue disease, vasculitic syndrome), reocclusion/restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), arteriosclerosis, thrombosis (e.g., acute-phase cerebral thrombosis, pulmonary embolism), hypertension, pulmonary hypertension, ischemic disorder (e.g., cerebral infarction, myocardial infarction), angina (e.g., stable angina, unstable angina), glomerulonephritis, diabetic nephropathy, chronic renal failure, allergy, bronchial asthma, ulcer, pressure ulcer (bedsore), restenosis after coronary intervention such as atherectomy and stent implantation, thrombocytopenia by dialysis, the diseases in which fibrosis of organs or tissues is involved [e.g., Renal diseases (e.g., tubulointerstitial nephritis), respiratory diseases (e.g., interstitial pneumonia (pulmonary fibrosis), chronic obstructive pulmonary disease), digestive diseases (e.g., hepatocirrhosis, viral hepatitis, chronic pancreatitis and scirrhous stomachic cancer), cardiovascular diseases (e.g, myocardial fibrosis), bone and articular diseases (e.g, bone marrow fibrosis and rheumatoid arthritis), skin diseases (e.g, cicatrix after

operation, scalded cicatrix, keloid, and hypertrophic cicatrix), obstetric diseases (e.g., hysteromyoma), urinary diseases (e.g., prostatic hypertrophy), other diseases (e.g., Alzheimer's disease, sclerosing peritonitis, type I diabetes and organ adhesion after operation)], erectile dysfunction (e.g., diabetic erectile dysfunction, psychogenic erectile dysfunction, psychotic erectile dysfunction, erectile dysfunction associated with chronic renal failure, erectile dysfunction after intrapelvic operation for removing prostata, and vascular erectile dysfunction associated with aging and arteriosclerosis), inflammatory bowel disease (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal tuberculosis, ischemic colitis and intestinal ulcer associated with Behcet disease), gastritis, gastric ulcer, ischemic ophthalmopathy (e.g., retinal artery occlusion, retinal vein occlusion, ischemic optic neuropathy), sudden hearing loss, avascular necrosis of bone, intestinal damage caused by administration of a non-steroidal anti-inflammatory agent (e.g., diclofenac, meloxicam, oxaprozin, nabumetone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, celecoxib) (there is no particular limitation for the intestinal damage so far as it is damage appearing in duodenum, small intestine and large intestine and examples thereof include mucosal damage such as erosion

and ulcer generated in duodenum, small intestine and large intestine), and symptoms associated with lumbar spinal canal stenosis (e.g., paralysis, dullness in sensory perception, pain, numbness, lowering in walking ability, etc. associated with cervical spinal canal stenosis, thoracic spinal canal stenosis, lumbar spinal canal stenosis, diffuse spinal canal stenosis or sacral stenosis) etc. (see, for example, in Patent References 1 to 6). In addition, compound A is useful as an accelerating agent for angiogenic therapy such as gene therapy or autologous bone marrow transplantation, an accelerating agent for angiogenesis in restoration of peripheral artery or angiogenic therapy, etc. (see, for example, in Patent Reference 1).

As mentioned above, while the usefulness of compound A as therapeutic agents for the above-mentioned disorders is known, no reference describes or suggests the possibility of existence of crystals of compound A.

[0003]

[Patent Reference 1] WO2002/088084

[Patent Reference 2] WO2009/157396

[Patent Reference 3] WO2009/107736

[Patent Reference 4] WO2009/154246

~~000006~~

000010

[Patent Reference 5] WO2009/157397

[Patent Reference 6] WO2009/157398

[Disclosure of the Invention]

[Problem to be Solved by the Invention]

[0004]

A main object of the present invention is to provide a novel crystal of compound A. Additionally, an object of the present invention is to provide a method for producing the crystal, and a pharmaceutical composition containing the crystal as an active ingredient.

[Means for Solving Problem]

[0005]

It is hoped that medicament bulk is a thing of a high quality for which constant effect can be always shown and of a form which is handled easily industrially. The present inventors have earnestly studied. As a result, the present inventors have found a novel crystal of compound A, and have completed the present invention.

The present invention includes, for example, the following (1) to (4).

[0006]

(1) Form-I crystal of compound A which shows

diffraction peaks in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A (hereinafter referred to as "Form-I crystal of the invention") at the following angles of diffraction 2θ : 9.4 degrees, 9.8 degrees, 17.2 degrees and 19.4 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(2) Form-II crystal of compound A which shows diffraction peaks in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A (hereinafter referred to as "Form-II crystal of the invention") at the following angles of diffraction 2θ : 9.0 degrees, 12.9 degrees, 20.7 degrees and 22.6 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(3) Form-III crystal of compound A which shows diffraction peaks in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A (hereinafter referred to as "Form-III crystal of the invention") at the following angles of diffraction 2θ : 9.3 degrees, 9.7 degrees, 16.8 degrees, 20.6 degrees and 23.5 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)

(4) A pharmaceutical composition containing the crystal of one of the above (1) to (3) as the active ingredient (hereinafter referred to as "pharmaceutical composition of the invention").

[0007]

When specifying an angle of diffraction 2θ (2θ) for a peak in the invention embodiments and the claims, it should be understood that the value given is to be understood as an interval from said value minus 0.2° to said value plus 0.2° , and preferably from said value minus 0.1° to said value plus 0.1° .

[Brief Description of Drawings]

[0008]

[Fig. 1] This shows a powder X-ray diffraction spectrum chart of Form-I crystal of the invention. The vertical axis indicates the peak intensity (cps), and the horizontal axis indicates the diffraction angle ($2\theta[^\circ]$).

[Fig. 2] This shows a powder X-ray diffraction spectrum chart of Form-II crystal of the invention. The vertical axis indicates the peak intensity (cps), and the horizontal axis indicates the diffraction angle ($2\theta[^\circ]$).

[Fig. 3] This shows a powder X-ray diffraction spectrum chart of Form-III crystal of the invention. The vertical axis indicates the peak intensity (cps), and the horizontal axis indicates the diffraction angle ($2\theta[^\circ]$).

[Fig. 4] This shows a scanning electron micrograph of Form-I crystal of the invention.

[Fig. 5] This shows a scanning electron micrograph of Form-II crystal of the invention.

[Fig. 6] This shows a scanning electron micrograph of Form-III crystal of the invention.

[Mode for Carrying out the Invention]

[0009]

Form-I crystal of the invention is characterized in that it shows diffraction peaks at 9.4 degrees, 9.8 degrees, 17.2 degrees and 19.4 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A.

Form-II crystal of the invention is characterized in that it shows diffraction peaks at 9.0 degrees, 12.9 degrees, 20.7 degrees and 22.6 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A.

Form-III crystal of the invention is characterized in that it shows diffraction peaks at 9.3 degrees, 9.7 degrees, 16.8 degrees, 20.6 degrees and 23.5 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum of compound A.

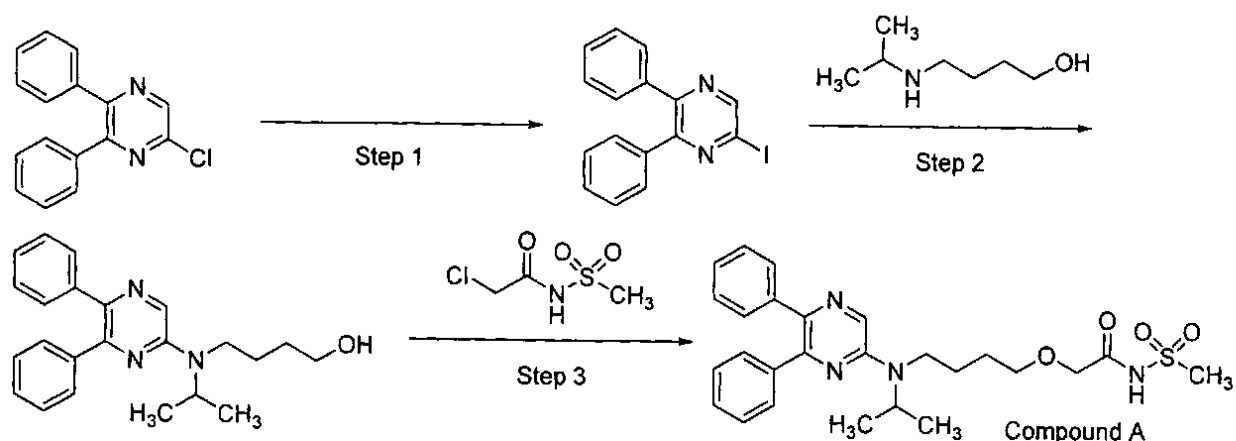
[0010]

A. Production of Compound A

Compound A can be produced, for example, according to the method described in Patent Reference 1, and, it can

also be produced according to the production method mentioned below.

[Formula 2]



Step 1:

6-Iodo-2,3-diphenylpyrazine can be produced from 6-chloro-2,3-diphenylpyrazine by reacting it with sodium iodide. The reaction is carried out in the presence of an acid in an organic solvent (e.g., ethyl acetate, acetonitrile, acetone, methyl ethyl ketone, or their mixed solvent). The acid to be used is, for example, acetic acid, sulfuric acid, or their mixed acid. The amount of sodium iodide to be used is generally within a range of from 1 to 10 molar ratio relative to 6-chloro-2,3-diphenylpyrazine, preferably within a range of from 2 to 3 molar ratio. The reaction temperature varies depending on the kinds of the materials and the acid to be used, but may be generally within a range of from 60°C to 90°C. The reaction time varies depending on the kinds of the materials and the acid

to be used and on the reaction temperature, but may be generally within a range of from 9 hours to 15 hours.

Step 2:

5,6-Diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazine can be produced from 6-iodo-2,3-diphenylpyrazine by reacting it with 4-hydroxybutyl(isopropyl)amine. The reaction is carried out in the presence of a base in an organic solvent (e.g., sulfolane, N-methylpyrrolidone, N,N-dimethylimidazolidinone, dimethyl sulfoxide or their mixed solvent). The base to be used is, for example, sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate or their mixed base. The amount of 4-hydroxybutyl(isopropyl)amine to be used may be generally within a range of from 1.5 to 5.0 molar ratio relative to 6-iodo-2,3-diphenylpyrazine, preferably within a range of from 2 to 3 molar ratio. The reaction temperature varies depending on the kinds of the materials and the base to be used, but may be generally within a range of from 170°C to 200°C. The reaction time varies depending on the kinds of the materials and the base to be used and on the reaction temperature, but may be generally within a range of from 5 hours to 9 hours.

Step 3:

Compound A can be produced from 5,6-diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazine by reacting it with N-(2-chloroacetyl)methanesulfonamide. The reaction is carried out in the presence of a base in a solvent (N-methylpyrrolidone, 2-methyl-2-propanol or their mixed solvent). The base to be used is, for example, potassium t-butoxide, sodium t-butoxide or their mixed base. The amount of N-(2-chloroacetyl)methanesulfonamide to be used may be generally within a range of from 2 to 4 molar ratio relative to 5,6-diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazine, preferably within a range of from 2 to 3 molar ratio. The reaction temperature varies depending on the kinds of the materials and the base to be used, but may be generally within a range of from -20°C to 20°C. The reaction time varies depending on the kinds of the materials and the base to be used and on the reaction temperature, but may be generally within a range of from 0.5 hours to 2 hours.

The compounds to be used as the starting materials in the above-mentioned production method for compound A are known compounds, or can be produced by known methods.

[0011]

B. Productions of Form-I Crystal of the Invention, Form-II Crystal of the Invention, and Form-III Crystal of the Invention (hereinafter collectively referred to as "the crystals of the invention")

(I) Production of Form-I Crystal of the Invention

Form-I crystal of the invention can be produced, for example, according to the method described below.

(1) Dissolution step

This step is a step of dissolving compound A in a solvent by heating. The suitable solvent to be used in the step is, for example, alcoholic solvent, a mixed solvent of alcoholic solvent and ketone solvent. The suitable alcoholic solvent to be used in the step is, for example, methanol, ethanol, 2-propanol, preferably ethanol. The suitable ketone solvent to be used in the step is, for example, methylethylketone.

Especially, the preferable solvent to be used in the step is ethanol or a mixed solvent of ethanol and methylethylketone. In case of a mixed solvent of ethanol and methylethylketone, ethanol is within a range of from

1.5-fold (v/v) to 100-fold (v/v) relative to the amount of methylethylketone, preferably within a range of from 3-fold (v/v) to 50-fold (v/v), more preferably within a range of from 6-fold (v/v) to 20-fold (v/v).

The total volume of the solvent to be used in the step is preferably within a range of from 2-fold (mL/g) to 30-fold (mL/g) relative to the amount of compound A, more preferably within a range of from 3-fold (mL/g) to 20-fold (mL/g), further more preferably within a range of from 4-fold (mL/g) to 15-fold (mL/g). The heating temperature varies depending on the kind of solvent and the volume of the solvent used, but generally is lower than the boiling point of the solvent to be used, and is preferably within a range of from 60°C to 100°C, more preferably within a range of from 70°C to 90°C.

In the step, the solution may be filtered to remove insolubles, if necessary. To prevent the precipitation of crystals during the filtration, the filtration is preferably carried out under pressure using a funnel equipped with a heating device. In case the precipitation of crystals is observed in the filtrate, the precipitate is preferably dissolved again by reheating after the filtration.

(2) Cooling step

This step is a step of precipitating Form-I crystal of the invention from the solution prepared in the above step (1) by cooling. The step is preferably carried out by using a crystallizer equipped with a heating function and a stirring function.

The cooling temperature (temperature when precipitated crystal is collected) is, suitably, within a range of from -10°C to 50°C, preferably within a range of from 0°C to 20°C, and more preferably within a range of from 0°C to 10°C. The step is preferably carried out by cooling within a range of from 3 hours to 95 hours slowly until reaching the cooling temperature.

Additionally, in the step, a seed of Form-I crystal of the invention may be added. In that case, it is preferable that the seed of Form-I crystal of the invention is added when the solution is cooled to a temperature within a range of from 60°C to 90°C. The amount of the seed crystal of Form-I crystal of the invention is preferably within a range of from 1% to 10% by weight relative to the amount of compound A.

(3) Crystal collection and drying step

This step is a step of collecting the precipitated crystal obtained in the above step (2) using a known means such as filtration and centrifugation, and drying the collected crystal.

A drying step can be carried out by a conventional method such as drying under reduced pressure and over a desiccant. Drying is preferably carried out under reduced pressure (e.g., 10 mmHg or less) at within a range of from 20°C to 70°C for one hour to 48 hours.

Additionally, following the above step (1), after partially precipitating crystal by removing the solvent while heating and stirring the solution prepared in the above step (1), Form-I crystal of the invention can be obtained by carrying out the above steps (2) and (3). In the step of removing the solvent, the seed of Form-I crystal of the invention may be added. The amount of the seed of Form-I crystal of the invention is preferably within a range of from 0.1% to 10% by weight relative to the amount of compound A used in the above step (1).

(II) Production of Form-II Crystal of the Invention

Form-II crystal of the invention can be produced, for example, according to the method described below.

(1) Dissolution Step

This step is a step of dissolving compound A in a solvent by heating. The suitable solvent to be used in the step is, for example, alcoholic solvent, ketone solvent, a saturated hydrocarbon solvent, ether solvent, and water, or a mixed solvent thereof. The preferable mixed solvent is a mixture of ether solvent and a saturated hydrocarbon solvent or water, or a mixture of alcohol solvent and ketone solvent or water.

The alcoholic solvent to be used in the step is, for example, a straight or branched alcohol having one to 8 carbon atoms. Specifically, the alcohol solvent may include methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-amylalcohol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol. The ether solvent to be used in the step may include tetrahydrofuran, 1,4-dioxane. The saturated hydrocarbon solvent to be used in the step is, for example, a straight or branched alkane having 6 to 8 carbon atoms, or a cycloalkane having having 6 to 8 carbon atoms. Specifically, the saturated hydrocarbon solvent may include heptane, octane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane. The ketone solvent to be used in the step is, for example, a straight or branched one having 3 to 8 carbon atoms. Specifically, the ketone solvent may include

acetone, methylethylketone.

The total volume of the solvent to be used in the step is suitably within a range of from 2-fold (mL/g) to 20-fold (mL/g) relative to the amount of compound A, preferably within a range of from 3-fold (mL/g) to 15-fold (mL/g), more preferably within a range of from 5-fold (mL/g) to 10-fold (mL/g). The heating temperature varies depending on the kind of solvent and the volume of the solvent used, but generally is lower than the boiling point of the solvent to be used, and is preferably within a range of from 60°C to 90°C, more preferably within a range of from 70°C to 80°C.

In the step, the solution may be filtered to remove insolubles, if necessary. To prevent the precipitation of crystals during the filtration, the filtration is preferably carried out under pressure using a funnel equipped with a heating device. In case the precipitation of crystals is observed in the filtrate, the precipitate is preferably dissolved again by reheating after the filtration.

(2) Cooling step

This step is a step of precipitating Form-II crystal of the invention from the solution prepared in the above

step (1) by cooling. The step is preferably carried out by using a crystallizer equipped with a heating function and a stirring function.

The cooling temperature (temperature when precipitated crystal is collected) is suitably within a range of from -10°C to 50°C , preferably within a range of from 0°C to 20°C , and more preferably within a range of from 0°C to 10°C .

Additionally, in the step, a seed of Form-II crystal of the invention may be added. The amount of the seed of Form-II crystal of the invention is preferably within a range of from 1% to 10% by weight relative to the amount of compound A.

In case Form-II crystal of the invention is produced by using alcoholic solvent or a mixture of alcoholic solvent and ketone solvent as a solvent, it is necessary that the seed of Form-II crystal of the invention be added in the solution prepared in the above step (1) and the solution be cooled, or the solution prepared in the above step (1) be cooled rapidly. The cooling rate is suitably within a range of from $60^{\circ}\text{C}/\text{hour}$ to $600^{\circ}\text{C}/\text{hour}$.

(3) Crystal collection and drying step

This step is the same as the method described above in "(3) Crystal collection and drying step" in the above-mentioned "(I) Production of Form-I Crystal of the Invention."

(III) Production of Form-III Crystal of the Invention

Form-III crystal of the invention can be produced, for example, according to the method described below.

(1) Dissolution step

This step is a step of dissolving compound A in a solvent by heating. The suitable solvent to be used in the step is, for example, ester solvent, aromatic hydrocarbon solvent. The suitable ester solvent to be used in the step is, for example, diethylcarbonate, n-butyl acetate, isoamyl acetate, n-amyl acetate, preferably n-butyl acetate. The suitable aromatic hydrocarbon solvent to be used in the step is, for example, ethylbenzene.

The total volume of the solvent to be used in the step is suitably within a range of from 5-fold (mL/g) to 30-fold (mL/g) relative to the amount of compound A, preferably within a range of from 7-fold (mL/g) to 20-fold (mL/g), more preferably within a range of from 10-fold (mL/g) to 15-fold (mL/g). The heating temperature varies

depending on the kind of solvent and the volume of the solvent used, but generally is lower than the boiling point of the solvent to be used, preferably within a range of from 40°C to 90°C, and more preferably within a range of from 50°C to 80°C.

In the step, the solution may be filtered to remove insolubles, if necessary. To prevent the precipitation of crystals during the filtration, the filtration is preferably carried out under pressure using a funnel equipped with a heating device. In case the precipitation of crystals is observed in the filtrate, the precipitate is preferably dissolved again by reheating after the filtration.

(2) Cooling step

This step is a step of precipitating Form-III crystal of the invention from the solution prepared in the above step (1) by cooling. The step is preferably carried out using a crystallizer equipped with a heating function and a stirring function.

The cooling rate is suitably within a range of from 0.5°C/hour to 120°C/hour. The cooling temperature (temperature when precipitated crystal is collected) is suitably within a range of from -10°C to 30°C, preferably

within a range of from 0°C to 20°C, and more preferably within a range of from 0°C to 10°C.

(3) Crystal collection and drying step

The step is the same as the method described above in "(3) Crystal collection and drying step" in the above-mentioned "(I) Production of Form-I Crystal of the Invention."

[0012]

C. Medical Use and Pharmaceutical Composition of the Invention

Compound A according to the present invention has an excellent PGI₂ agonistic effect and shows a platelet aggregation inhibitory effect, a vasodilative effect, a bronchodilative effect, a lipid deposition inhibitory effect, a leukocyte activation inhibitory effect, etc.

Therefore, the crystals of the invention or the pharmaceutical composition of the invention is useful as preventive or therapeutic agents for transient ischemic attack (TIA), diabetic neuropathy, diabetic gangrene, peripheral circulatory disturbance (e.g., chronic arterial occlusion, intermittent claudication, peripheral embolism,

vibration syndrome, Raynaud's disease), connective tissue disease (e.g., systemic lupus erythematosus, scleroderma, mixed connective tissue disease, vasculitic syndrome), reocclusion/restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), arteriosclerosis, thrombosis (e.g., acute-phase cerebral thrombosis, pulmonary embolism), hypertension, pulmonary hypertension, ischemic disorder (e.g., cerebral infarction, myocardial infarction), angina (e.g., stable angina, unstable angina), glomerulonephritis, diabetic nephropathy, chronic renal failure, allergy, bronchial asthma, ulcer, pressure ulcer (bedsore), restenosis after coronary intervention such as atherectomy and stent implantation, thrombocytopenia by dialysis, the diseases in which fibrosis of organs or tissues is involved [e.g., renal diseases (e.g., tubulointerstitial nephritis), respiratory diseases (e.g., interstitial pneumonia (pulmonary fibrosis), chronic obstructive pulmonary disease), digestive diseases (e.g., hepatocirrhosis, viral hepatitis, chronic pancreatitis and scirrhus stomachic cancer), cardiovascular diseases (e.g., myocardial fibrosis), bone and articular diseases (e.g., bone marrow fibrosis and rheumatoid arthritis), skin diseases (e.g., cicatrix after operation, scalded cicatrix, keloid, and hypertrophic cicatrix), obstetric diseases (e.g., hysteryoma), urinary

diseases (e.g., prostatic hypertrophy), other diseases (e.g., Alzheimer's disease, sclerosing peritonitis, type I diabetes and organ adhesion after operation)], erectile dysfunction (e.g., diabetic erectile dysfunction, psychogenic erectile dysfunction, psychotic erectile dysfunction, erectile dysfunction associated with chronic renal failure, erectile dysfunction after intrapelvic operation for removing prostata, and vascular erectile dysfunction associated with aging and arteriosclerosis), inflammatory bowel disease (e.g., ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal tuberculosis, ischemic colitis and intestinal ulcer associated with Behcet disease), gastritis, gastric ulcer, ischemic ophthalmopathy (e.g., retinal artery occlusion, retinal vein occlusion, ischemic optic neuropathy), sudden hearing loss, avascular necrosis of bone, intestinal damage caused by administration of a non-steroidal anti-inflammatory agent (e.g., diclofenac, meloxicam, oxaprozin, nabumetone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, celecoxib) (there is no particular limitation for the intestinal damage so far as it is damage appearing in duodenum, small intestine and large intestine and examples thereof include mucosal damage such as erosion and ulcer generated in duodenum, small intestine and large intestine), and symptoms associated with lumbar spinal

canal stenosis (e.g., paralysis, dullness in sensory perception, pain, numbness, lowering in walking ability, etc. associated with cervical spinal canal stenosis, thoracic spinal canal stenosis, lumbar spinal canal stenosis, diffuse spinal canal stenosis or sacral stenosis) etc. In addition, the crystals of the invention or the pharmaceutical composition of the invention is also useful as an accelerating agent for angiogenic therapy in gene therapy or autologous bone marrow transplantation, an accelerating agent for angiogenesis in restoration of peripheral artery or angiogenic therapy, etc. If the crystals of the invention are administered as a medicine, the pharmaceutical composition of the invention is the crystals of the invention as it is or contains the crystals of the invention in a pharmaceutically acceptable, nontoxic and inert carrier within a range of from 0.1% to 99.5%, preferably within a range of from 0.5% to 90%.

Examples of the carrier include solid, semi-solid or liquid diluent, filler and other auxiliary agents for pharmaceutical formulation. These can be used alone or as a mixture of two or more thereof.

[0013]

The pharmaceutical composition of the invention may

be in any of the forms of oral preparations such as powder, capsules, tablets, sugar-coated tablets, granules, diluted powder, suspension, liquid, syrup, elixir or troche, and parenteral preparations such as injection or suppository in a solid or liquid dose unit. It may also be in a form of a sustained release preparation. Among them, oral preparations such as tablets are particularly preferred.

Powder is able to be manufactured by making the crystals of the invention into an appropriate fine size.

Diluted powder is able to be manufactured by such a manner that the crystals of the invention are made into an appropriate fine size and then mixed with a pharmaceutical carrier which is similarly made into a fine size such as edible carbohydrate (e.g., starch and mannitol). Flavoring agent, preservative, dispersing agent, coloring agent, perfume, etc. may be optionally added thereto.

Capsules are able to be manufactured by such a manner that the powder or diluted powder which is made powdery as mentioned above or granules which will be mentioned under the item for tablets are filled in an capsule shell such as gelatin capsule. It is also possible to manufacture in such a manner that the powder or the diluted powder in a powdery form is mixed with a lubricant or a fluidizing agent such as colloidal silica, talc, magnesium stearate,

calcium stearate or solid polyethylene glycol followed by subjecting it to a filling operation. When a disintegrating agent or solubilizing agent such as carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, lowly-substituted hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, calcium carbonate or sodium carbonate is added, efficacy of the pharmaceutical when the capsules are ingested can be improved. It is also possible that fine powder of the crystals of the invention is suspended/dispersed in vegetable oil, polyethylene glycol, glycerol or surfactant and wrapped with a gelatin sheet to give a soft capsule preparation.

Tablets are able to be manufactured in such a manner that a powdery mixture is prepared by addition of a filler to the crystals of the invention which have been made powdery and made into granules or slugs and then a disintegrating agent or a lubricant is added thereto followed by making them into tablets.

The powdery mixture is able to be manufactured by mixing appropriately powdered crystals of the invention with a diluent or a base. If necessary, it is possible to add a binder (such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidone or polyvinyl alcohol), a dissolution

retarding agent (such as paraffin), a reabsorbing agent (such as a quaternary salt), an adsorbent (such as bentonite or kaolin), etc. thereto.

The powdery mixture is able to be made into granules in such a manner that it is firstly made wet by using a binder, for example, syrup, starch paste, acacia, cellulose solution or polymer solution, mixed with stirring and dried followed by grinding. Instead of making the powder into granules as such, it is also possible that the powder is applied to a tabletting machine and the resulting slug in an incomplete shape is ground to give granules. When a lubricant such as stearic acid, stearate, talc or mineral oil is added to the granules prepared as such, sticking of the granules to each other can be prevented.

Tablets are also able to be manufactured in such a manner that the crystals of the invention are mixed with a fluid inert carrier and then directly making them into tablets without conducting the above steps of making them into granules or slugs.

The tablets prepared as such can be subjected to film coating or sugar coating. It is also possible to apply a transparent or semi-transparent protective coat made of a tightly closed shellac film, a coat made of sugar or polymer material, or a polished coat made of wax.

In other oral preparations such as liquid, syrup, troche or elixir, it is also possible to make it into a dose unit form wherein a predetermined amount thereof contains a predetermined amount of the crystal of the present invention.

The syrup is able to be manufactured by dissolving the crystals of the invention into an appropriate aqueous solution of a flavor. The elixir is able to be manufactured by using a non-toxic alcoholic carrier.

The suspension is able to be manufactured by dispersing the crystals of the invention into a non-toxic carrier. If necessary, it is possible to add a solubilizing agent or an emulsifier (such as ethoxylated isostearyl alcohol and polyoxyethylene sorbitol ester), a preservative or a flavor-endowing agent (such as peppermint oil or saccharine) thereto.

If necessary, the dose unit formulation for oral administration may be made into microcapsules. The formulation is also able to be coated or embedded into polymer or wax to obtain a prolonged action or sustained release of the active ingredient.

The parenteral preparation may be in a liquid dose unit form for subcutaneous, intramuscular or intravenous injection such as in a form of solution or suspension. The

parenteral preparation is able to be manufactured in such a manner that a predetermined amount of the crystals of the invention is suspended or dissolved in a non-toxic liquid carrier meeting the purpose of injection such as aqueous or oily medium and then the suspension or solution is sterilized. Non-toxic salt or a solution thereof may be added thereto for making the injection solution isotonic. It is also possible to add a stabilizer, a preservative, an emulsifier and the like.

The suppository is able to be manufactured by dissolving or suspending the crystals of the invention in a low-melting and water-soluble or insoluble solid such as polyethylene glycol, cacao fat, semi-synthetic fat/oil (such as Witepsol (registered trade mark)), higher ester (such as myristyl palmitate ester) or a mixture thereof.

Although the dose may vary depending upon the state of a patient such as body weight or age, administering route or degree of symptom, a range of from 0.001 mg to 100 mg per day as an amount of the crystals of the invention is generally suitable for an adult and a range of from 0.01 mg to 10 mg is more preferable. In some cases, a dose less than the above may be sufficient or, on the other hand, a dose more than the above may be necessary. It is also possible to administer one to several times a day or to

administer with an interval of one to several days.

[Examples]

[0014]

The present invention is described in more detail with reference to Examples and Test Examples given below; however, the present invention should not be limited whatsoever to these Examples.

For the powder X-ray diffractometry, Rigaku Corporation's RINT-Ultima III (target: Cu, voltage: 40 kV, current: 40 mA, scan speed: 4 degrees/min) was used.

[0015]

Example 1: Production of Form-I Crystal of the Invention

Ethanol (440 ml) was added to compound A (40 g), and the mixture was stirred and heated in an oil bath of 100°C to 110°C. After compound A was dissolved, ethanol (280 ml) was removed. The obtained concentrate was stirred and heated under reflux in a water bath of 80°C for 1 hour. The solution was gradually cooled to 10°C in 20 hours while stirring, and the precipitated crystal was collected through filtration. The obtained crystal was washed with a small amount of ethanol (48 ml), and dried under reduced

pressure at 60°C to give Form-I crystal of the invention (38.93 g, 97.3 %). A powder X-ray diffraction spectrum of the Form-I crystal of the invention is shown in Fig. 1.

Mp: 140.4°C (the Japanese Pharmacopoeia, method 1 of Melting Point Determination)

[0016]

Example 2: Production of Form-I Crystal of the Invention

Ethanol (99 g) and methylethylketone (11g) were added to compound A (20 g), and heated at 77°C to dissolve compound A, and then the solution was gradually cooled to 10°C in 20 hours. During cooling, to the solution was added a small amount of Form-I crystal of the invention. After cooling, the precipitated crystal was collected through filtration, washed with ethanol, and dried under reduced pressure to give Form-I crystal of the invention (18.72 g, 93.6 %).

[0017]

Example 3: Production of Form-II Crystal of the Invention

Ethanol (550 g) and methyl ethyl ketone (55 g) were added to compound A (100 g), heated at 77°C, and filtered under pressure while kept heated. With stirring, the resulting filtrate was cooled from 70°C to 0°C, taking 30

minutes, and after reaching 0°C, this was stirred at 0°C for 2.5 hours. The precipitated crystal was collected through filtration, washed with ethanol (200 ml), and dried under reduced pressure. Ethanol (99 g) and methyl ethyl ketone (11 g) were added to the obtained crystal (20 g), heated at 70°C, then kept at 70°C for 1 hour, and gradually cooled to 10°C, taking 20 hours; and after reaching 10°C, this was stirred at 10°C for 1 hour. The precipitated crystal was collected through filtration, washed with ethanol (40 ml), and dried under reduced pressure to give Form-II crystal of the invention (18.73 g, 93.7 %). A powder X-ray diffraction spectrum of Form-II crystal of the invention is shown in Fig. 2.

Mp: 135.2°C (the Japanese Pharmacopoeia, method 1 of Melting Point Determination)

[0018]

Example 4: Production of Form-II Crystal of the Invention

Ethanol (99 g) and methylethylketone (11g) were added to compound A (20 g), and heated at 77°C to dissolve compound A, and then the solution was gradually cooled to 10°C in 20 hours. During cooling, to the solution was added a small amount of Form-II crystal of the invention. After cooling, the precipitated crystal was collected

through filtration, washed with ethanol, and dried under reduced pressure to give Form-II crystal of the invention (19.70 g, 98.5 %).

[0019]

Example 5: Production of Form-III Crystal of the Invention

N-Butyl acetate (500 ml) was added to compound A (36.7 g), and heated at 75°C to dissolve compound A, and then cooled to 5°C. Then, a process of heating to 60°C and cooling to 5°C was carried out, and the process was repeated. The precipitated crystal was collected through filtration, washed with a small amount of isopropyl acetate (50 ml), and dried under reduced pressure to give Form-III crystal of the invention (29.0 g, 79.0 %). A powder X-ray diffraction spectrum of Form-III crystal of the invention is shown in Fig. 3.

Mp: 138.0°C (the Japanese Pharmacopoeia, method 1 of Melting Point Determination)

[0020]

The crystals of the invention used in the following Test Examples 1 to 3 were prepared by the following method.

Form-I crystal of the invention, Form-II crystal of the invention, and Form-III crystal of the invention were

prepared in the same methods as in Example 2, Example 4, and Example 5, respectively.

[0021]

Test Example 1: Measurement of Particle Size

(1) Measurement of Particle Size Distribution of the Crystals of the Invention

After a dispersant (10 mL) was added to the crystals of the invention (20 mg) followed by shaking up, the crystals of the invention were dispersed with ultrasonic wave. The particle size distributions of the crystals of the invention were measured by using HORIBA LA-910. The result is shown in Table 1.

The dispersant used is a filtered saturated solution of compound A in 0.1 v/v% Polysorbate 80 aqueous solution.

[Table 1]

	Crystal Form	D10	D50	D90
1	Form-I Crystal of the Invention	5.6	12.8	25.8
2	Form-II Crystal of the Invention	5.2	11.3	22.0
3	Form-III Crystal of the	4.3	8.0	14.4

Invention

D10 : Cumulative undersize particle diameter at 10% of volumetric ratio [μm]

D50 : Cumulative undersize particle diameter at 50% of volumetric ratio [μm]

D90 : Cumulative undersize particle diameter at 90% of volumetric ratio [μm]

(2) Observation of the Crystals of the Invention with Electron Scanning Microscope .

The crystals were observed through an electron scanning microscope (HITACHI HIGH TECHNOLOGIES TM-1000 Miniscope).

Fig.4 shows the electron scanning micrograph of Form-I crystal of the invention. Fig.5 shows that of Form-II crystal and Fig.6 shows that of Form-III crystal.

From the results of (1) and (2) mentioned above, it was concluded that the particle size of Form-I crystal of the invention is larger than those of Form-II and Form-III crystals.

[0022]

Test Example 2: Measurement of Residual Solvent Contained in Crystals of the Invention

The concentration of residual solvent contained in the crystals of the invention was measured by using the following measurement conditions. The result is shown in Table 2.

(Measurement Conditions)

GC Apparatus

Detector: Flame Ionization Detector

Column: Capillary Column

Column Temperature: 150°C - 230°C

Injection Temperature: 200°C

Detector Temperature: 300°C

Carrier Gas: Helium

[Table 2]

	Crystal Form	Solvent	Content (ppm)
1	Form-I Crystal of the Invention	Ethanol Methyl-ethyl- ketone	371 82
2	Form-II Crystal of the Invention	Ethanol Methyl-ethyl- ketone	2169 246
3	Form-III Crystal of	Isopropyl acetate	93

the Invention n-Butyl acetate

2781

Although each crystal Form did not contain a considerable amount of residual solvents, the amount of the residual solvents in Form-I crystal of the invention was less than those of Form-II and Form-III.

[0023]

Test Example 3: Impurity-Removing Effect in Recrystallization

The effectiveness of removing impurities in the course of the recrystallization of each crystal form was measured by using the following measurement conditions (reversed-phase liquid chromatography).

(Measurement Conditions)

HPLC Apparatus

Detector: Ultraviolet Absorption Detector

Column: ODS Column

Column Temperature: 40°C

Mobile Phase: Mixture of Water, Acetonitrile
and Methanesulfonic acid

The purity (%) of each crystal of compound A was

calculated by the following equation.

000043

$$\text{Purity (\%)} = (\text{Peak area of compound A}) / (\text{Total area}) \times 100$$

The removal ratio of impurities (%) for each crystal was calculated by the following equation.

$$\text{Removal ratio of impurities (\%)} = \{[(\text{Purity of each crystal of compound A}) - (\text{Purity of crude compound A})] / [100 - (\text{Purity of crude compound A})]\} \times 100$$

The result is shown in Table 3.

[Table 3]

	Crystal Form	Purity of Compound A (%)	Ratio of Impurity Removal (%)
	Crude Material	98.04	
1	Form-I Crystal of the Invention	99.51	75
2	Form-II Crystal of the Invention	99.33	66
3	Form-III Crystal of the Invention	98.97	47

000040

000044

From the result shown in Table 3, the effectiveness of removing impurities for Form-I crystal of the invention was the highest compared with those for Form-II and III crystals.

[0024]

Test Example 4: Investigation of Solvent for Crystallization of Compound A

Investigations of crystallization of compound A were executed according to the methods of the following (1) and (2).

(1) Crystallization solvent (see Tables 4 and 5) was added to compound A, and the mixture was stirred at 50°C for 60 minutes. The resulting mixture was filtered. After the filtration, the isolated mother liquor was stirred at 60°C for 30 minutes, and cooled down to 5°C over 11 hours. After stirring at 5°C for 72 hours, the precipitated solid was collected by filtration. The solid was dried at 20°C under reduced pressure, whereby a solid was obtained.

Powder X-ray diffraction spectrums of the obtained crystals were measured and the form of each crystal was determined.

The results are shown in Table 4 (investigation by single solvents) and Table 5 (investigation by mixed solvents).

In the investigation by mixed solvents (Table 5), each solvent was mixed and used in an equal amount.

[Table 4]

	Crystallization Solvent	Crystal Form
1	tert-Butyl methyl ether	NA
2	Acetone	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
3	Chloroform	NA
4	Methanol	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
5	Tetrahydrofuran	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the

		Invention
6	Isopropyl ether	NA
7	2-Methyltetrahydrofuran	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
8	Ethanol	NA
9	Cyclohexane	NA
10	Acetonitrile	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
11	1,2-Dichloroethane	NA
12	Fluorobenzene	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
13	1,2-Dimethoxyethane	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
14	Methylcyclohexane	NA
15	Nitromethane	Form-II Crystal of the Invention

		+ Form-III Crystal of the Invention
16	1,4-Dioxane	NA
17	3,3-Dimethyl-2-butanone	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
18	Isobutanol	NA
19	Toluene	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
20	Diethylcarbonate	Form-III Crystal of the Invention
21	n-Butyl acetate	Form-III Crystal of the Invention
22	Chlorobenzene	Form-II Crystal of the Invention + Form-III Crystal of the Invention
23	Ethylbenzene	NA
24	p-Xylene	NA
25	Isoamyl acetate	Form-III Crystal of the Invention

26	n-Amyl acetate	Form-III Crystal of the Invention
27	Methyl-phenyl-ether	Form-II Crystal of the invention + Form-III Crystal of the invention
28	Cyclohexanone	NA
29	bis(2-Methoxy ethyl)ether	Form-III Crystal of the invention
30	1,3,5- Trimethylbenzene	Amorphous
31	4-Hydroxy-4-methyl-2- pentanone	Form-II Crystal of the invention + Form-III Crystal of the invention
32	2,6-Dimethyl-4- heptanone	Form-III Crystal of the invention

NA: Solid was not precipitated.

[Table 5]

	Crystallization Solvent	Crystal Form
1	Chloroform Acetonitrile	NA

2	Tetrahydrofuran Cyclohexane	Form-II Invention	Crystal of	the 000049
3	Ethyl formate Water	Form-II Invention + Form-III invention	Crystal of	the
4	Methanol Water	NA		
5	Acetonitrile Water	Form-II Invention + Form-III Invention	Crystal of	the
6	1,2-Dimethoxyethane Water	Form-II Invention + Form-III Invention	Crystal of	the
7	Ethanol Water	Form-II Invention	Crystal of	the
8	Cyclohexane 1,4-Dioxane	Form-II Invention	Crystal of	the
9	2-Propanol Water	Form-II Invention	Crystal of	the
10	Cyclohexanone Tetrahydrofuran	NA		

11	1-Propanol	Form-II	Crystal	of	the	000030
	Water	Invention				
12	1,4-Dioxane	Form-II	Crystal	of	the	
	Water	Invention				
13	2-Butanol	Form-II	Crystal	of	the	
	Water	Invention				
14	Cyclohexanone	Form-II	Crystal	of	the	
	Cyclohexane	Invention				
		+ Form-III	Crystal	of	the	
		Invention				
15	1-Butanol	Form-II	Crystal	of	the	
	Water	Invention				
16	Cyclohexanone	Form-II	Crystal	of	the	
	1,4-Dioxane	Invention				
		+ Form-III	Crystal	of	the	
		Invention				

A: Solid was not precipitated.

(2) Further investigations were executed using the following method for those conditions under which crystals were not precipitated (see Tables 4 and 5) and conditions similar to them. The solvents used in the further experiments were selected in consideration of toxicity,

solubility of compound A and availability for industrial use.

An amount of solvent less than that of the test in the above-mentioned (1) was added to compound A, and the mixture was heated to 75°C with stirring. After dissolving compound A, the mixture was stirred at 65°C for 5 to 8 hours. The mixture was cooled down to 20°C over 9 hours. The precipitated crystal was collected by filtration and dried at 70°C under reduced pressure, whereby a crystal was obtained. The results are shown in Table 6.

In the investigation by mixed solvents, each solvent was mixed and used in an equal amount.

[Table 6]

Crystallization		Crystal Form			
Solvent					
1	tert-Butyl methyl ether	NA			
2	Isopropyl ether	NA			
3	Cyclohexane	NA			
4	Ethanol	Form-I	Crystal	of	the
			Invention		
5	2-Propanol	Form-I	Crystal	of	the

0000~~48~~

000052

	Invention	
	+ Form-III Crystal of the	
	Invention	
6 Ethylbenzene	Form-III Crystal of the	
	Invention	
7 Methanol	Form-I Crystal of the	
Water	Invention	
	+ Form-III Crystal of the	
	Invention	
8 Cyclohexanone	NA	
Tetrahydrofuran		

A: Solid was not precipitated.

From the results of the above-mentioned (1) and (2), it was concluded that Form-II crystal of the invention and Form-III crystal of the invention can be obtained from various solvents.

On the other hand, crystals which contain Form-I crystal of the invention could be obtained only from alcohol solvents, and highly pure Form-I crystal of the invention could be obtained from ethanol.

CLAIMS

000053

[Claim 1]

A Form-I crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide, showing diffraction peaks in its X-ray powder diffraction spectrum at least at the following angles of diffraction 2θ : 9.4 degrees, 9.8 degrees, 17.2 degrees and 19.4 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu K α radiation.

[Claim 2]

A Form-II crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide, showing diffraction peaks in its X-ray powder diffraction spectrum at least at the following angles of diffraction 2θ : 9.0 degrees, 12.9 degrees, 20.7 degrees and 22.6 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu K α radiation.

[Claim 3]

A Form-III crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide, showing diffraction peaks in its X-ray powder diffraction spectrum at least at the following angles of diffraction

2θ: 9.3 degrees, 9.7 degrees, 16.8 degrees 20.6 degrees and 23.5 degrees, wherein the X-ray powder diffraction diagram is obtained by using Cu Kα radiation.

[Claim 4]

A pharmaceutical composition comprising the crystal of any one of claims 1 to 3 as an active ingredient.

[Claim 5]

A PGI₂ receptor agonist agent comprising the crystal of any one of claims 1 to 3 as an active ingredient.

[Claim 6]

A preventive or therapeutic agent for transient ischemic attack, diabetic neuropathy, diabetic gangrene, peripheral circulatory disturbance, connective tissue disease, reocclusion / restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), arteriosclerosis, thrombosis, hypertension, pulmonary hypertension, ischemic disorder, angina, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, chronic renal failure, allergy, bronchial asthma, ulcer, pressure ulcer (bedsore), restenosis after coronary intervention such as atherectomy and stent implantation, thrombocytopenia by dialysis, the diseases in which

fibrosis of organs or tissues is involved, erectile dysfunction, inflammatory bowel disease, gastritis, gastric ulcer, ischemic ophthalmopathy, sudden hearing loss, avascular necrosis of bone, intestinal damage caused by administration of a non-steroidal anti-inflammatory agent, and symptoms associated with lumbar spinal canal stenosis, comprising the crystal of any one of claims 1 to 3 as an active ingredient.

[Claim 7]

An accelerating agent for angiogenic therapy in gene therapy or autologous bone marrow transplantation, comprising the crystal of any one of claims 1 to 3 as an active ingredient.

[Claim 8]

An accelerating agent for angiogenesis in restoration of peripheral artery or angiogenic therapy, comprising the crystal of any one of claims 1 to 3 as an active ingredient.

[claim 9]

A method for producing a Form-I crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide, characterized in that 2-{4-[N-

(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide is dissolved in an alcoholic solvent or a mixed solvent of an alcoholic solvent and a ketone solvent while heating, and subsequently is crystallized by cooling the solution gradually.

[claim 10]

A method for producing a Form-II crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide, characterized in that 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide is crystallized from an alcoholic solvent, a ketone solvent, a saturated hydrocarbon solvent, an ether solvent, and water or a mixed solvent thereof.

[claim 11]

A method for producing a Form-III crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide characterized in that 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide is crystallized from an ester solvent or an aromatic hydrocarbon solvent.

ABSTRACT

000057

[Problem] A main object of the present invention is to provide a novel crystal of 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (hereinafter referred to as "compound A").

[Means for Resolution]

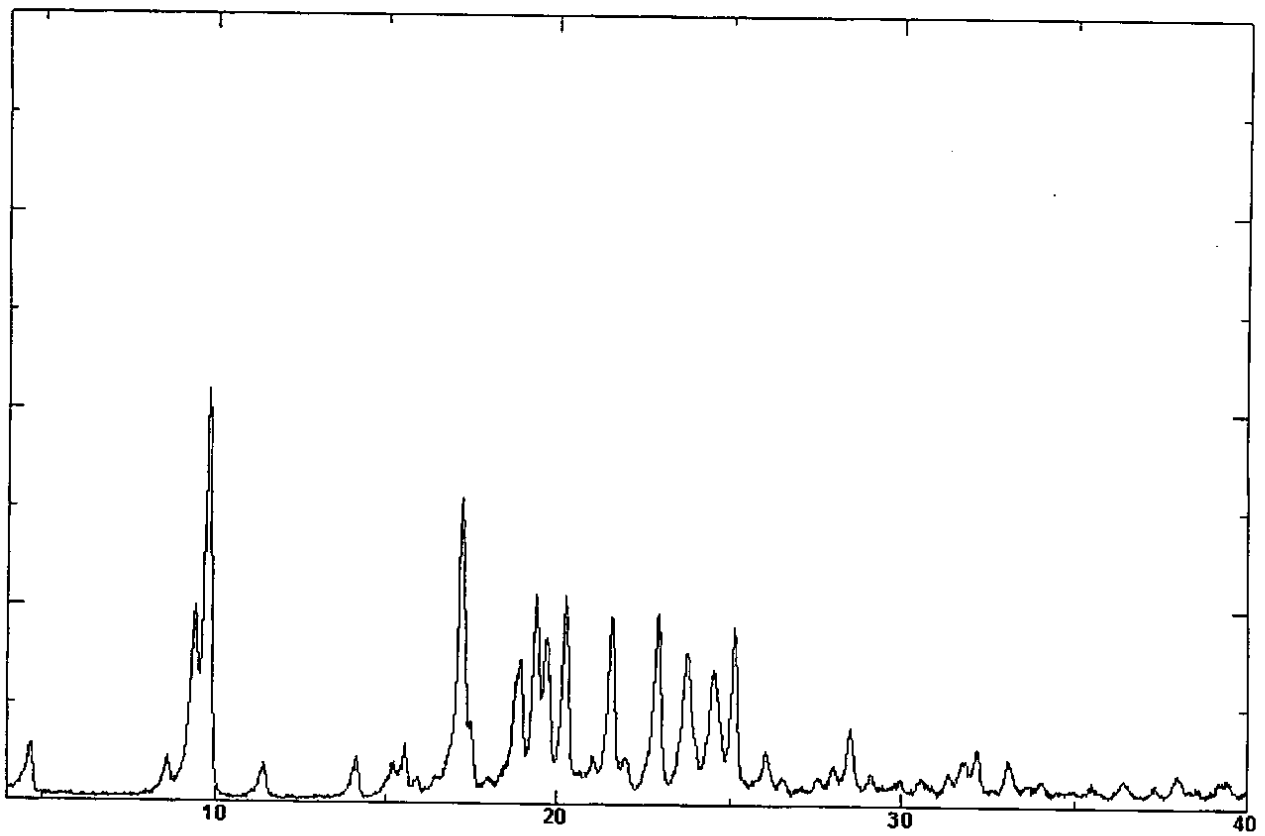
A Form-I crystal of compound A, showing diffraction peaks at 9.4 degrees, 9.8 degrees, 17.2 degrees and 19.4 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum thereof.

A Form-II crystal of compound A, showing diffraction peaks at 9.0 degrees, 12.9 degrees, 20.7 degrees and 22.6 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum thereof.

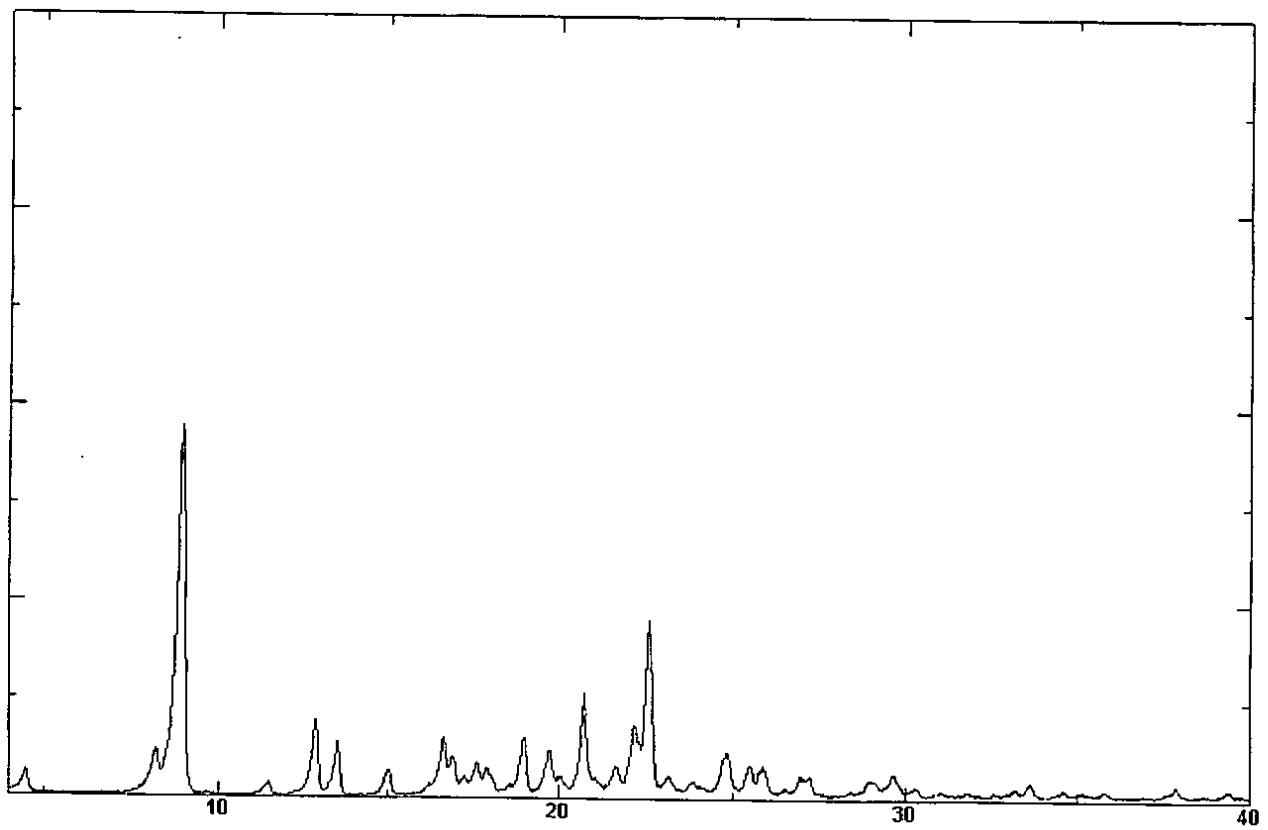
A Form-III crystal of compound A, showing diffraction peaks at 9.3 degrees, 9.7 degrees, 16.8 degrees, 20.6 degrees and 23.5 degrees in the powder X-ray diffraction spectrum thereof.

[Selected Drawing] None

[FIG. 1]

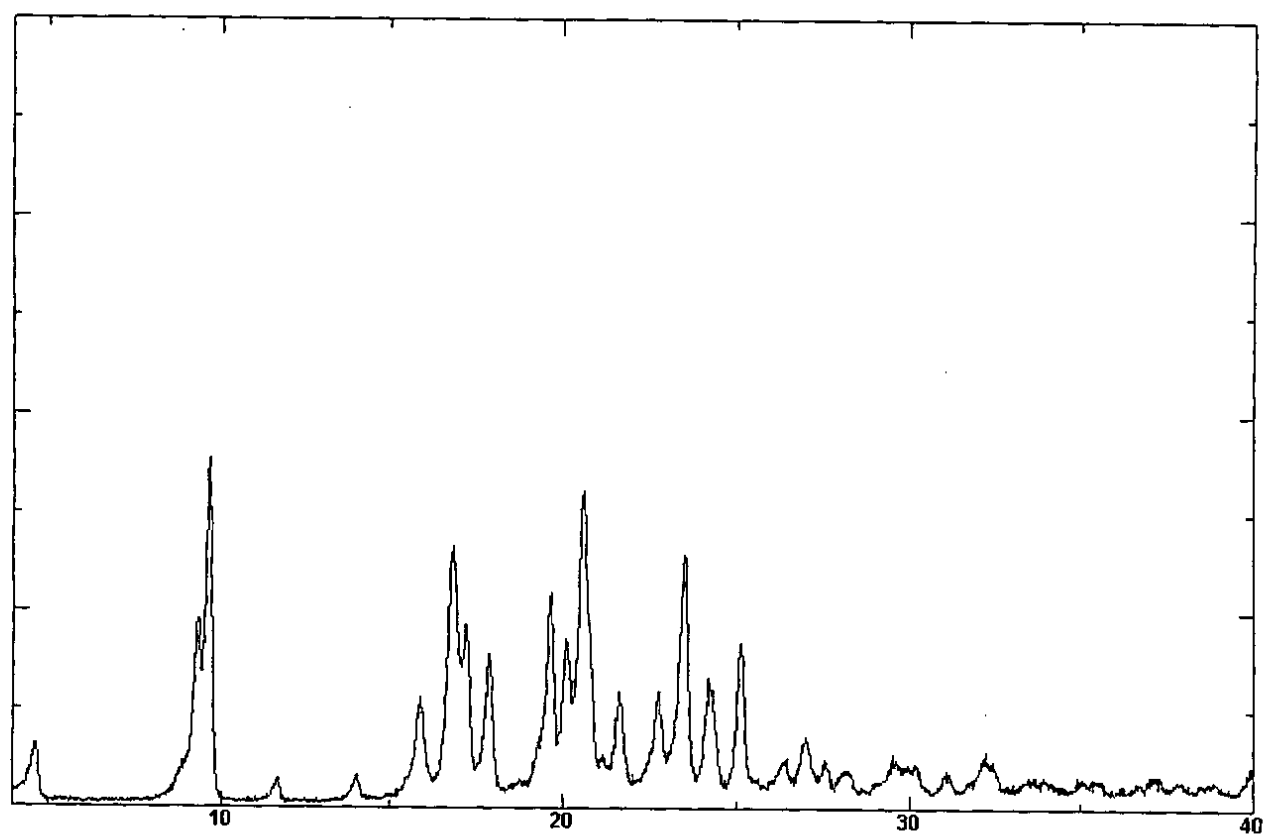


[FIG. 2]

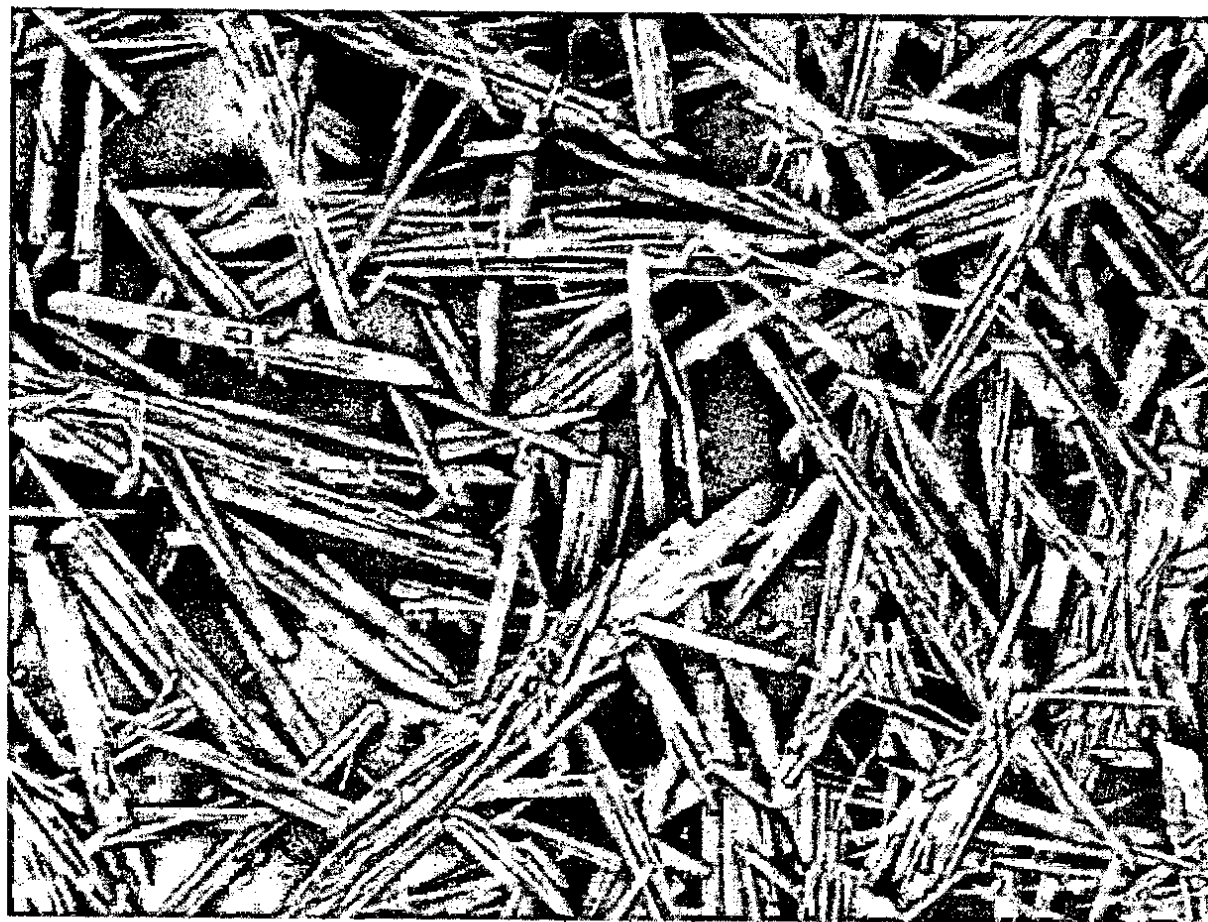


[FIG. 3]

000059



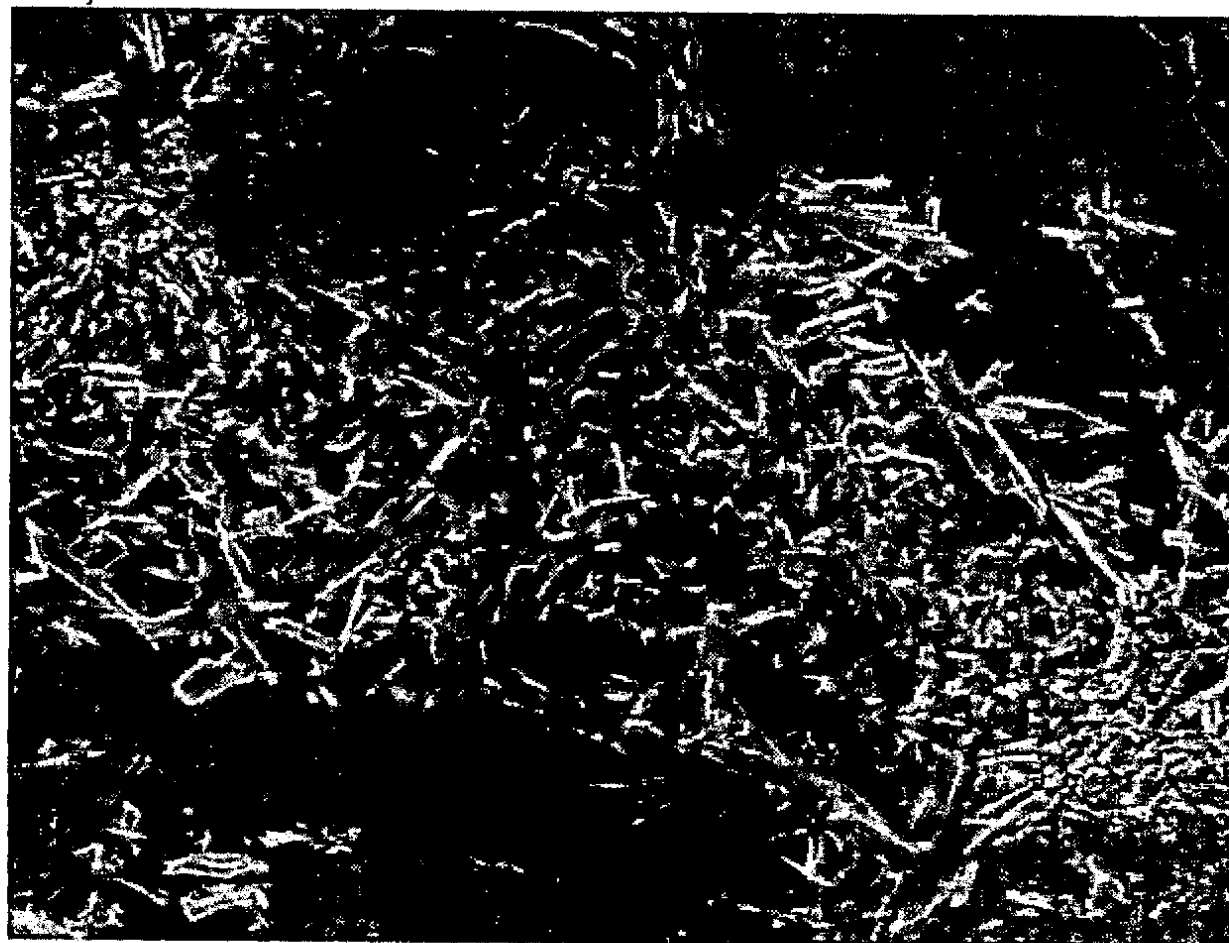
[FIG. 4]

200 μm

[FIG. 5]



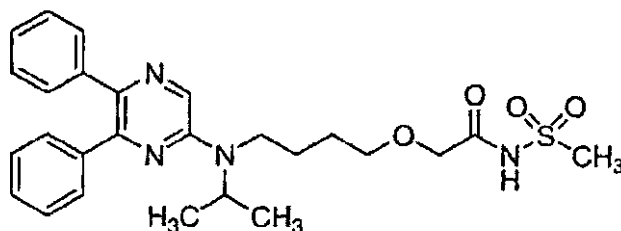
[FIG. 6]

200 μm

CRISTALES**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a cristales de 2-
5 {4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (referida más adelante en la presente como "compuesto A").

10

**Antecedentes de la Invención**

El compuesto A tiene excelente efecto agonista de
PGI2 y muestra un efecto inhibitor de agregación de
15 plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto
broncodilatador, un efecto inhibitor de depósito de lípidos,
un efecto inhibitor de activación de leucocitos, etc., (ver,
por ejemplo, en la Referencia 1 de Patente).

Específicamente, el compuesto A es útil como
20 agentes preventivos o terapéuticos para ataque isquémico
transciente (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética,
perturbación circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión
arterial crónica, claudicación intermitente, embolia
periférica, síndrome de vibración, Enfermedad de Raynaud),
25 enfermedad de tejido conectivo (por ejemplo, lupus

eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de tejido
conectivo mezclado, síndrome vasculítico),
reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria
transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis
5 (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia
pulmonar), hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno
isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto al
miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina
inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla
10 renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera de
presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria
tal como aterectomía e implantación de endoprótesis,
trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales
está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos [por
15 ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis
tuberointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo,
pneumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad
pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por
ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis viral, pancreatitis
20 crónica y cáncer estomacal escirroso), enfermedades
cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica),
enfermedades de hueso y articulares (por ejemplo, fibrosis de
médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de piel (por
ejemplo, cicatriz después de operación, cicatriz escaldada,
25 queloide, y cicatriz hipertrófica), enfermedades obstétricas

(por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostática), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes tipo I y adhesión de órganos después de operación)],

5 disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con falla renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica para remover próstata, y disfunción eréctil vascular asociada

10 con envejecimiento y arterosclerosis), enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica

15 (por ejemplo, oclusión de arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por administración de un agente antiinflamatorio no esterooidal (por ejemplo, diclofenaco, meloxicam, oxaprozina,

20 nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib)(no hay limitación particular para el daño intestinal en la medida que sea daño que aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos de el mismo incluyen daño a mucosa tal como erosión y úlcera

25 generada en duodeno, intestino delgado e intestino grueso), y

los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar (por ejemplo, parálisis, entorpecimiento en percepción sensorial, dolor, entumimiento, disminución de la capacidad para caminar, etc., asociado con estenosis de conducto

5 espinal cervical, estenosis de conducto espinal torácico, estenosis de conducto espinal lumbar, estenosis de conducto espinal difuso o estenosis sacral) etc., (ver, por ejemplo, Referencias 1 a 6 de Patente). Además, el compuesto A es útil como un agente acelerador para terapia angiogénica tal como

10 terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, etc., (ver, por ejemplo, Referencia 1 de Patente).

Como se menciona anteriormente, en tanto que se

15 conoce la utilidad del compuesto A como agentes terapéuticos para los trastornos mencionados anteriormente, ninguna referencia describe ni sugiere la posibilidad de existencia de cristales del compuesto A.

Referencia de la Técnica Anterior

20 Referencia de Patentes

Referencia 1 de Patente.- W02002/088084

Referencia 2 de Patente.- W02009/157396

Referencia 3 de Patente.- W02009/107736

Referencia 4 de Patente.- W02009/154246

25 Referencia 5 de Patente.- W02009/157397

Referencia 6 de Patente.- W02009/157398

Breve Descripción de la Invención

Problema que se Va a Solucionar por la Invención

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

10 Medios para Solucionar el Problema

Se espera que el medicamento sea una cosa de alta
calidad para el cual siempre se pueda mostrar un efecto
constante y de una forma que se maneje fácilmente de forma
industrial. Los inventores han estudiado seriamente. Como
15 resultado, los presentes inventores han encontrado un nuevo
cristal del compuesto A, y han completado la presente
invención.

La presente invención incluye, por ejemplo, lo
siguiente (1) a (4).

20 (1) Cristal de Forma I del compuesto A que muestra
picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de
rayos X del compuesto A (referido más adelante en la presente
como "Cristal de Forma I de la invención") en los siguientes
ángulos de difracción 2θ : 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados
25 y 19.4 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de

rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(2) Cristal de Forma II de compuesto A que muestra picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A (referido más adelante en la presente como "Cristal de Forma II de la invención") a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(3) Cristal de Forma III de compuesto A que muestra picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A (referido más adelante en la presente como "Cristal de Forma III de la invención") en los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(4) Una composición farmacéutica que contiene el cristal de uno de los (1) a (3) anteriores como el ingrediente activo (referido más adelante en la presente como "composición farmacéutica de la invención").

Cuando se especifica un ángulo de difracción 2θ para un pico en las modalidades de la invención y en las reivindicaciones, se debe entender que el valor dado se va a

entender como un intervalo desde el valor menos 0.2° a el valor más 0.2° , y de manera preferente desde el valor menos 0.1° al valor más 0.1° .

Breve Descripción de las Figuras

5 La Figura 1 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma I de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción (2θ [$^\circ$]).

10 La Figura 2 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma II de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción (2θ [$^\circ$]).

15 La Figura 3 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma III de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción (2θ [$^\circ$]).

La Figura 4 muestra una micrografía electrónica de exploración de cristal de la Forma I de la invención.

20 La Figura 5 muestra una micrografía electrónica de exploración del cristal de la Forma II de la invención.

La Figura 6 muestra una micrografía electrónica de exploración del cristal de la Forma III de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

25 El cristal de la Forma I de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9.4 grados,

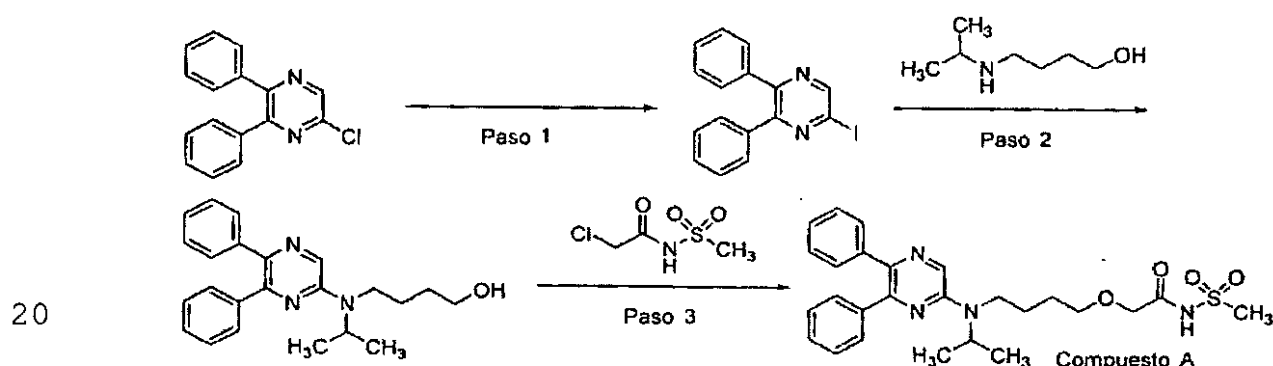
9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A.

El cristal de la 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 en polvo de rayos X del compuesto A.

El cristal de la Forma III de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A.

A. Producción de Compuesto A

El compuesto A se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en la Referencia 1 de Patente, y también se puede producir de acuerdo al método de producción mencionado más adelante.



Paso 1:

Se puede producir 6-yodo-2,3-difenilpirazina a partir de 6-cloro-2,3-difenilpirazina al hacerla reaccionar con yoduro de sodio. La reacción se lleva a cabo en la

presencia de un ácido en un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, o su solvente mezclado). El ácido que se va a usar es por ejemplo, ácido acético, ácido sulfúrico, o su ácido mezclado.

5 La cantidad de yoduro de sodio que se va a usar en general está dentro de un intervalo de relación molar de 1 a 10 con relación a 6-cloro-2,3-difenilpirazina, de manera preferente dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de
10 los materiales y del ácido que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 60°C a 90°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y el ácido que se va a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 9 horas
15 a 15 horas.

Paso 2:

Se puede producir 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina a partir de 6-yodo-2,3-difenilpirazina al hacerla reaccionar con 4-
20 hidroxibutil(isopropil)amina. La reacción se llevó a cabo en la presencia de una base en un solvente orgánico (por ejemplo, sulfolano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilimidazolidinona, sulfóxido de dimetilo o su solvente mezclado). La base que se va a usar, es, por ejemplo,
25 carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio,

carbonato de potasio, carbonato de sodio o su base mezclada. La cantidad de 4-hidroxibutil(isopropil)amina que se va a usar puede estar en general dentro de un intervalo de relación molar de 1.5 a 5.0 con relación a 6-yodo-2,3-
5 difenilpirazina, preferentemente dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 170°C a 200°C. El tiempo de reacción varía
10 dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, por en general puede estar dentro de un intervalo de 5 horas a 9 horas.

Paso 3:

Se puede producir el compuesto A a partir de 5,6-
15 difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina al hacerla reaccionar con N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base en un solvente (N-metilpirrolidona, 2-metil-2-propanol o su solvente mezclado). La base que se va a usar es, por ejemplo,
20 t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, o su base mezclada. La cantidad de N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida que se va a usar puede estar en general dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 4 con relación a 5,6-
25 difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina, preferentemente dentro de un intervalo de relación mola de 2

a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de -20°C a 20°C . El tiempo de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 0.5 horas a 2 horas.

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

B. Producciones de cristal de Forma I de la invención, cristal de Forma II de la invención, y cristal de Forma III de la invención (referidos colectivamente más adelante en la presente como "los cristales de la invención")

(I) Producción de cristal de Forma I de la invención

El cristal de Forma I de la invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito más adelante.

(1) Paso de disolución

Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente alcohólico, un solvente mezclado de solvente alcohólico y solvente de cetona. El solvente alcohólico adecuado que se va a usar en

el paso es, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, preferentemente etanol. El solvente adecuado de cetona que se va a usar en este paso es, por ejemplo, metiletilcetona.

Especialmente, el solvente preferible que se va a
5 usar en el paso es etanol o un solvente mezclado de etanol y metiletilcetona. En el caso de un solvente mezclado de etanol y metiletilcetona, el etanol está dentro de un intervalo de 1.5 veces (v/v) a 100 veces (v/v) con relación a la cantidad de metiletilcetona, preferentemente dentro de un intervalo de
10 3 veces (v/v) a 50 veces (v/v), de manera más preferente dentro de un intervalo de 6 veces (v/v) a 20 veces (v/v).

El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está preferentemente dentro de un intervalo de 2 veces (mL/g) a 30 veces (mL/g) con relación a la cantidad de
15 compuesto A, más preferentemente dentro de un intervalo de 3 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g), además de manera más preferente dentro de un intervalo de 4 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase de solvente y del volumen del
20 solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, de manera preferentemente está dentro de un intervalo de 60°C a 100°C, más preferentemente dentro de un intervalo de 70°C a 90°C.

En el paso, la solución se puede filtrar para
25 remover los productos insolubles, si es necesario. Para

prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo preferentemente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de calentamiento. En el caso de que la precipitación de
5 cristales se observe en el filtrado, el filtrado se disuelve preferentemente nuevamente por recalentamiento después de la filtración.

(2) Paso de enfriamiento

Este paso es un paso para precipitar el cristal de
10 la Forma I de la invención de la solución preparada del paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo preferentemente al usar un cristalizador equipado con una función de calentamiento y una función de agitación.

La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando
15 se recolecta el cristal precipitado) que está, de manera adecuada dentro de un intervalo de -10°C a 50°C , de manera preferente dentro de un intervalo de 0°C a 20°C , y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C . El paso se lleva a cabo preferentemente por enfriamiento dentro de un
20 intervalo de 3 horas a 95 horas lentamente hasta que se alcance la temperatura de enfriamiento.

Adicionalmente, en el paso, se puede adicionar una siembra de cristal de Forma I de la invención. En este caso, se prefiere que la siembra del cristal de la Forma I de la
25 invención se adicione cuando la solución se enfríe a una

temperatura dentro de un intervalo de 60°C a 90°C. La cantidad del cristal de siembra de la Forma I de la invención está preferentemente dentro de un intervalo de 1 % a 10 % en peso con relación a la cantidad del compuesto A.

5 (3) Paso de recolección y secado de cristal

Este paso es un paso para recolectar el cristal precipitado obtenido en el paso (2) anterior usando un medio conocido tal como filtración y centrifugación, y para secar el cristal recolectado.

10 Se puede llevar a cabo un paso de secado por un método convencional tal como secado bajo presión reducida o sobre un desecante. El secado se lleva a cabo de manera preferente bajo presión reducida (por ejemplo, 10 mmHg o menos) dentro de un intervalo de 20°C a 70°C durante una hora
15 a 48 horas.

Adicionalmente, después del paso (1) anterior, después de precipitar parcialmente los cristales al remover el solvente en tanto que se calienta y agita la solución preparada en el paso (1) anterior, se puede obtener el
20 cristal de la Forma I de la invención al llevar a cabo los pasos (2) y (3) anteriores. En el paso de remoción del solvente, la siembra del cristal de la Forma I de la invención se puede adicionar. La cantidad de la siembra del cristal de la Forma I de la invención está preferentemente
25 dentro de un intervalo de 0.1 % a 10 % en peso con relación a

la cantidad compuesto A usada en el paso (1) anterior.

(II) Producción de Cristal de Forma II de la Invención

Se puede producir el cristal de la Forma II de la invención, por ejemplo, de acuerdo al método descrito más
5 adelante.

(1) Paso de disolución

Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente alcohólico,
10 solvente de acetona, un solvente de hidrocarburo saturado, solvente de éter, y agua, o un solvente mezclado de los mismos. El solvente mezclado preferible es una mezcla de solvente de éter y un solvente de hidrocarburo saturado o agua, o una mezcla de solvente de alcohol y solvente de
15 cetona o agua.

El solvente alcohólico que se va a usar en este paso es, por ejemplo, un alcohol recto o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de alcohol puede incluir metanol, etanol, n-propanol,
20 isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-amilalcohol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol. El solvente de éter que se va a usar en el paso puede incluir tetrahidrofurano, 1,4-dioxano. El solvente de hidrocarburo saturado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, aun
25 alcano recto o ramificado que tiene de 6 a 8 átomos de

carbono, o un cicloalcano que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de hidrocarburo saturado puede incluir heptano, octano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano. El solvente de cetona que se va a
5 usar en este paso es, por ejemplo, uno recto o ramificado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de cetona puede incluir acetona, metiletilcetona.

El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está preferentemente dentro de un intervalo de 2
10 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g) con relación a la cantidad compuesto A, preferentemente dentro de un intervalo de 3 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g), de manera más preferente dentro de un intervalo de 5 veces (mL/g) a 10 veces (mL/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase
15 de solvente y del volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, y está de manera preferente dentro de un intervalo de 60°C a 90°C, de manera más preferente dentro de un intervalo de 70°C a 80°C.

20 En el paso, la solución se puede filtrar para remover los productos insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo de manera preferente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de
25 calentamiento. En el caso que se observe en el filtrado la

precipitación de cristales, el precipitado se disuelve nuevamente de forma preferente por recalentamiento después de la filtración.

(2) Paso de enfriamiento

5 Este paso es un paso para precipitar el cristal de la Forma II de la invención de la solución preparada del paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo preferentemente al usar un cristalizador equipado con una función de calentamiento y una fusión de agitación.

10 La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recolecta el cristal precipitado) está adecuadamente dentro de un intervalo de -10°C a 50°C , de manera preferente dentro de un intervalo de 0°C a 20°C , y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C .

15 Adicionalmente, en el paso, se puede adicionar una siembra de cristal de la Forma II de la invención. La cantidad de la siembra del cristal de la Forma II de la invención está preferentemente dentro de un intervalo de 1 % a 10 % en peso con relación a la cantidad compuesto A.

20 En el caso en que el cristal de la Forma II de la invención se produzca al usar solvente alcohólico o una mezcla de solvente alcohólico y solvente de cetona como un solvente, es necesario que se adicione la siembra de cristal de la Forma II de la invención en la solución preparada en el
25 paso (1) anterior y la solución se enfríe, o la solución

preparada en el paso (1) anterior se enfríe rápidamente. La velocidad de enfriamiento está adecuadamente dentro de un intervalo de 60°C/hora a 600°C/hora.

(3) Paso de recolección y secado de cristal

5 Este paso es el mismo como el método descrito anteriormente en "(3) paso de recolección y secado de cristal" en la "(I) Producción de cristal de Forma I de la invención" mencionado anteriormente.

(III) Producción de Cristal de Forma III de la Invención

10 Se puede producir el cristal de la Forma III de la invención, por ejemplo, de acuerdo al método descrito a continuación.

(1) Paso de disolución

15 Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente de éster, solvente de hidrocarburo aromático. El solvente de éster adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, dietilcarbonato, acetato de n-butilo, acetato de isoamilo, 20 acetato de n-amilo, preferentemente acetato de n-butilo. El solvente de hidrocarburo aromático adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, etil-benceno.

25 El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está adecuadamente dentro de un intervalo de 5 veces (mL/g) a 30 veces (mL/g) con relación a la cantidad de

compuesto A, preferentemente dentro de un intervalo de 7 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g), de manera más preferente dentro de un intervalo de 10 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase
5 de un solvente y el volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, preferentemente dentro de un intervalo de 40°C a 90°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 50°C a 80°C.

10 En el paso, la solución se puede filtrar para remover los productos insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo preferentemente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de
15 calentamiento. En el caso de que se observe la precipitación de cristales en el filtrado, el filtrado se disuelve nuevamente de forma preferente por recalentamiento después de la filtración.

(2) Paso de enfriamiento

20 Este paso es un paso para precipitar el cristal de la Forma III de la invención de la solución preparada en el paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo de manera preferente usando un cristalizador equipado con una función de calentamiento y una función de agitación.

25 La velocidad de enfriamiento está adecuadamente

dentro de un intervalo de 0.5°C/hora a 120°C/hora. La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recolecta el cristal precipitado) está adecuadamente dentro de un intervalo de -10°C a 30°C, de manera preferente dentro de un
5 intervalo de 0°C a 20°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C.

(3) Paso de recolección y secado de cristal

El paso es el mismo como el método descrito anteriormente en "(3) paso de recolección y secado de
10 cristal" en el "(I) Producción de cristal de Forma I de la invención" mencionado anteriormente.

C. Uso médico y Composición Farmacéutica de la Invención

El compuesto A de acuerdo a la presente invención tiene un excelente efecto agonista de PGI₂ y muestra un
15 efecto inhibitorio de agregación de plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto broncodilatador, un efecto inhibitorio de depósito de lípidos, un efecto inhibitorio de activación de leucocitos, etc.

Por lo tanto, los cristales de la invención o la
20 composición farmacéutica de la invención es útil como agentes preventivos o terapéuticos para ataque isquémico transciente (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión arterial crónica, claudicación intermitente, embolia periférica,
25 síndrome de vibración, Enfermedad de Raynaud), enfermedad de

tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de tejido conectivo mezclado, síndrome vasculítico), reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA),
5 arteriosclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia pulmonar), hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto al miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética,
10 falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera por presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o
15 tejidos [por ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis tuberointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis viral, pancreatitis crónica y cáncer estomacal escirroso),
20 enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica), enfermedades de hueso y articulares (por ejemplo, fibrosis de médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de piel (por ejemplo, cicatriz después de
25 operación, cicatriz escaldada, queloide, y cicatriz

hipertrófica), enfermedades obstétricas (por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostático), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes
5 tipo I y adhesión de órganos después de operación)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con falla renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica
10 para remover próstata, y disfunción eréctil vascular asociada con envejecimiento y arterosclerosis), enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con enfermedad de
15 Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica (por ejemplo, oclusión de arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por administración de un agente antiinflamatorio no
20 esteroideal (por ejemplo, diclofenaco, meloxicam, oxaprozina, nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib) (no hay limitación particular para el daño intestinal en tanto que sea daño que aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos de el
25 mismo incluyen daño a mucosa tal como erosión y úlcera

generada en duodeno, intestino delgado e intestino grueso), y síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar (por ejemplo, parálisis, entorpecimiento en percepción sensorial, dolor, entumecimiento, disminución de la capacidad motriz, etc., asociado con estenosis de conducto espinal cervical, estenosis de conducto espinal torácico, estenosis de conducto espinal lumbar, estenosis de conducto espinal difuso o estenosis sacral), etc. Además, los cristales 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 autólogo de médula ósea, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de arteria periférica o terapia angiogénica etc. Si los cristales de la invención se administran como una medicina, la composición farmacéutica de la invención es los cristales de la invención como está o contiene los cristales de la invención en un portador no tóxico e inerte farmacéuticamente aceptable dentro de un intervalo de 0.1 % a 99.5%, preferentemente dentro de un intervalo de 0.5% a 90%.

Los ejemplos del portador incluyen diluyentes sólido, semisólido o líquido, agente de relleno y otros agentes auxiliares para formulación farmacéutica. Estos se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más de los mismos.

La composición farmacéutica de la invención puede

estar en cualquiera de las formas de preparaciones orales tal como polvo, cápsulas, tabletas, tabletas revestidas con azúcar, gránulos, polvo diluido, suspensión, líquido, jarabe, elixir o trocisco, y preparaciones parenterales tal como
5 inyección o supositorio en una unidad de dosis sólida o líquida. También puede estar en una forma de una preparación de liberación sostenida. Entre estas se prefiere de manera particular a las preparaciones orales tal como tabletas.

El polvo es capaz de ser elaborado al producir los
10 cristales de la invención en un tamaño fino apropiado.

El polvo diluido es capaz de ser elaborado de una manera que los cristales de la invención se hagan en un tamaño fino apropiado y luego se mezclen con un portador farmacéutico que se hace de forma similar en un tamaño fino
15 tal como un carbohidrato comestible (por ejemplo, almidón y manitol). Opcionalmente a estos se pueden adicionar agente saborizante, conservador, agente dispersante, agente colorante, perfume, etc.

Las cápsulas son capaces de ser elaboradas de una
20 manera tal que el polvo o el polvo diluido que se hace en polvo como se menciona anteriormente o gránulos que se mencionarán bajo el punto para tabletas, se rellenan en una cubierta de cápsula tal como una cápsula de gelatina. También es posible elaborar de una manera tal que el polvo o el polvo
25 diluido en una forma de polvo se mezcle con un lubricante o

un agente fluidizante tal como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido seguido al someterlo a una operación de relleno. Cuando se adiciona un agente desintegrador o agente
5 solubilizador tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa bajamente sustituida, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede mejorar la eficiencia del producto farmacéutico cuando se
10 ingieren las cápsulas. También es posible que el polvo fino de los cristales de la invención se suspende/disperse en aceite vegetal, polietilenglicol, glicerol o agente tensioactivo y se envuelva con una cubierta de gelatina para dar una preparación de cápsula blanda.

15 Las tabletas son capaces de ser elaboradas de una manera tal que se prepare una mezcla en polvo por la adición de un agente de relleno a los cristales de la invención que se han hecho polvo y se hacen en gránulos o trozos y entonces se adiciona a esto un agente desintegrante o un lubricante
20 seguido al hacerlos en tabletas.

La mezcla en polvo es capaz de ser elaborada al mezclar los cristales apropiadamente en polvo de la invención con un diluyente o una base. Si es necesario, es posible adicionar un aglutinante (tal como carboximetilcelulosa
25 sódica, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa,

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., a esto.

5 La mezcla en polvo es capaz de ser hecha en gránulos de una manera tal que primeramente se haga húmeda al usar un aglutinante, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, goma de acacia, solución de celulosa o solución de polímero, mezclada con agitación y secada seguido por molienda. En
10 lugar de hacer el polvo en gránulo como tal, también es posible que el polvo se aplique a una máquina de formación de tabletas y el trozo resultante en una forma incompleta se muele para dar gránulos. Cuando se adiciona un lubricante tal como ácido esteárico, estearato, talco o aceite mineral a los
15 gránulos preparados como tales, se puede impedir la adhesión en los gránulos entre sí.

 Las tabletas también son capaces de ser elaboradas de una manera tal que los cristales de la invención se mezclen con un portador inerte fluido y luego se hagan
20 directamente en tabletas sin llevar a cabo los pasos anteriores para producirlos en gránulos o trozos.

 Las tabletas preparadas como tales se pueden someter a revestimiento con película o revestimiento con azúcar. También es posible aplicar un revestimiento protector
25 transparente o semitransparente hecho de una película de goma

laca estrechamente cerrada, un revestimiento hecho de azúcar o material polimérico o un revestimiento pulido hecho de cera.

En otras preparaciones orales tal como líquido,
5 jarabe, trocisco o elixir, también es posible hacerlas en una forma de dosis unitaria en donde una cantidad predeterminada de la misma contiene una cantidad predeterminada de cristales de la presente invención.

El jarabe es capaz de ser producido al disolver los
10 cristales de la invención en una solución acuosa apropiada de un sabor. El elixir es capaz de ser producido al usar un portador alcohólico no tóxico.

La suspensión es capaz de ser producida al dispersar los cristales de la invención en un portador no
15 tóxico. Si es necesario, es posible adicionar un agente solubilizador o un emulsionador (tal como alcohol isoestearílico etoxilado y éster de polioxietil-sorbitol), un conservador o un agente que da sabor (tal como aceite de menta o sacarina, a la misma.

20 Si es necesario, la formulación de dosis unitaria para administración oral se puede producir en microcápsulas. La formulación también es capaz de ser revestida o incrustada en polímero o cera para obtener una acción prolongada o liberación sostenida del ingrediente activo.

25 La preparación parenteral puede estar en una forma

líquida de dosis unitaria para inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa tal como en una forma de solución o suspensión. La preparación parenteral es capaz de ser producida de una manera tal que se suspenda o disuelva una cantidad predeterminada de los cristales de la invención en un portador líquido no tóxico que cumple con el propósito de inyección tal como un medio aceitoso acuoso y luego se esteriliza la suspensión o solución. A esto se puede adicionar sal no tóxica o una solución de la misma para ser isotónica la solución de inyección. También es posible adicionar un estabilizador, un conservador, un emulsionador y similares.

El supositorio es capaz de ser producido al disolver o suspender los cristales de la invención en un líquido de bajo punto de fusión y soluble o insoluble en agua tal como polietilenglicol, grasa de cacao, grasa/aceite semi-sintético (tal como Witepsol (marca comercial registrada)), éster superior (tal como éster de palmitato de miristilo) o una mezcla de estos.

Aunque la dosis puede variar dependiendo del estado de un paciente tal como el peso corporal o edad, la ruta de administración o grado del síntoma, en general es adecuado un intervalo de 0.001 mg a 100 mg por día como una cantidad de los cristales de la invención para un adulto y es más preferible un intervalo de 0.001 mg a 10 mg. En algunos

casos, puede ser suficiente una dosis menor que lo anterior,
o por otra parte, puede ser necesaria una dosis mayor a lo
anterior. También es posible administrar de una a varias
veces por día o administrar con un intervalo de uno a varios
5 días.

Ejemplos

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

Para la difracción en polvo de rayos X, se usó
Rigaku Corporation's RINT-Ultima III (objetivo: Cu, voltaje:
40 kV, corriente: 40 mA, velocidad de exploración: 4
grados/min).

15 Ejemplo 1: Producción de Cristal de Forma I de la Invención

Al compuesto A (40 g) se adicionó etanol (440 ml) y
la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite de 100°C a
110°C. Después de que se disolvió el compuesto A, se removió
etanol (280 ml). El concentrado obtenido se agitó y calentó
20 bajo reflujo en un baño de agua de 80°C durante 1 hora. La
solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas en tanto
que se agita, y el cristal precipitado se recolecta a través
de filtración. El cristal obtenido se lavó con una pequeña
cantidad de etanol (48 ml), y se secó bajo presión reducida a
25 60°C para dar cristal de Forma I de la invención (38.93 g,

97.3 %). En la Figura 1 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma I de la invención. P.f: 140.4°C (la Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación de Punto de Fusión)

5 Ejemplo 2: Producción de Cristal de Forma I de la Invención.

Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y luego la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a
10 la solución se adicionó una pequeña cantidad de cristal de Forma I de la invención. Después del enfriamiento, el cristal precipitado se recolectó a través de filtración el jarabe con etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma I de la invención (18.72 g, 93.6 %).

15 Ejemplo 3: Producción de Cristal de Forma II de la Invención

Se adicionaron etanol (550 g) y metil-til-cetona (55 g) al compuesto A (100 g), calentado a 77°C, y se filtró bajo presión reducida en tanto que se mantiene calentado. Con agitación, el filtrado resultante se enfrió de 70°C a 0°C,
20 tomando 30 minutos, y después de que alcanzó 0°C, esto se agitó a 0°C durante 2.5 horas. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol (200 ml), y se secó bajo presión reducida. Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al cristal obtenido (20 g),
25 se calentó a 70°C, luego se mantuvo a 70°C durante 1 hora, y

se enfrió gradualmente a 10°C, tomando 20 horas; y después de alcanzar 10°C, esto se agitó a 10°C durante 1 hora. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol (40 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma II de la invención (18.73 g, 93.7 5 96). En la Figura 2 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de la Forma II de la invención. P.f. 135.2°C (la Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación de Punto de Fusión).

10 Ejemplo 4: Producción de Cristal de Forma II de la Invención

Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y luego la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a 15 la solución se adicionó una pequeña cantidad del cristal de la Forma II de la invención. Después del enfriamiento, el cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma II de la invención (19.70 g, 98.5 %).

20 Ejemplo 5: Producción del Cristal de la Forma III de la Invención

Se adicionó acetato de N-Butilo (500 ml) al compuesto A (36.7 g), y se calentó a 75°C para disolver el compuesto A, y luego se enfrió a 5°C. Entonces, se llevó a 25 cabo un proceso de calentamiento a 60°C y enfriamiento a 5°C,

y se repitió el proceso. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo (50 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma III de la invención
5 (29.0 g, 79.0 %). Un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de la Forma III de la invención se muestra en la Figura Fig. 3. P.f. 138.0°C (la Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación de Punto de Fusión).

Los cristales de la invención usados en los
10 siguientes Ejemplos 1 a 3 de prueba se prepararon por el siguiente método.

El cristal de la Forma I de la invención, el cristal de la Forma II de la invención, y el cristal de la Forma III de la invención se prepararon en los mismos métodos
15 como en el Ejemplo 2, Ejemplo 4, y Ejemplo 5, respectivamente.

Ejemplo 1 de Prueba: Medición de Tamaño de Partícula

(1) Medición de Distribución de Tamaño de Partícula de los Cristales de la Invención

20 Después de que se adicionó un dispersante (10 mL) a los cristales de la invención (20 mg) seguido por agitación, los cristales de la invención se dispersaron con onda ultrasónica. Las distribuciones de tamaño de partícula de los cristales de la invención se midieron al usar HORIBA LA-910.
25 En la Tabla 1 se muestra el resultado.

El dispersante usado es una solución saturada, filtrada del compuesto A en solución acuosa de polisorbato 80 de 0.1 % v/v.

Tabla 1

	Forma de Cristal	D10	D50	D90
1	Cristal de Forma-I de la invención	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 de la invención	4.3	8.0	14.4

D10: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 10 % de relación volumétrica [μm]

D50: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 50 % de relación volumétrica [μm]

D90: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 90 % de relación volumétrica [μm]

(2) Observación de los Cristales de la invención con Microscopio de Exploración Electrónica

Los cristales se observaron a través de un microscopio de exploración electrónica (HITACHI HIGH TECHNOLOGIES TM-1000 Miniscope).

La Figura 4 muestra la micrografía de exploración electrónica del cristal de la Forma I de la invención. La Figura 5 muestra aquella del cristal de la Forma II y la Figura 6 muestra aquella del cristal de la forma III.

De los resultados de (1) y (2) mencionados

anteriormente, se concluyó que el tamaño de partícula del cristal de la Forma I de la invención es mayor que aquellos de los cristales de la Forma II y de la forma III.

Ejemplo 2 de Prueba: Medición de Solvente Residual Contenido en los Cristales de la Invención

Se midió la concentración de solvente residual contenido en los cristales de la invención al usar las siguientes condiciones de medición. El resultado se muestra en la Tabla 2.

Condiciones de Medición

Aparato de GC:

Detector: Detector de Ionización de Flama

Columna: Columna Capilar

Temperatura de Columna: 150°C - 230°C

Temperatura de Inyección: 200°C

Temperatura Detector: 300°C

Gas Portador: Helio

Tabla 2

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

Aunque cada forma de cristal no contiene una cantidad considerable de solventes residuales, la cantidad de los solventes residuales en el cristal de la Forma I de la invención fue menor que aquella de la Forma II y de la forma
5 III.

Ejemplo 3 de Prueba: Efecto Removedor de Impurezas en la -
Recristalización.

Se midió la efectividad de remoción de impurezas en el transcurso de la recristalización de cada forma de cristal
10 al usar las siguientes condiciones de medición (cromatografía líquida de fase inversa).

Condiciones de medición

Aparato de HPLC

Detector: Detector de Absorción Ultravioleta

15 Columna: Columna ODS

Temperatura de Columna: 40°C

Fase Mobile: Mezcla de Agua, Acetonitrilo y ácido
Metanosulfónico

La pureza (%) de cada cristal de compuesto A se
20 calculó por la siguiente ecuación.

$$\text{Pureza (\%)} = (\text{área pico de compuesto A}) / (\text{área total}) \times 100$$

La relación de remoción de impurezas (%) para cada cristal se calculó por la siguiente ecuación.

$$\text{Relación de remoción de impurezas (\%)} = \{[(\text{Pureza de cada cristal de compuesto A}) - (\text{Pureza de compuesto A})]$$

25

crudo))] / [100 - (Pureza de compuesto A crudo))] x 100

El resultado se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

5	Forma de cristal	Pureza de compuesto A (%)	Relación de remoción de impureza (%)
	Material crudo	98.04	
10	1 Cristal de Forma-I de la invención	99.51	75
	2 Cristal de Forma-II de la invención	99.33	66
	3 Cristal de Forma- III de la invención	98.97	47

Del resultado mostrado en la Tabla 3, la efectividad de remoción y purezas para el cristal de la Forma I de la invención fue la más alta en comparación a aquellas para los cristales de la Forma II y III.

Ejemplo 4 de Prueba: Investigación de Solvente para Cristalización de Compuesto A

Se ejecutaron investigaciones de cristalización del compuesto A de acuerdo a los métodos de los siguientes (1) y (2).

(1) Se adicionó solvente de cristalización (ver 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 recolectó por filtración. El sólido se secó a 5 20°C bajo presión reducida, por lo que se obtuvo un sólido.

Se midieron los espectros de difracción en polvo de rayos X de los cristales obtenidos y se determinó la forma de cada cristal.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 10 (investigación por solventes individuales) y en la Tabla 5 (investigación por solventes mezclados).

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

Tabla 4

15		Solvente de cristalización	Forma de cristal
	1	Éter metílico de ter-butilo	NA
20	2	Acetona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
	3	Cloroformo	NA
	4	Metanol	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
25	5	Tetrahidrofurano	Cristal de Forma-II de la invención

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
		+ Cristal de Forma-III de la invención
6	Éter isopropílico	NA
7	2- Metiltetrahydrofurano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
8	Etanol	NA
9	Ciclohexano	NA
10	Acetonitrilo -	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
11	1,2-Dicloroetano	NA
12	Fluorobenceno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
13	1,2-Dimetoxietano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
14	Metilciclohexano	NA
15	Nitrometano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
16	1,4-Dioxano	NA
17	3,3-Dimetil-2- butanona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
18	Isobutanol	NA

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
	19 Tolueno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
5	20 Carbonato de dietilo	Cristal de Forma-III de la invención
	21 Acetato de n-Butilo	Cristal de Forma-III de la invención
10	22 Clorobenceno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
	23 Etilbenceno	NA
	24 p-Xileno	NA
	25 Acetato de isoamilo	Cristal de Forma-III de la invención
15	26 Acetato de n-milo	Cristal de Forma-III de la invención
	27 Metil-fenil-éter	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
	28 Ciclohexanona	NA
20	29 bis(2-Metoxi-etil)éter	Cristal de Forma-III de la invención
	30 1,3, 5-Trimetilbenceno	Amorfo
	31 4 -Hidroxi-4-metil-2-pentanona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
25	32 2, 6-Dimetil-4-	Cristal de Forma-III de la

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
	heptanona	invención

NA: No se precipitó sólido

Tabla 5

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
1	Cloroformo Acetonitrilo	NA
2	Tetrahidrofurano Ciclohexano	Cristal de Forma-II de la invención
3	Formiato de etilo Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
4	Metanol Agua	NA
5	Acetonitrilo Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
6	1,2-dimetoxietano Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
7	Etanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
8	Ciclohexano 1,4-Dioxano	Cristal de Forma-II de la invención
9	2-Propanol agua	Cristal de Forma-II de la invención

5

10

15

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
10	Ciclohexanona Tetrahidrofurano	NA
11	1-Propanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
12	1,4-Dioxano agua	Cristal de Forma-II de la invención
13	2-Butanol Agua	Cristal de Forma-II de la invención
14	Ciclohexanona Ciclohexano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
15	1-Butanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
16	Ciclohexanona 1,4-Dioxano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención

NA: No se precipitó sólido

20

(2) Se ejecutaron investigaciones adicionales usando el siguiente método para aquellas condiciones bajo las cuales no se precipitaron cristales (ver Tablas 4 y 5) y condiciones similares a estas. Los solventes usados en los ejemplos adicionales se seleccionaron en consideración de la toxicidad, solubilidad del compuesto A y disponibilidad para uso industrial.

25

El compuesto A se adicionó una cantidad al solvente menor a aquella de la prueba en el (1) mencionado

anteriormente, 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 durante 9 horas. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a 70°C bajo presión reducida, por lo que 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

10		Solvente de cristalización	Forma de cristal
	1	Éter metílico de ter-butilo	NA
	2	Éter isopropílico	NA
	3	Ciclohexano	NA
15	4	Etanol	Cristal de Forma-I de la invención
	5	2-Propanol	Cristal de Forma-I de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
20	6	Etilbenceno	Cristal de Forma-III de la invención
	7	Metanol agua	Cristal de Forma-I de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
	8	Ciclohexanona Tetrahidrofurano	NA

25 NA: No se precipitó sólidos.

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

5 Por otra parte, los cristales que contienen el cristal de la Forma I de la invención se pueden obtener sólo de solventes alcohólicos, y el cristal de la Forma I altamente puro de la invención se puede obtener de etanol.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de Forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-

5 (metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar
10 radiación Cu K α .

2. Un cristal de Forma II de 2-[4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-

(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos
15 X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α .

3. Un cristal de Forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-

(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos
20 X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados,
25 en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se

obtiene al usar radiación de Cu K α .

4. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

5 5. Un agente agonista del receptor de PGI₂, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

6. Un agente preventivo terapéutico para ataque
10 isquémico transciente, neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica, enfermedad de tejido conectivo, reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis, hipertensión, hipertensión
15 pulmonar, trastorno isquémico, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera de presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis,
20 las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos disfunción eréctil, enfermedad inflamatoria de intestino, gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica, pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por
25 administración de un agente antiinflamatorio no esterooidal y

los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar, caracterizado porque comprende el cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

5 7. Agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, caracterizado porque comprende el cristal de cualquiera de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

10 8. Agente acelerador para angiogénesis en restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

15 9. Un método para producir un cristal de Forma I de
2- (4- [N- (5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi)-N-(metilsulfonil)acetamida,
caracterizado porque se disuelve 2- (4- [N- (5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-
20 (metilsulfonil)acetamida en un solvente alcohólico o un solvente mezclado de un solvente alcohólico y un solvente de cetona en tanto que se caliente, y subsiguientemente se cristaliza al enfriar gradualmente la solución.

25 10. Un método para producir un cristal de Forma II de
2- {4- [N- (5,6-difenilpirazin-2-il)-N-

isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida,
caracterizado porque se cristaliza 2-{4-[N-(5,6-
difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-
(metilsulfonil)acetamida de un solvente alcohólico, un
5 solvente de cetona, un solvente de hidrocarburo saturado, un
solvente de éter, y agua o un solvente mezclado de estos.

11. Un método para producir un cristal de Forma
III de 2-(4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-
isopropilamino]butiloxi)-N-(metilsulfonil)acetamida,
10 caracterizado porque 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-
isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida se
cristaliza de un solvente de éster o un solvente de
hidrocarburo aromático.

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

Problema.- Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un nuevo cristal de 2-{4-[N-(5,6-
5 difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-(metilsulfonil)acetamida (referida más adelante en la presente como "compuesto A").

Medios para resolución.- Un cristal de Forma I del compuesto A, que muestra picos de difracción a 9.4 grados,
10 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del mismo.

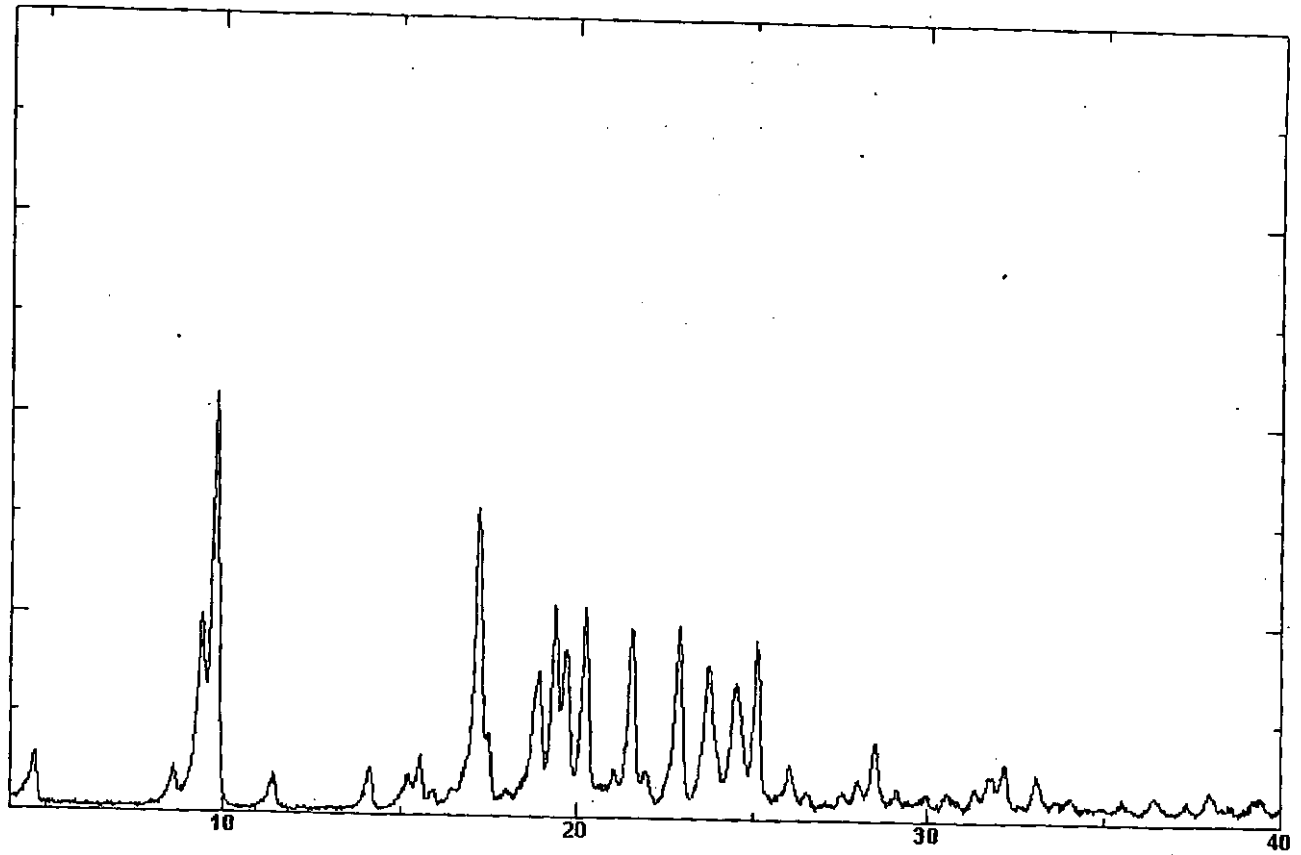
Un cristal de Forma II del compuesto A, que muestra picos de difracción 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X
15 del mismo.

Un cristal de Forma III del compuesto A, 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 en polvo de rayos X del mismo.

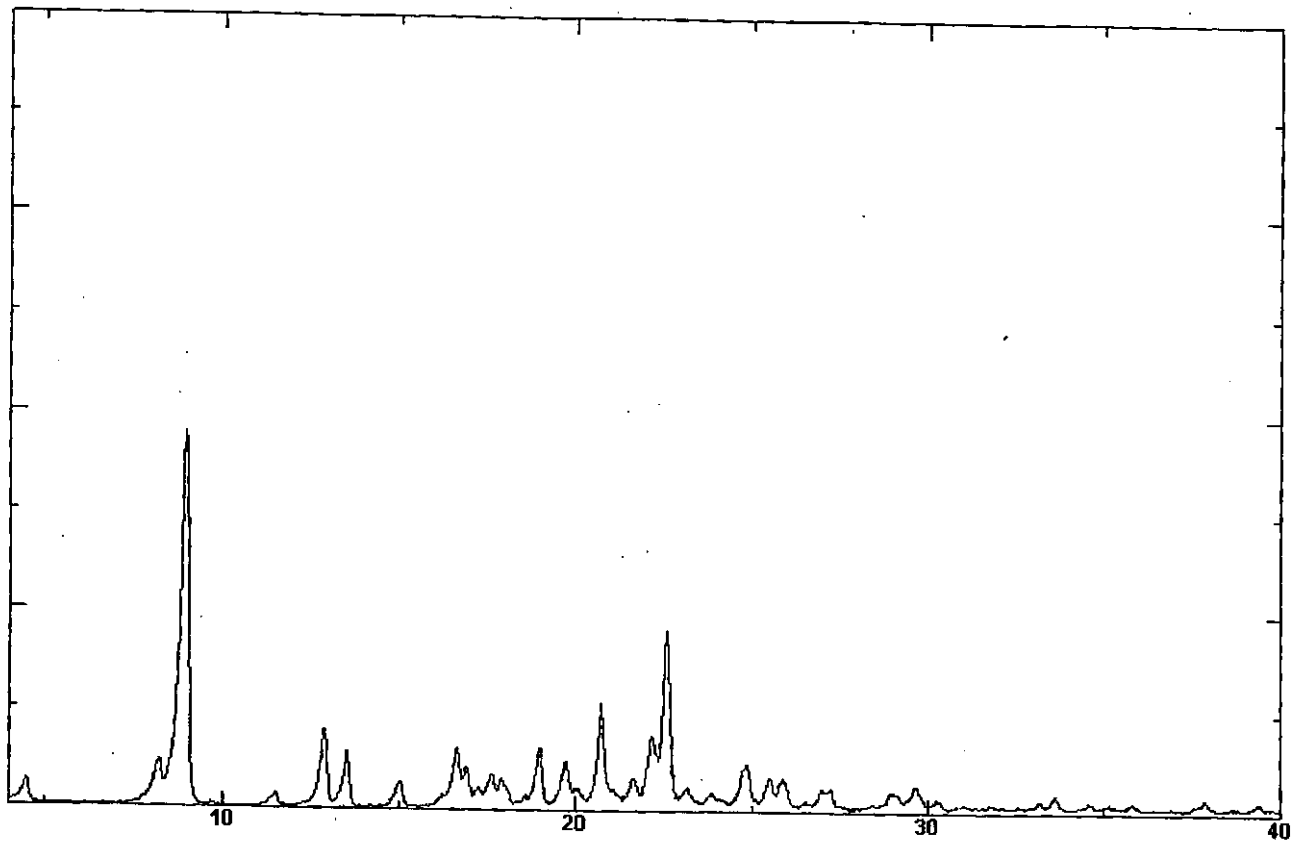
20

25

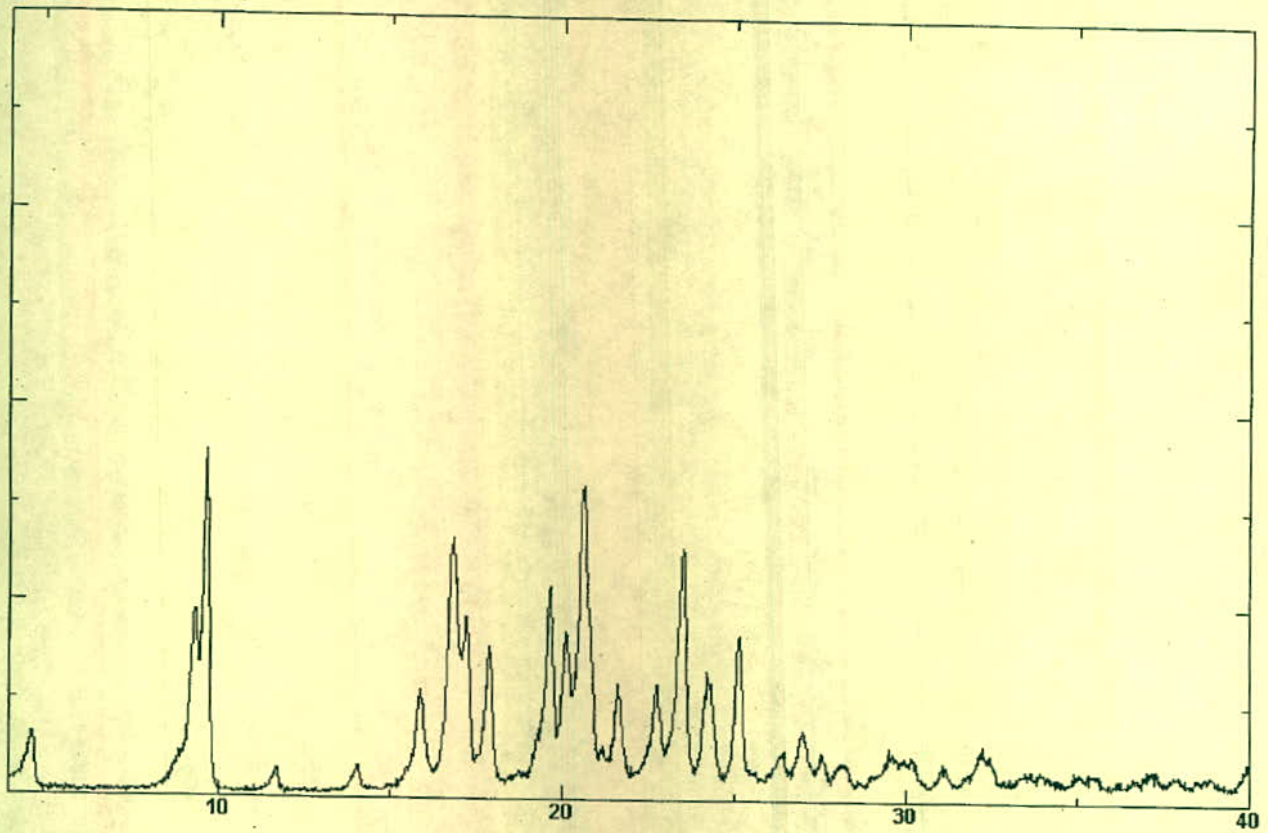
[図1]



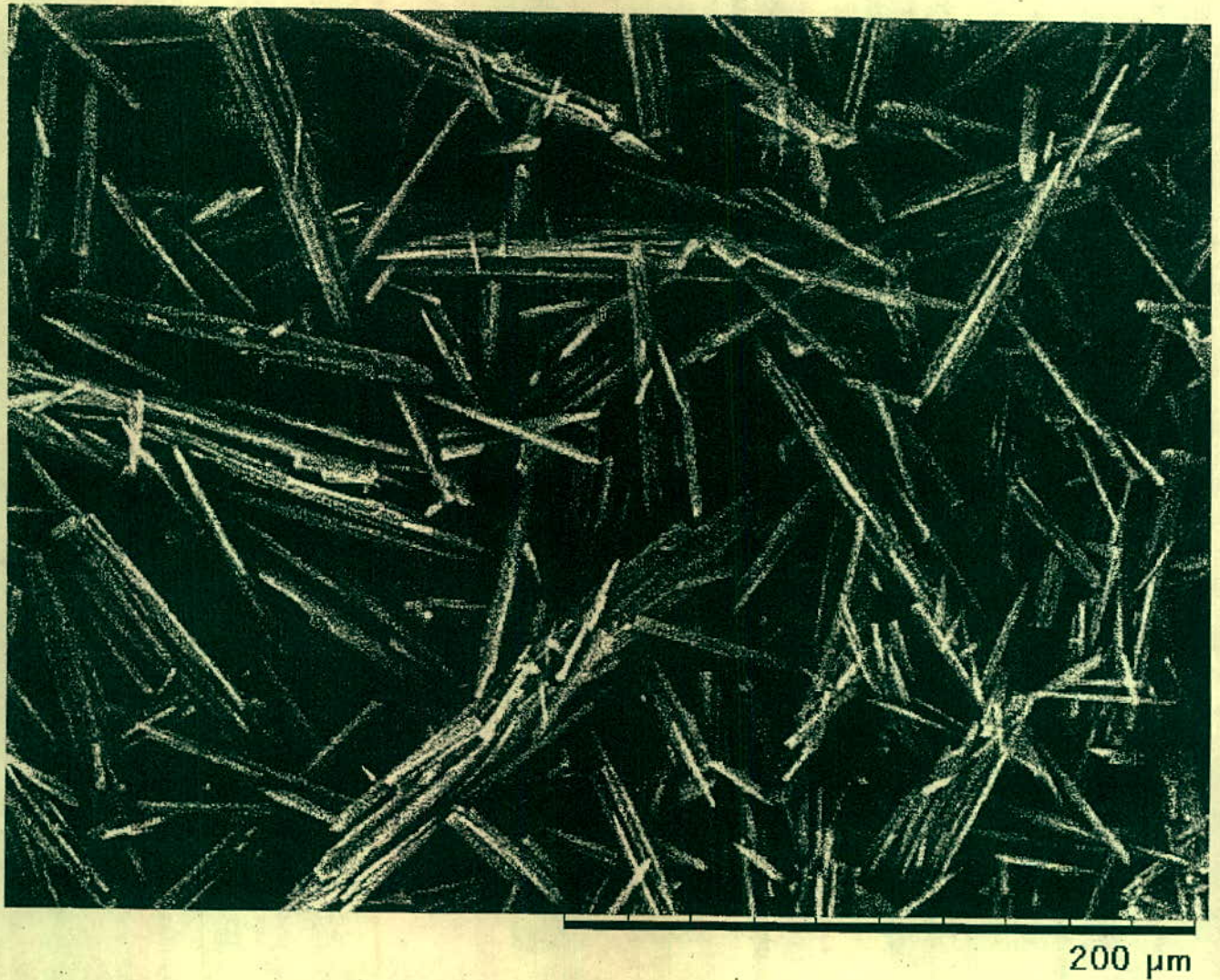
[図2]



[図3]



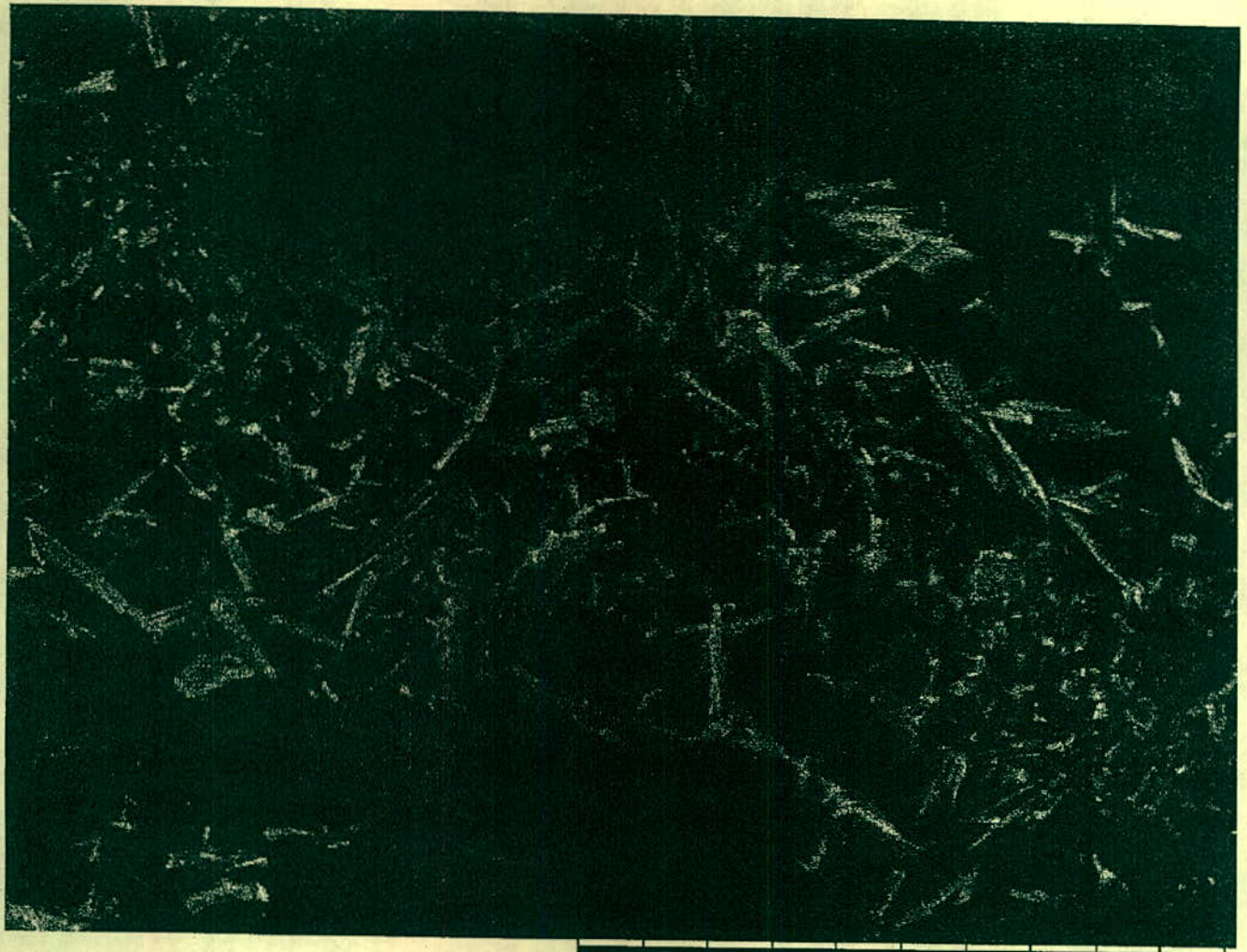
[図4]



[図5]



[図6]



200 μm

000114



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :				
(71) Solicitante(s) NIPPON SHINYAKU CO., LTD.				
(72) Inventor(es) HIDEYUKI ITOU, KOJI NAKAMICHI, TAKASHI TOSAKA				
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO				
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
		2009-151727	26/06/2009	JP
		2009-151728	26/06/2009	JP
		2009-151729	26/06/2009	JP
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional Fecha: 29/12/2010 N° publicación: WO 2010/150865 A1
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				
Fecha de presentación de la solicitud: 25/06/2010 No. de solicitud PCT/JP2010/060798				
(54) Título: CRISTALES				

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) Pais 2009-151727 26/06/2009 JP 2009-151728 26/06/2009 JP 2009-151729 26/06/2009 JP		(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (72) Inventor(es) HIDEYUKI ITOU KOJI NAKAMICHI TAKASHI TOSAKA (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/06/2010 N° de solicitud PCT/JP2010/060798		(87) Publicación internacional Fecha: 29/12/2010 N° publicación: WO 2010/150865 A1	
(54) Titulo: CRISTALES			

Reivindicación(es):

1. Un cristal de Forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ: 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación Cu Kα.
2. Un cristal de Forma II de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ: 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu Kα.
3. Un cristal de Forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ: 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu Kα.
4. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.
5. Un agente agonista del receptor de PGI₂, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.
6. Un agente preventivo terapéutico para ataque isquémico transiente, neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica, enfermedad de tejido conectivo, reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera de presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos disfunción eréctil, enfermedad inflamatoria de intestino, gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica, pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por

administración de un agente antiinflamatorio no esterooidal y los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar, caracterizado porque comprende el cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

7. Agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, caracterizado porque comprende el cristal de cualquiera de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

8. Agente acelerador para angiogénesis en restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un ingrediente activo.

9. Un método para producir un cristal de Forma I de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque se disuelve 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida en un solvente alcohólico o un solvente mezclado de un solvente alcohólico y un solvente de cetona en tanto que se caliente, y subsiguientemente se cristaliza al enfriar gradualmente la solución.

10. Un método para producir un cristal de Forma II de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque se cristaliza 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida de un solvente alcohólico, un solvente de cetona, un solvente de hidrocarburo saturado, un solvente de éter, y agua o un solvente mezclado de estos.

11. Un método para producir un cristal de Forma III de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida se cristaliza de un solvente de éster o un solvente de hidrocarburo aromático.



No. 11-178426- -00000-0000

Fecha: 2011-12-26 14:18:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

LISTA DE CHEQUEO

ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	
PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00	
☐	Indicación que se solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	
PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única	
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	
DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)	
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	