



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201229038 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：100121430

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D209/18 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/21 日本

2010-140344

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：竹內淳 TAKEUCHI, JUN (JP)；板谷敏 ITADANI, SATOSHI (JP)；上田純也 UEDA, JUNYA (JP)；小野靜香 ONO, SHIZUKA (JP)；根門孝裕 NEKADO, TAKAHIRO (JP)；藤田學 FUJITA, MANABU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：16 共 92 頁

(54)名稱

4, 4' - [4 - 氟 - 7 - ({ 4 - [4 - (3 - 氟 - 2 - 甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 2 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸、4, 4' - [2 - 甲基 - 7 - ({ 4 - [4 - (五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸及 4, 4' - [4 - 氟 - 2 - 甲基 - 7 - ({ 4 - [4 - (2, 3, 4, 6 - 四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸的新穎結晶形

(57)摘要

本發明係關於提供一種化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶及化合物 III 的 C 型結晶。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201229038 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：100121430

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D209/18 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/21 日本

2010-140344

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：竹內淳 TAKEUCHI, JUN (JP)；板谷敏 ITADANI, SATOSHI (JP)；上田純也 UEDA, JUNYA (JP)；小野靜香 ONO, SHIZUKA (JP)；根門孝裕 NEKADO, TAKAHIRO (JP)；藤田學 FUJITA, MANABU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：16 共 92 頁

(54)名稱

4, 4' - [4 - 氟 - 7 - ({ 4 - [4 - (3 - 氟 - 2 - 甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 2 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸、4, 4' - [2 - 甲基 - 7 - ({ 4 - [4 - (五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸及 4, 4' - [4 - 氟 - 2 - 甲基 - 7 - ({ 4 - [4 - (2, 3, 4, 6 - 四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) - 1 H - 吡啶 - 1, 3 - 二基] 二丁酸的新穎結晶形

(57)摘要

本發明係關於提供一種化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶及化合物 III 的 C 型結晶。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(以下有時簡稱為化合物I)、4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(以下有時簡稱為化合物II)及4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(以下有時簡稱為化合物III)之新穎結晶形。

【先前技術】

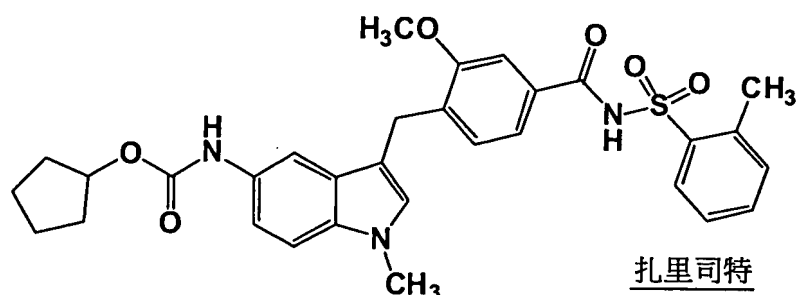
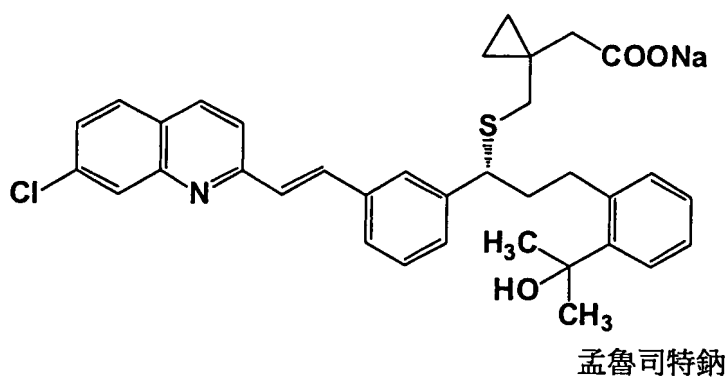
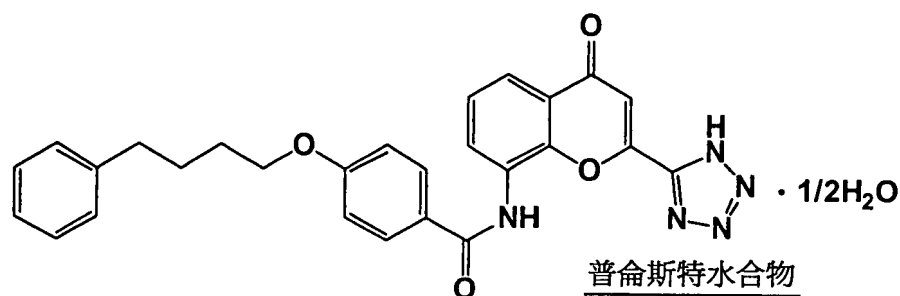
支氣管氣喘為氣管收縮或發炎引起氣管狹窄，而有發作性咳嗽、喘鳴及呼吸困難之病態。作為該治療劑有具有強力抗發炎作用之吸入類固醇、支氣管擴張藥的 β 刺激藥或茶鹼，而抑制化學傳達物質作用的藥劑等。

作為由有關支氣管氣喘的肥胖細胞或發炎細胞所游離之化學傳達物質，已知有組織胺、白三烯素(leukotrienes)、前列腺素等。白三烯素(LT)中，作為代表的 LTC_4 、 LTD_4 及 LTE_4 之半胱胺醯白三烯素(以下稱為cysLTs)與組織胺相比具有約1000倍強之氣管收縮作用。且cysLTs與將發炎細胞浸潤作為主體之氣管發炎的誘發、氣管過敏性的亢進、及促進氣管中之黏液分泌、支氣管氣喘的基本病態有關很深的關係。

cysLTs係為花生四烯酸之5-脂加氧酶代謝產物的活體內生理活性物質。cysLTs中至少存在2種受體，至今選殖出cysLT₁受體與cysLT₂受體（Nature, 399, 789-793, 1999、J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000）。cysLT₁受體主要表現在氣管平滑肌，與支氣管氣喘之發症有著很深的關係（Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163, 226-233, 2001）。另一方面，cysLT₂受體與cysLT₁受體同樣地將LTC₄、LTD₄及LTE₄作為配體，表現於支氣管平滑肌（J. Biol. Chem., 275, 30531-30536, 2000、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164, 2098-2101, 2001）。

普倫斯特（Pranlukast）水合物、孟魯司特鈉（Montelukast sodium）及扎里司特（zafirlukast）係為現在上市之白三烯素受體拮抗劑，作為經口支氣管氣喘治療劑及/或經口過敏性鼻炎治療劑等使用。

【化1】



然而，這些白三烯素受體拮抗藥對於支氣管氣喘的效果，以輕症及中等症比重症更具有效果，又已知輕症及中等症中存在著藥劑有效性並未充分表現的非奏效例子，期待具有提高這些活性之藥劑。

達成目的之手段之一為提高藥劑之白三烯素受體拮抗活性。現在上市之3種化合物皆為 $cysLT_1$ 拮抗劑，作為提高拮抗活性之方法、進一步提高 $cysLT_1$ 拮抗作用之方法、與合併具有 $cysLT_2$ 拮抗作用之方法被檢討著。

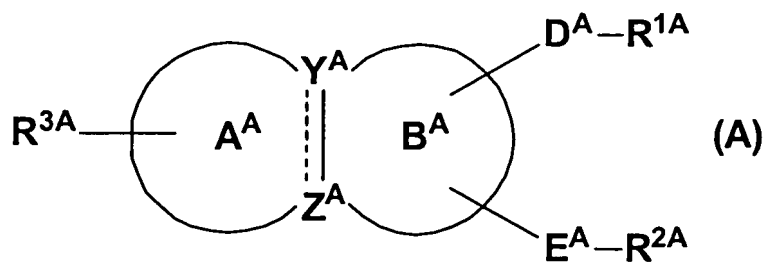
然而，氣喘治療劑必須習慣性地服用，故可望服藥便

利的經口劑。又，即使為經口劑，以服藥次數少的藥劑因方便性高而較佳。即，可望藥效持續長的經口氣喘治療劑。對於經口劑之開發，提高藥效持續性係為極重要的課題。

然而，特別對於經口劑，即使該化合物之拮抗活性為強力，化合物本身為不穩定狀態，或對於標的臟器的移動並不理想，或代謝・排泄過於早，故要達到得到可持續長時間的強力效果之化合物並不簡單。

專利文獻1中記載一般式(A)

【化2】



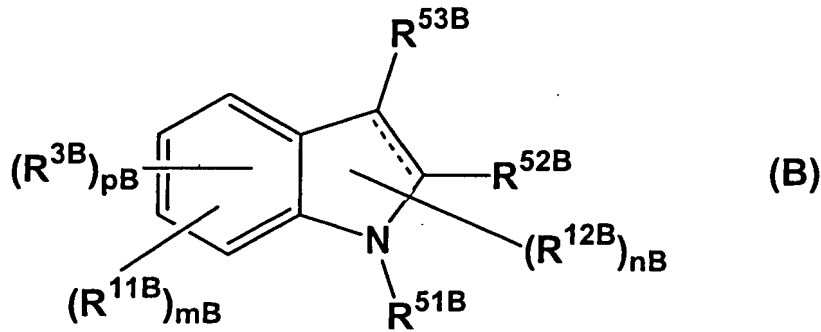
(式中， R^{1A} 及 R^{2A} 各獨立，表示可被保護之酸性基， D^A 及 E^A 各獨立，表示結合鍵或主鏈之原子數1~8的間隔物， R^{3A} 表示取代基，環 A^A 表示可進一步具有取代基之環狀基，環 B^A 表示可進一步具有取代基之環狀基， Y^A 及 Z^A 各獨立，表示碳原子或氮原子，

【化3】

表示單鍵或雙鍵(但， Y^A 及/或 Z^A 表示氮原子時，該結合鍵表示單鍵))所示化合物具有cysLT₂受體拮抗作用。然而，該專利文獻中雖記載種種縮環化合物，但具體而言哪個環具有藥效持續性則無記載亦無揭示。

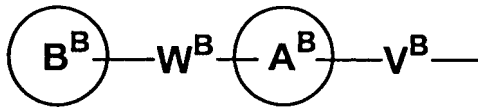
專利文獻2中記載一般式(B)

【化4】



(式中， R^{11B} 及 R^{12B} 各獨立表示取代基，選自 R^{51B} 、 R^{52B} 及 R^{53B} 的2個基各獨立表示具有可被保護的酸性基之基， R^{51B} 、 R^{52B} 及 R^{53B} 中剩下的1個基表示氫原子或取代基， R^{3B} 表示

【化5】



(基中， V^B 及 W^B 各獨立表示結合鍵或主鏈之原子數1~8的間隔物，環 A^B 及環 B^B 各獨立表示可具有取代基之環狀基)等， mB 表示0或1~4的整數， nB 表示0或1~2的整數， pB 表示0或1，

【化6】

表示單鍵或雙鍵。但， mB 與 pB 之和為4以下的整數。基之說明僅選擇必要部分)所示化合物具有強力白三烯素受體拮抗作用之同時具有優良經口活性。然而，該專利文獻雖有舉例出種種取代基種類，但對於因取代基種類及/或取代位置所達到的效果並無記載亦無揭示。特別對於可維持

強力經口活性下，且提高藥效持續性之方法，皆無揭示。
又，專利文獻2中V^B表示參鍵之實施例化合物僅為實施例101所記載之4-(1-(羧基甲基)-7-{[2-羥基-4-(4-苯氧基丁氧基)苯基]乙炔基}-1H-吡啶-3-基)丁烷酸。

又，特開2010-168359(以下有時簡稱為專利文獻3)中記載之化合物I、化合物II及化合物III各為實施例14(2)、9及14(3)所記載。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2005/021518號說明書

[專利文獻2]國際公開第2006/090817號說明書

[專利文獻3]特開2010-168359號公報

【發明內容】

發明所要解決之課題

可望具有強力經口活性，且可長時間持續該效果之cysLT₁/cysLT₂受體拮抗劑。

又，已知結晶性化合物中可能存在結晶多形。存在結晶多形之化合物依結晶形對於溶解度、溶解速度或熱、光、濕度等之穩定性等皆相異，故對於醫藥品之製造，選擇最適合該適應疾病或劑形之原藥結晶形係為非常重要的課題。

至今有販賣品之LOTTO中因確認到新結晶多形之存在

，故已停止製造的例子。因此，開發當初必須尋找出轉移此至其他結晶多形之可能性極低的最穩定結晶體，以提供穩定為目標。

解決課題之手段

本發明者們有鑑於上述課題，對於化合物 I、化合物 II 或化合物 III 之結晶多形進行詳細檢討。

例如對於化合物 I，變化其溶劑組合或溫度等，檢討種種結晶化條件後，所得之大多數結晶為上述專利文獻 3 所記載之 A 型結晶，但確認到此以外的新 B 型結晶，而發現化合物 I 有結晶多形存在。再進一步檢討結果，由 B 型結晶之差示掃描熱量測定（DSC）發現新穎 C 型結晶。

本發明者們對於化合物 I 之結晶多形進行種種評估，結果發現 C 型結晶具有優良的熱力學穩定性、光穩定性、濕度穩定性，將該 C 型結晶鑑定為化合物 I 中最穩定結晶。但，化合物 I 作為 C 型結晶得到的頻率為結晶多形篩選條件全體中，含有 C 型結晶者僅為 0.8%（7/917），單一者為 0.3%（3/917）之非常低的比率，僅在極限定條件下始可獲得 C 型結晶。又，該條件作為醫藥品而言不能滿足可大量且穩定下供給之條件。

因此，本發明者們欲解決上述問題，進一步重複詳細檢討後，在有限制的條件下成功地取得高純度、大量且穩定之化合物 I 的最穩定結晶的 C 型結晶。

又，對於化合物 II 及化合物 III 亦成功地獲得高純度、

大量且穩定的新穎穩定結晶。

即，本發明者們所發現的新穎化合物 I 之 C 型結晶、化合物 II 之 B 型結晶或化合物 III 之 C 型結晶（以下有時將這些結晶形簡稱為本發明結晶形）對光及濕度具有優良穩定性，且因具有熱力學上的穩定性，故發現可在工業生產上進行優良的穩定供給。且成功地得到高純度、大量且穩定之本發明結晶形。

又，本發明者們發現本發明結晶形係為可強力地拮抗 $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$ 受體，對於經口投與亦可長時間持續該效果的化合物。即，發現本發明的結晶形可成為有用呼吸器疾病治療藥，而完成本發明。

即，本發明為

（1）於粉末 X 射線繞射光譜中，至少在約 7.29、10.24、12.15、17.95 及 18.44 度 2θ 上具有波峰的 4,4'-[4-氟-7-（{4-（3-氟-2-甲基苯基）丁氧基}苯基）乙炔基]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶、

（2）於粉末 X 射線繞射光譜中，至少在約 6.41、7.29、9.22、10.03、10.24、12.15、12.59、13.36、13.88、14.15、14.44、16.60、17.33、17.95、18.44、18.86、19.27、20.23、21.10、21.85、22.26、23.11、23.63 及 24.38 度 2θ 上具有波峰的（1）記載之 4,4'-[4-氟-7-（{4-（3-氟-2-甲基苯基）丁氧基}苯基）乙炔基]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶、

（3）以圖 3 所示粉末 X 射線繞射光譜圖為特徵之（2）

記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶、

(4) 於差示掃描熱量測定中，在約 157°C 具有吸熱波峰的 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶、

(5) 以圖 4 所示差示掃描熱量測定圖為特徵之 (4) 記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶、

(6) 於差示掃描熱量測定中，在約 157°C 具有吸熱波峰之 (1) 記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶、

(7) 於粉末 X 射線繞射光譜中，至少在約 5.12、10.16、10.51、14.90 及 20.42 度 2θ 上具有波峰的 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶、

(8) 於粉末 X 射線繞射光譜中，在約 5.12、8.94、9.22、10.16、10.51、12.07、13.07、13.62、14.37、14.90、15.35、16.05、16.92、17.52、17.86、18.61、19.58、19.92、20.42、21.19、21.71、22.03、22.39、23.74 及 24.24 度 2θ 上具有波峰之 (7) 記載之 4,4'-[2-甲基-7-({

4-〔4-〔五氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(9) 以圖5所示粉末X射線繞射光譜圖為特徵之(8)記載之4,4'-〔2-甲基-7-〔4-〔4-〔五氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(10) 於差示掃描熱量測定中，在約146℃具有吸熱波峰之4,4'-〔2-甲基-7-〔4-〔4-〔五氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(11) 以圖6所示差示掃描熱量測定圖為特徵之(10)記載之4,4'-〔2-甲基-7-〔4-〔4-〔五氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(12) 於差示掃描熱量測定中，在約146℃具有吸熱波峰之(7)記載之4,4'-〔2-甲基-7-〔4-〔4-〔五氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(13) 於粉末X射線繞射光譜中，至少在約5.25、12.16、15.08、17.07及21.44度 2θ 上具有波峰的4,4'-〔4-氟-2-甲基-7-〔4-〔4-〔2,3,4,6-四氟苯基〕丁氧基〕苯基〕乙炔基〕-1H-吡啶-1,3-二基〕二丁酸的結晶、

(14) 於粉末X射線繞射光譜中，在約5.25、8.12、8.92、10.45、11.19、12.16、13.12、13.51、14.54、15.08、15.65、16.25、17.07、17.80、18.61、19.59、20.21、20.75、21.44、22.23、22.53、23.29及24.41度 2θ 上具有波峰之(13)記載之4,4'-〔4-氟-2-甲基-7-〔4-〔4-〔

2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(15) 以圖9所示粉末X射線繞射光譜圖為特徵之(14)記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(16) 於差示掃描熱量測定中，在約152℃具有吸熱波峰之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(17) 以圖10所示差示掃描熱量測定圖為特徵之(16)記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(18) 於差示掃描熱量測定中，在約152℃具有吸熱波峰之(13)記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(19) 含有將(1)~(6)中任一所記載之4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶作為有效成分而成的醫藥組成物、

(20) 含有將(7)~(12)中任一所記載之4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基} 苯基} 乙炔基

) -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸的結晶作為有效成分而成的醫藥組成物、

(21) 含有將 (13) ~ (18) 中任一所記載之 4,4'- [4-氟 -2-甲基 -7- ({ 4- [4- (2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸的結晶作為有效成分而成的醫藥組成物、

(22) 係為 cysLT₁/cysLT₂ 受體拮抗劑之 (19) ~ (21) 記載之組成物、

(23) 係為 cysLT₁/cysLT₂ 受體介在性疾病之預防及 / 或治療劑的 (22) 記載之組成物、

(24) cysLT₁/cysLT₂ 受體介在性疾病為呼吸器疾病之 (23) 記載之組成物、

(25) 呼吸器疾病係為氣喘、慢性閉塞性肺疾病、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎、重症急性呼吸器症候群、急性呼吸窮迫症候群、過敏性鼻炎、副鼻腔炎、肺纖維化症或咳嗽的 (24) 記載之組成物、

(26) 將如 (1) ~ (6) 中任一所記載之 4,4'- [4-氟 -7- ({ 4- [4- (3-氟 -2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸的結晶、(7) ~ (12) 中任一所記載之 4,4'- [2-甲基 -7- ({ 4- [4- (五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸的結晶或 (13) ~ (18) 中任一所記載之 4,4'- [4-氟 -2-甲基 -7- ({ 4- [4- (2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸的結晶、與選自白三

烯素 (leukotrienes) 受體拮抗藥、類固醇藥、抗組織胺藥、磷酸二酯酶阻礙藥、彈性蛋白酶阻礙藥、抗膽鹼激導性劑 (anticholinergic agent)、5-脂加氧酶阻礙藥、前列腺素類、非類固醇性抗發炎藥、交感神經刺激藥、凝血噁烷合成酵素阻礙藥及凝血噁烷受體拮抗藥的1種以上組合而成之醫藥、

(27) 將(1)~(6)中任一記載之4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶、(7)~(12)中任一記載之4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶或(13)~(18)中任一記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶的有效量投與於哺乳動物為特徵之哺乳動物的cysLT₁/cysLT₂受體介在性疾病之防及/或治療方法、

(28) 使用於cysLT₁/cysLT₂受體介在性疾病之預防及/或治療的(1)~(6)中任一所記載之4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶、(7)~(12)中任一所記載之4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶或(13)~(18)中任一所記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基

) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(29) 使用於製造 cysLT₁/cysLT₂ 受體介在性疾病之預防及/或治療藥的 (1) ~ (6) 中任一所記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、(7) ~ (12) 中任一所記載之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶或 (13) ~ (18) 中任一所記載之 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶的使用、

(30) 經由將 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸加入於丙酮與水之混合溶劑的步驟、再在 50~60℃ 進行 2 小時以上攪拌的步驟、繼續欲形成沈澱物而冷卻混合物之步驟而製造為特徵之 (1) ~ (6) 中任一所記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的結晶、

(31) 經由將 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸於乙醇與水之混合溶劑在約 70℃ 使其溶解的步驟、再欲形成沈澱物而冷卻混合物之步驟而製造為特徵之 (7) ~ (12) 中任一所記載之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸的

結晶、

(32) 經由將 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸於乙醇在約 65°C 下溶解後，將該溶液於水中在內溫 25°C 以下滴入的步驟而製造為特徵之 (13) ~ (18) 中任一所記載之 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶、

(33) 含有將 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸加於丙酮與水之混合溶劑中的步驟、再於 50~60°C 進行 2 小時以上攪拌的步驟、繼續欲形成沈澱物而冷卻混合物之步驟為特徵之 (1) ~ (6) 中任一所記載之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶之製造方法、

(34) 含有將 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸於乙醇與水的混合溶劑在約 70°C 下使其溶解的步驟、繼續欲形成沈澱物而冷卻混合物之步驟為特徵之 (7) ~ (12) 中任一所記載之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶之製造方法、及

(35) 含有將 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(

2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基}苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸於乙醇在約65℃使其溶解後，將該溶液在內溫25℃以下滴入於水中的步驟為特徵之(13)~(18)中任一所記載之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基}苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶之製造方法。

發明之效果

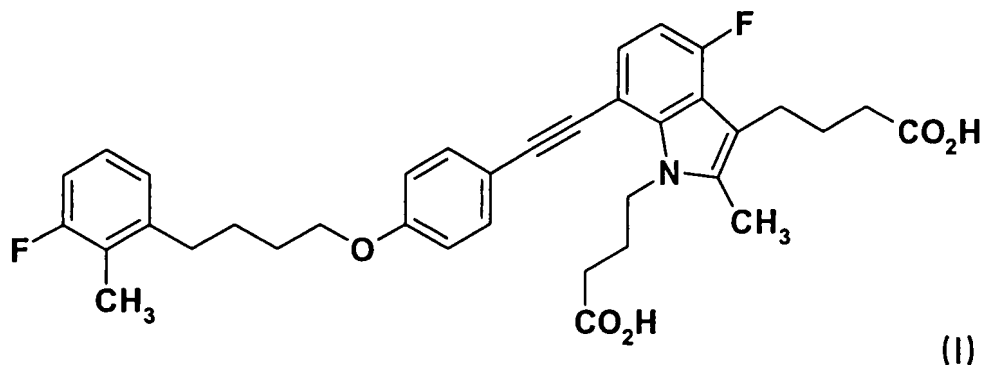
本發明的結晶形具有強力cysLT₁/cysLT₂受體拮抗作用，且為具有優良藥效持續性的化合物，故在經口投與時，可作為效果可長時間持續之呼吸器疾病治療藥使用。

又，本發明的結晶形因在熱力學上為穩定，故可在製造上提供穩定狀況，又因具有優良光穩定性及濕度穩定性，故保存穩定性亦優良，而可作為醫藥品之原藥使用。

實施發明之形態

本發明中，化合物I係以以下結構：

【化7】



所示化合物。

本發明中，化合物I存在A型結晶、B型結晶及C型結晶

之3種類結晶多形。其中，A型結晶為記載於上述專利文獻3之結晶形，但B型結晶及C型結晶為本發明初次發現的新穎結晶形。結晶形的差異，特別可由粉末X射線繞射光譜或/及差示掃描熱量測定（DSC）做區分。

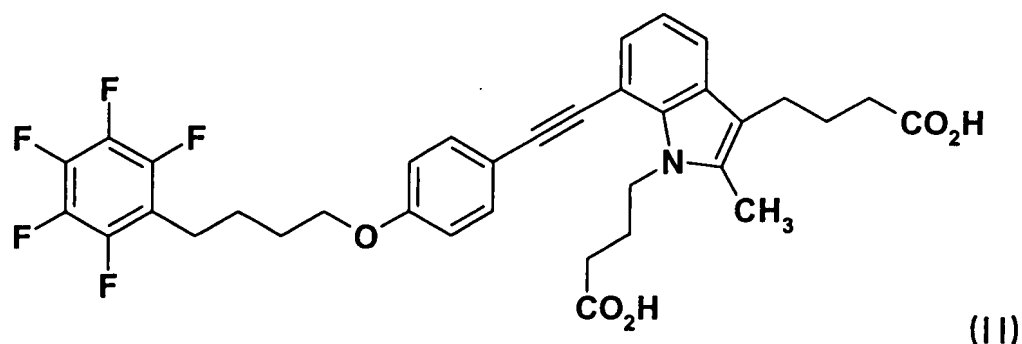
即，所謂化合物I之B型結晶為具有以下（a）及（b）之至少一個物理化學數據為特徵者。較佳為具有（a）及（b）之雙方物理化學數據之特徵。（a）以下圖1所示粉末X射線繞射光譜或以下表1所示繞射角（ 2θ ）、（b）以下的圖2所示差示掃描熱量測定（DSC）或具有約 127°C 之吸熱波峰。

又，所謂化合物I的C型結晶為具有以下（c）及（d）之至少一個物理化學數據為特徵者。較佳為具有（c）及（d）之雙方物理化學數據為特徵。（c）以下的圖3所示粉末X射線繞射光譜、以下的表2所示繞射角（ 2θ ）或粉末X射線繞射光譜中在約 7.29 、 10.24 、 12.15 、 17.95 及 18.44 度 2θ 波峰、（d）具有以下的圖4所示差示掃描熱量測定（DSC）或具有約 157°C 之吸熱波峰。

另一方面，所謂上述專利文獻3所記載之化合物I的A型結晶為，以該專利文獻所記載之圖3（粉末X射線繞射光譜圖）、圖4（差示掃描熱量測定（DSC）圖）及/或表2所示繞射角（ 2θ ）為特徵者。又，本說明書中，亦以藉由圖11所示粉末X射線繞射光譜或圖12所示差示掃描熱量測定之特徵。

本發明中，化合物II為以下結構：

【化8】



所示化合物。

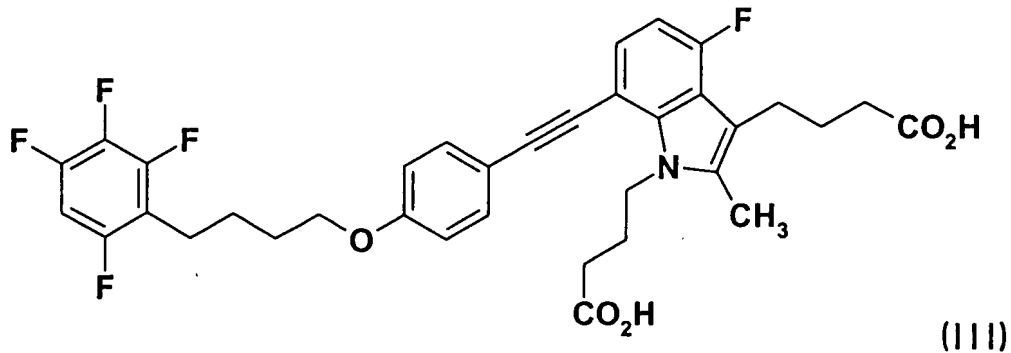
本發明中，化合物 II 存在 A 型結晶及 B 型結晶的 2 種類結晶多形。其中，A 型結晶為上述專利文獻 3 所記載之結晶形，但 B 型結晶為本發明初次發現的新穎結晶形。結晶形的差異特別可藉由粉末 X 射線繞射光譜或 / 及差示掃描熱量測定 (DSC) 來區分。

即，所謂化合物 II 之 B 型結晶為具有以下 (e) 及 (f) 的至少一個物理化學數據為特徵。較佳為具有 (e) 及 (f) 之雙方物理化學數據為特徵。(e) 以下的圖 5 所示粉末 X 射線繞射光譜、以下的表 3 所示繞射角 (2θ) 或粉末 X 射線繞射光譜中，在約 5.12、10.16、10.51、14.90 及 20.42 度 2θ 上具有波峰、(f) 以下的圖 6 所示差示掃描熱量測定 (DSC) 或具有約 146°C 之吸熱波峰。

另一方面，所謂於上述專利文獻 3 所記載之化合物 II 的 A 型結晶係以該專利文獻所記載之圖 1 (粉末 X 射線繞射光譜圖)、圖 2 (差示掃描熱量測定 (DSC) 圖) 及 / 或表 1 所示繞射角 (2θ) 為特徵者。又，本說明書中係以圖 13 所示粉末 X 射線繞射光譜或藉由圖 14 所示差示掃描熱量測定為特徵。

本發明中，化合物 III 為以下結構：

【化9】



所示化合物。

本發明中，化合物 III 存在 A 型結晶、B 型結晶及 C 型結晶的 3 種類結晶多形。其中，A 型結晶為上述專利文獻 3 所記載之結晶形，但 B 型結晶及 C 型結晶為本發明初次發現的新穎結晶形。結晶形的差異特別可藉由粉末 X 射線繞射光譜或 / 及差示掃描熱量測定 (DSC) 來區分。

及，所謂化合物 III 的 B 型結晶係以具有以下 (g) 及 (h) 的至少一個物理化學數據為特徵。較佳為具有 (g) 及 (h) 之雙方物理化學數據為特徵。(g) 以下的圖 7 所示粉末 X 射線繞射光譜或以下的表 4 所示繞射角 (2θ)、(h) 以下的圖 8 所示差示掃描熱量測定 (DSC) 或具有約 144°C 之吸熱波峰。

又，所謂化合物 III 之 C 型結晶為以具有以下 (i) 及 (j) 的至少一個物理化學數據為特徵。較佳為具有 (i) 及 (j) 之雙方物理化學數據為特徵。(i) 以下的圖 9 所示粉末 X 射線繞射光譜、以下的表 5 所示繞射角 (2θ) 或粉末 X 射線繞射光譜中，在約 5.25 、 12.16 、 15.08 、 17.07 及 21.44 度 2θ 具有波峰、(j) 以下的圖 10 所示差示掃描熱量測定

(DSC) 或具有約 152°C 之吸熱波峰。

另一方面所謂上述專利文獻 3 所記載之化合物 III 的 A 型結晶係以該專利文獻所記載之圖 5 (粉末 X 射線繞射光譜圖)、圖 6 (差示掃描熱量測定 (DSC) 圖) 及 / 或表 3 所示繞射角 (2θ) 為特徵者。又, 本說明書中, 亦以圖 15 所示粉末 X 射線繞射光譜或藉由圖 16 所示差示掃描熱量測定為特徵。

本發明中, 化合物 I、化合物 II 及化合物 III 的各結晶形係藉由本說明書所記載之物理化學數據而特定者, 但各光譜數據在該性質上多少有所變化, 故解釋上無須過度嚴謹。

例如粉末 X 射線繞射光譜數據在該性質上認定為相同結晶時, 繞射角 (2θ) 或全體圖型為重要, 但相對強度會因結晶成長方向、粒子尺寸、測定條件而多少會有變化。

又於差示掃描熱量測定 (DSC) 數據上, 對於結晶相同性之認定, 其全體圖型為重要, 依據測定條件而多少會有變化。

因次, 本發明的結晶形中, 粉末 X 射線繞射光譜或差示掃描熱量測定 (DSC) 與圖型在各全體上為類似者皆含於本發明的結晶形中。

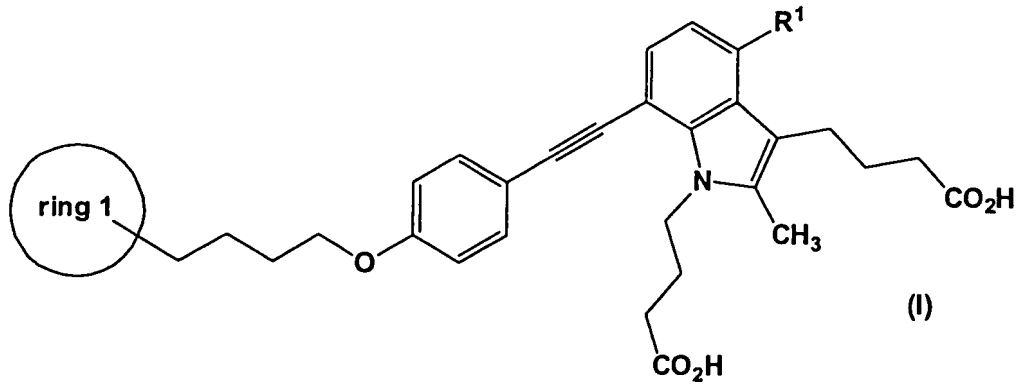
本發明中含有化合物 I、化合物 II 及化合物 III, 一般式 (I) 所示化合物可依據公知方法, 例如以下所示方法、以彼等為準的方法或實施例而製造。

且本發明中, 所謂「二噁烷」表示 1,4-二噁烷, 所謂

「二甲氧基乙烷」表示1,2-二甲氧基乙烷。

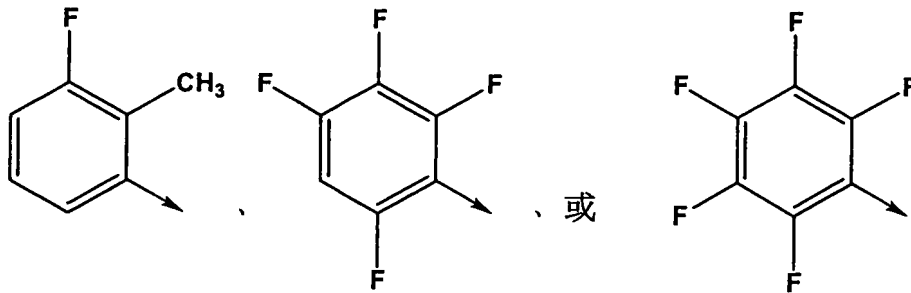
含有化合物I、化合物II及化合物III之一般式(I)

【化10】



(式中，ring1表示

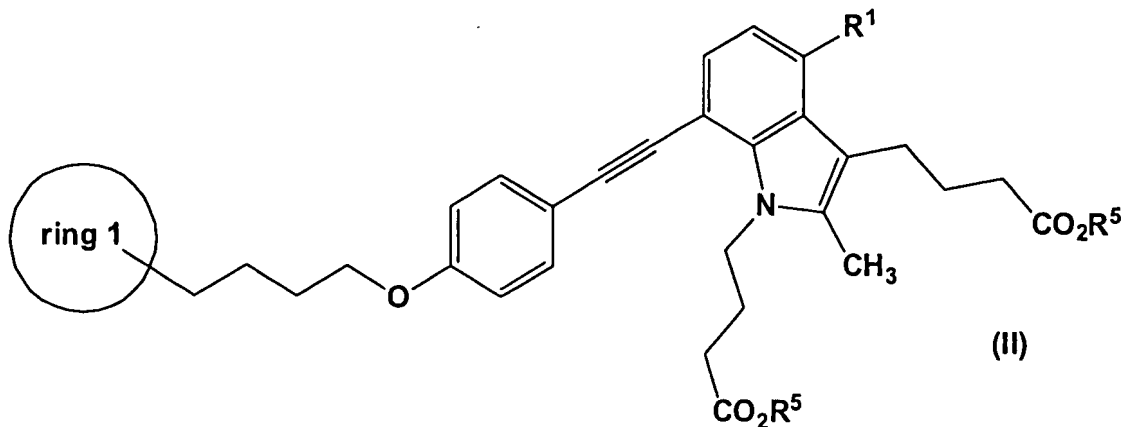
【化11】



，R¹表示氫原子或氟原子) 所示化合物可依據公知方法，例如以下所示方法、以彼等為準之方法或實施例所示方法製造。

一般式(I)所示化合物為可將一般式(II)

【化12】



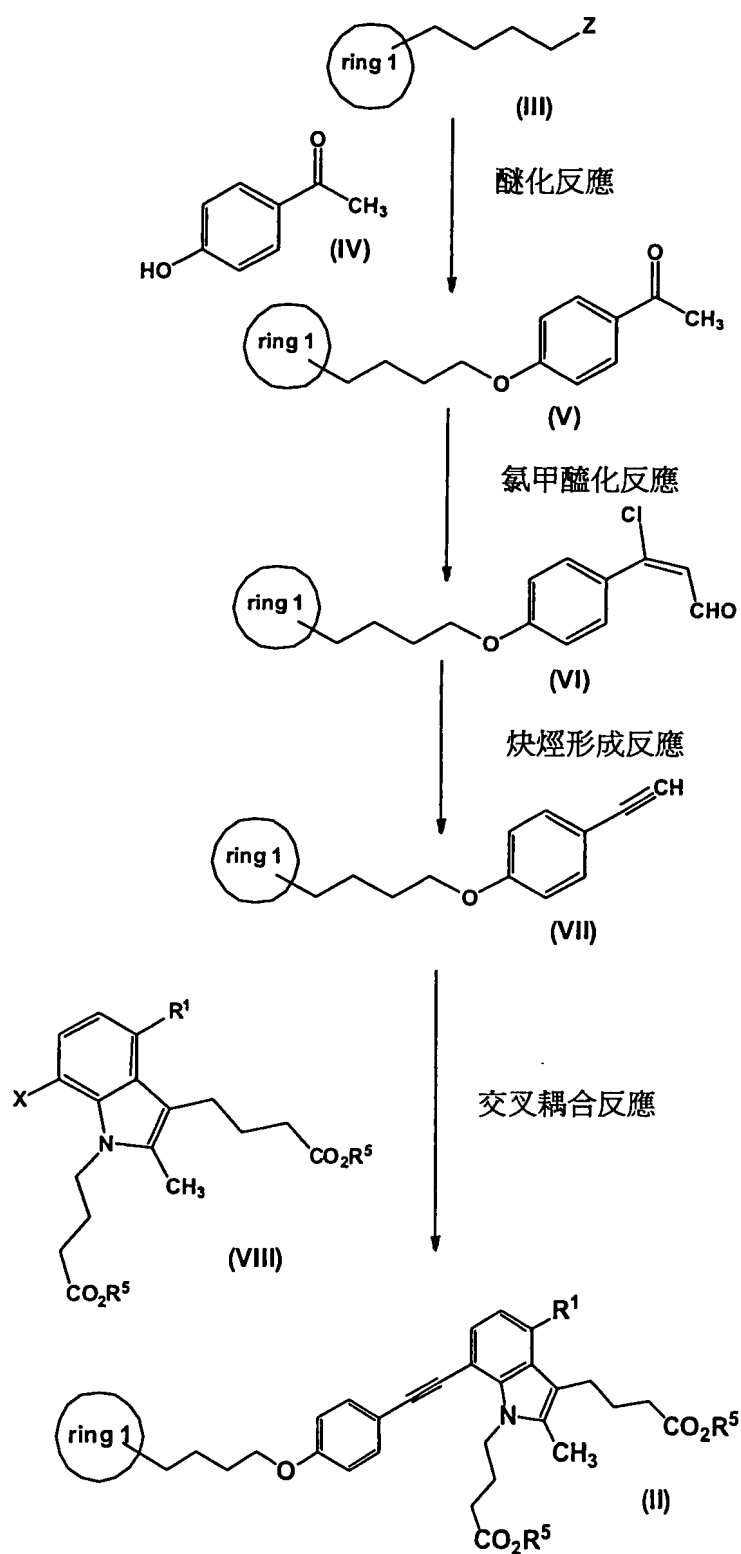
(式中， R^5 表示C1~6烷基(較佳為甲基、乙基)，其他的記號與前述為相同意思)所示化合物賦予鹼水解反應而製造。

一般式(II)所示化合物之鹼水解反應，例如使用有機溶劑(乙二醇、甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚等)中、鹼金屬的氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土類金屬的氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或鹼金屬及鹼土類金屬的碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液或彼等混合物，在0~120℃的溫度下進行。較佳為甲醇或乙醇與四氫呋喃或二甲氧基乙烷之混合有機溶劑中，與氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液在約25℃~50℃下進行反應者。

一般式(II)所示化合物可在反應步驟式1所示方法製造。反應步驟式1中，X表示溴原子、碘原子或三氟甲磺醯氧基(較佳為溴原子)，Z表示鹵素原子、羥基、甲磺醯氧基或p-甲苯磺醯氧基(較佳為鹵素原子)，其他記號表示與前述之相同意思。

【化13】

反應步驟 1



反應步驟式 1 所示醚化反應、氯甲醯化反應、炔烴形成反應、及交叉耦合反應可在公知條件，例如以下所示條

件或本說明書中所記載之實施例的條件下進行。

一般式 (III) 所示化合物與一般式 (IV) 所示化合物之醚化反應在 (1) Z 為鹵素原子、甲磺醯氧基或 p- 甲苯磺醯氧基時，例如有機溶劑 (二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N- 二甲基乙醯胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、1,3- 二甲基 -2- 咪唑啉酮、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、丙酮、苯、甲苯等) 中，在鹼金屬的氫氧化物 (氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土類金屬的氫氧化物 (氫氧化鋇、氫氧化鈣等) 或鹼金屬的碳酸鹽 (碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等)、鹼金屬的磷酸鹽 (磷酸鉀等) 或其水溶液或這些混合物存在下，在相間移動觸媒 (例如氯化四丁基銨、溴化四丁基銨、碘化四丁基銨、乙酸四丁基銨、氫氧化四丁基銨、硫酸氫四丁基銨、氯化苯甲基三甲基銨等)、鹼金屬的鹵化物 (碘化鉀、碘化鈉、溴化鉀、溴化鈉等) 的存在下或非存在下，於 0 ~ 120 °C 使其反應而進行。較佳為在 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或 N,N- 二甲基乙醯胺中，在碳酸鉀、磷酸鉀或碳酸銨之存在下，在碘化鉀水溶液之存在下或非存在下，於約 40 ~ 80 °C 使其反應而進行。(2) Z 為羥基時，例如在有機溶劑 (二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、乙腈、苯、甲苯等) 中，在偶氮化合物 (偶氮二羧酸二乙基、偶氮二羧酸二異丙基、1,1'- (偶氮二羧基) 二哌啶、1,1'- 偶氮雙 (N,N- 二甲基甲醯胺) 等) 及磷化合物 (三苯基磷、三丁基磷、三甲基磷等) 的存在下，於 0 ~ 60 °C 使其反應而進行。

反應步驟式 1 中，一般式 (V) 所示化合物的氯甲醯化反應為，例如在甲醯化劑 (N,N-二甲基甲醯胺、N-甲醯吡咯烷、N-甲醯哌啶、N-甲基甲醯胺苯、N-甲醯嗎啉、N-甲醯二苯胺、N-甲醯二乙胺、N-甲醯二異丙胺等) 中或彼等甲醯化劑與有機溶劑 (苯、甲苯、二甲苯、氯苯、o-二氯苯、氯仿、二氯甲烷、二氯化乙烯、二乙醚、二甲氧基乙烷、乙腈、硝基甲烷、硝基乙烷等) 中，將氯化劑 (氧氯化磷、五氯化磷、氯化亞砷三氯化磷等) 在 0~120℃ 使其反應而進行。較佳為將 N,N-二甲基甲醯胺中、氧氯化磷在約 25℃ 使其反應而進行。

反應步驟式 1 中，一般式 (VI) 所示化合物的炔烴形成反應為，例如在有機溶劑 (二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二氯甲烷、二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯、乙二醇、甲醇、乙醇、2-丙醇等) 中，在鹼金屬的氫氧化物 (氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼金屬的烷氧化物 (甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧化鈉、第三丁氧化鉀等)、鹼土類金屬的氫氧化物 (氫氧化鋇、氫氧化鈣等) 或碳酸鹽 (碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾等)、鹼金屬的磷酸鹽 (磷酸鉀等) 或其水溶液或彼等混合物的存在下，在相間移動觸媒 (例如，氯化四丁基銻、溴化四丁基銻、碘化四丁基銻、乙酸四丁基銻、氫氧化四丁基銻、硫酸氫四丁基銻、氯化苯甲基三甲基銻等) 的存在下或非存

在下，於 0~100℃ 使其反應而進行。較佳為在二甲基亞砷或二噁烷中，與氫氧化鉀或氫氧化鈉水溶液在約 50~70℃ 使其反應而進行。

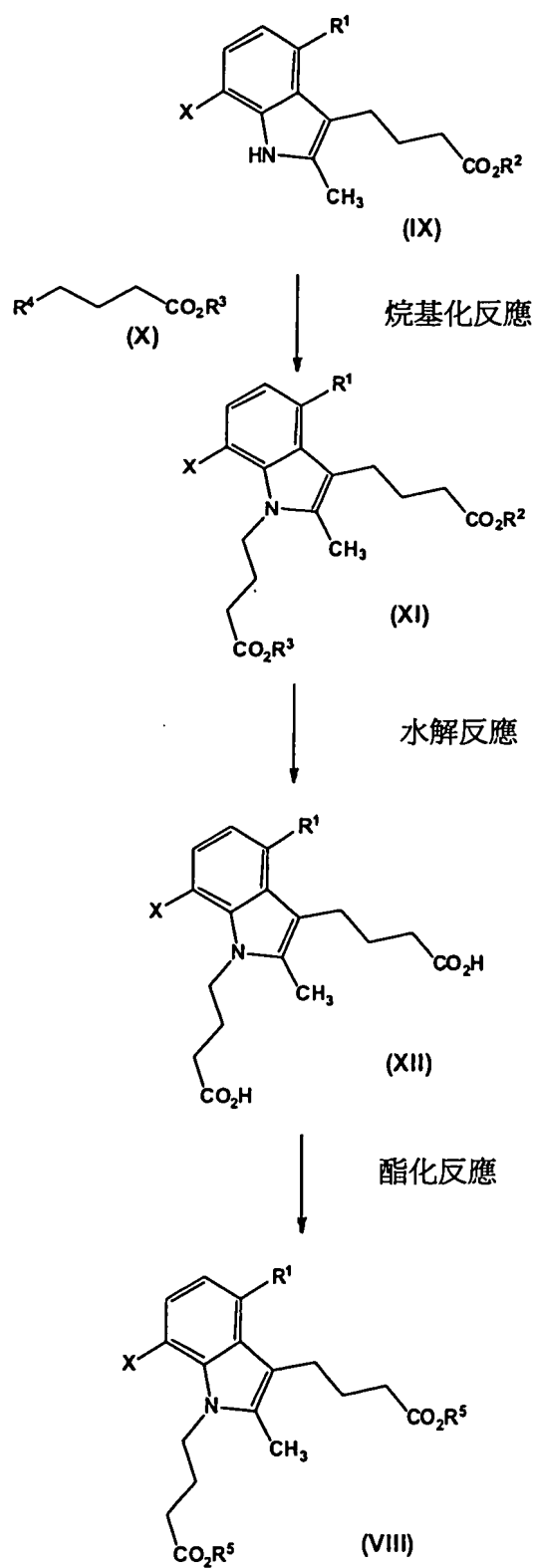
一般式 (VII) 所示化合物與一般式 (VIII) 所示化合物之交叉耦合反應為，例如在有機溶劑 (乙酸乙酯、乙酸異丙基、苯、甲苯、二甲苯、庚烷、環己烷、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、2-丙醇、聚乙二醇、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、水或彼等的混合物等) 中或無溶劑條件下，在鹼 (二乙胺、三乙胺、丙胺、二異丙胺、二異丙基乙胺、二丁胺、三丁胺、吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、1,4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、吡啶、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、磷酸鈉、磷酸鉀、氟化鉀等) 及觸媒 (鈀觸媒 (例如，肆 (三苯基膦) 鈀 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯化雙 (三苯基膦) 鈀 ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、乙酸鈀 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、二氯化鈀 (PdCl_2)、鈀黑、雙 { 1,1'-雙 (二苯基膦基) 二茂鐵 } 二氯化鈀 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$)、二氯雙 (烯丙基鈀) ($\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{allyl})_2$)、碘化苯基雙 (三苯基膦) 鈀 ($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$)、參 (二苯亞甲基丙酮) 二鈀 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、雙 (三第三丁基膦) 鈀 ($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$) 等) 單獨或與配位子 (例如，三苯基膦、三第三丁基膦等) 之混合物或彼等與銅觸媒 (碘化銅 (I) 等) 之混合物等) 存在下或非存在下，在相間移動觸媒 (例如，氯化四丁基銨、溴化

四丁基鉍、碘化四丁基鉍、乙酸四丁基鉍等)之存在下或非存在下，於室溫 $\sim 120^{\circ}\text{C}$ 使其反應而進行。較佳為在乙酸乙酯、乙酸異丙基、四氫呋喃或乙腈中或無溶劑條件下，與三乙胺或二異丙胺及觸媒(二氯化雙(三苯基膦)鈀($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)或雙(三第三丁基膦)鈀($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$)單獨或與三苯基膦之混合物或彼等與碘化銅(I)之混合物)，在約 $60\sim 85^{\circ}\text{C}$ 使其反應而進行。

作為啓始原料或試藥所使用的一般式(III)及(IV)所示化合物本身即為公知、或使用本說明書中所記載之實施例或公知方法，例如使用「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」所記載之方法而可容易地製造。

一般式(VIII)所示化合物可藉由反應步驟式2所示方法而製造。反應步驟式2中， R^2 表示C1~6烷基或氫原子(較佳為乙基、丁基)， R^3 表示C1~6烷基或氫原子(較佳為乙基、丁基)， R^4 表示鹵素原子(較佳為溴原子)，其他記號表示與前述之相同意思。

【化14】

反應步驟 2

反應步驟式 2 所示烷基化反應、水解反應及酯化反應可在公知條件，例如在以下所示條件或本說明書中所記載

之實施例的條件下進行。

反應步驟式 2 中，一般式 (IX) 所示化合物的烷基化反應，例如在有機溶劑（二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二氯甲烷、二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、丙酮、二乙二醇二甲醚、苯、甲苯等）中，在鹼金屬的磷酸鹽（磷酸鈉、磷酸鉀等）、鹼金屬的碳酸鹽（碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻等）、鹼金屬的烷氧化物（甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧化鈉、第三丁氧化鉀等）、鹼金屬的氫氧化物（氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等）、鹼土類金屬的氫氧化物（氫氧化鋇、氫氧化鈣等）與一般式 (X) 所示 4-鹵丁酸酯在相間移動觸媒（例如，氯化四丁基銻、溴化四丁基銻、碘化四丁基銻、乙酸四丁基銻、氫氧化四丁基銻、硫酸氫四丁基銻等）之存在下或非存在下，在 0~100℃ 使其反應而進行。較佳為將 N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮或 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮中、磷酸鉀或碳酸銻與 4-溴丁酸乙基在約 45~60℃ 下使其反應而進行。

反應步驟式 2 中一般式 (XI) 所示化合物的水解反應，例如為在有機溶劑（甲醇、乙醇、2-丙醇、乙二醇、二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚等）中，將鹼金屬的氫氧化物（氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等）之水溶液、鹼土類金屬的氫氧化物（氫氧化鋇、氫氧化鈣等）之水溶液在 0~100℃

使其反應而進行。較佳為在甲醇或乙醇與四氫呋喃或二甲氧基乙烷之混合有機溶劑中，與氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液在約 25°C ~ 50°C 使其反應而進行。

反應步驟式 2 中之一般式 (XII) 所示化合物的酯化反應，例如為在有機溶劑 (甲醇等) 中，將有機酸 (硫酸、鹽酸、甲磺酸、p- 甲苯磺酸等) 或固體酸 (Amberlite 等) 在 0 ~ 65°C 使其反應而進行。較佳為甲醇中與硫酸在約 50°C 使其反應而進行。

作為其他方法，在有機溶劑 (二甲基亞砷、N,N- 二甲基甲醯胺、N,N- 二甲基乙醯胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、1,3- 二甲基 -2- 咪唑啉酮、丙酮、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚等) 中，將甲基化劑 (碘化甲基、硫酸二甲基等) 及鹼金屬及鹼土類金屬的碳酸鹽 (碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等) 在 0 ~ 100°C 使其反應而進行。

作為啓始原料或試藥使用的一般式 (IX) 及 (X) 所示化合物，可使用該自體為公知或本說明書中所記載之實施例或公知方法，例如「 *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition* (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 」所記載之方法而容易地製造。

對於本說明書中之各反應，藉由加熱的反應，對於斯業者而言知道使用水浴、油浴、砂浴或微波進行。

對於本說明書中之各反應，亦可使用可適宜地載持於高分子聚合物 (例如，聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、

聚乙二醇等)之固相載持試藥。

對於本說明書中之各反應，反應生成物可藉由一般純化手段，例如藉由常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂的高速液體層析、薄層層析、離子交換樹脂、清除樹脂或管柱層析或洗淨、再結晶等方法而進行純化。純化可在每次反應時進行，或幾項反應終了後進行。

本發明中，本發明的結晶形可藉由公知方法，例如可藉由以下所示方法，以彼等為準的方法或實施例而製造。且進行再結晶時，可使用或不使用種晶。

化合物 I 的 C 型結晶，例如可由與上述專利文獻 3 之實施例 14 (2) 或後述實施例 10 (1) 同樣下製造的化合物 I，例如藉由下述方法而製造。

將化合物 I 加入於丙酮與水之混合溶劑，在約 70℃ 下進行 8 小時以上攪拌。其後，冷卻至室溫後得到化合物 I 之 C 型結晶。

或者將化合物 I 加入於丙酮與水之混合溶劑，再加入種晶，在 50 ~ 60℃ 進行 2 小時以上攪拌。其後冷卻至室溫後得到化合物 I 之 C 型結晶。

作為得到化合物 I 之 C 型結晶的較佳方法為下述方法。

將化合物 I 加入於丙酮與水之混合溶劑，再加入種晶，在 50 ~ 60℃ 進行 2 小時以上攪拌。其後冷卻至室溫。

化合物 II 的 B 型結晶，例如可由與上述專利文獻 3 之實施例 9 或後述實施例 9 同樣下製造之化合物 II，例如藉由下述方法製造。

將化合物 II 溶解於混合溶劑（例如，乙醇、乙腈、1-丙醇或 2-丙醇與水之混合溶劑、乙腈或第三丁基甲基醚與辛烷之混合溶劑），其後冷卻而可得到化合物 II 的 B 型結晶。

作為得到化合物 II 的 B 型結晶之較佳方法為下述方法。

將化合物 II 於乙醇與水之混合溶劑中，在約 70°C 下溶解。其後冷卻至室溫。

化合物 III 的 C 型結晶，例如可由與上述專利文獻 3 的實施例 14（3）或後述實施例 10（2）之同樣地所製造的化合物 III，例如藉由下述方法而製造。

將化合物 III 於乙醇在約 65°C 下溶解，將該溶液在內溫 25°C 以下滴於水中後，可得到化合物 III 之 C 型結晶。

〔 毒性 〕

化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶或化合物 III 的 C 型結晶係為毒性非常低者，作為醫藥使用時非常安全。

〔 對醫藥品之適用 〕

本發明的結晶形對於 $cysLT_1/cysLT_2$ 受體為拮抗，例如可作為氣管收縮抑制藥、發炎細胞（例如，好酸球、好中球、淋巴球、好鹼球等）之浸潤抑制藥、黏液分泌抑制藥、氣管過敏性亢進抑制藥使用。

又，本發明的結晶形係與 $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$ 受體有關的疾病，例如可作為呼吸器疾病（例如，氣喘（支氣管氣喘、阿斯匹林氣喘、運動誘發性氣喘等）、慢性閉塞性肺疾病（COPD）、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、無呼吸性症候群（睡眠時無呼吸症候群、咽頭扁桃/扁桃肥大所引起的睡眠呼吸障礙、咽頭扁桃/扁桃肥大術後之睡眠呼吸障礙等）、過敏性鼻炎、副鼻腔炎（急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎等）、肺纖維化症、咳嗽（慢性咳嗽等、空咳嗽等）等）的預防及/或治療藥或去痰藥、鎮咳嗽藥使用。

又，本發明的結晶形可作為呼吸器功能改善藥使用。所謂呼吸器功能，例如為將空氣吹入肺之功能（肺活量能）或將氧由肺送至血液中，再將二氧化碳由血液中運送到體外之功能（氧交換能）或呼吸抵抗能等。

對於本發明，所謂呼吸器官，例如為氣管、口腔、鼻腔、副鼻腔、氣管、支氣管、細支氣管、肺等與呼吸相關的器官。

進一步作為 $\text{cysLT}_1/\text{cysLT}_2$ 受體相關疾病，本發明的結晶形亦可對心臟血管系疾病（例如，缺血性心疾病（狹心症、心肌梗塞等）、急性冠症候群、心臟功能不全、心律不整、心肌症（擴張型心肌症、肥大型心肌症等）、心膜炎、瓣膜炎、心肌炎、心包填塞（Cardiac Tamponade）、

心臟低拍出量症候群、二尖瓣狹窄症等）、肺高血壓症（原發性肺高血壓症等）、囊泡性線維症、粥狀性動脈硬化、肺纖維化症、腦中風（腦梗塞等）、腦水腫、間質性膀胱炎、動脈瘤、頭痛（偏頭痛、群發頭痛、緊張型頭痛等）、婦科疾病（子宮內膜症、月經困難症等）、美尼爾氏綜合症、癲癇、癌、腎疾病、消化管潰瘍、發炎性腸疾病、皮疹、高齡黃斑改性、糖尿病性網膜症等治療及/或預防上有用。

又，本發明的結晶形因熱力學上為穩定，故在製造上可穩定地供給，又因具有優良的光穩定性及濕度穩定性，故保存穩定性亦優良而作為醫藥品之原藥非常有用。

本發明中，所謂 $cysLT_1/cysLT_2$ 受體拮抗作用表示對於 $cysLT_1$ 受體與 $cysLT_2$ 受體中任一方皆有拮抗作用而言。

本發明的結晶形可與（1）本發明的結晶形等預防及/或治療效果的補足及/或增強、（2）本發明的結晶形等動態・吸收改善、投與量的減低、及/或（3）欲減輕本發明的結晶形等副作用的其他藥劑組合後投與。

與本發明的結晶形等的其他藥劑之併用劑，可為1個製劑中含有兩成分之配合劑而投與之形態，或各製劑分別投與之形態。該個別製劑進行投與時，含有同時投與及時間差之投與。又，依據時間差的投與為，先投與本發明的結晶形等，之後再投與其他藥劑，或先投與其他藥劑，之後再投與本發明的結晶形等，各投與方法可為相同或相異。

前述其他藥劑可為低分子化合物，又可為高分子的蛋白、聚肽、聚核苷酸（DNA、RNA、基因）、反義、引誘、抗體或疫苗等。其他藥劑之投與量係可將臨床上所使用的用量作為基準而適宜選擇。又，本發明的結晶形等與其他藥劑之配合比可依據投與對象的年齡及體重、投與方法、投與時間、對象疾病、症狀、組合等而適宜選擇。例如，對於本發明的結晶形等1質量份而言，其他藥劑使用0.01至100質量份即可。其他藥劑可選自以下所示同種群及異種群的任意1種或2種以上以適宜比率組合後投與。又，可補足及/或增強本發明的結晶形等預防及/或治療效果的其他藥劑中，依據上述機制，不僅含有至今被發現者，亦含有今後發現者。

依據上述併用劑，達到預防及/或治療效果之疾病並無特別限定，若可補足及/或增強本發明的結晶形等預防及/或治療效果的疾病即可。

作為本發明的結晶形對於氣喘之預防及/或治療效果的補足及/或增強的其他藥劑，例如可舉出白三烯素（leukotrienes）受體拮抗藥、抗組織胺藥、磷酸二酯酶阻礙藥、彈性蛋白酶阻礙藥、抗膽鹼激導性劑、抗過敏藥（化學傳達物質游離抑制藥、組織胺拮抗藥、凝血噁烷合成酵素阻礙藥、凝血噁烷受體拮抗藥、Th2細胞因子阻礙藥）、類固醇藥、支氣管擴張藥（黃嘌呤衍生物、交感神經刺激藥、副交感神經遮斷藥）、疫苗療法藥、金製劑、漢方藥、非類固醇抗發炎藥、5-脂加氧酶阻礙藥、5-脂加氧酶

活化蛋白質拮抗藥、白三烯素 (leukotrienes) 合成阻礙藥、前列腺素類、大麻素-2受體刺激藥、鎮咳嗽藥、去痰藥、牛痘病毒接種家兔發炎皮膚萃取液等。

作為白三烯素 (leukotrienes) 受體拮抗藥，例如可舉出普侖斯特 (Pranlukast) 水合物、Montelukast sodium、扎里司特、MK-571、LY-203647、WY-46016、WY-48422、WY-49353、WY-49451、RG-12553、MDL-43291、CGP-44044A、RG-14524、LY-287192、LY-290324、L-695499、RPR-105735B、WAY-125007、OT-4003、LM-1376、LY-290154、SR-2566、L-740515、LM-1453、CP-195494、LM-1484、CR-3465、Ablukast、Pobilukast、Sulukast、L-648051、RG-12525、RG-7152、SK&F-106203、SR-2640、WY-50295、Iralkast 鈉、Verlukast、MCC-847、BAY-x-7195、Ritolukast、Cinalukast、CGP-44826、FK-011、YM-158、MEN-91507、KCA-757、RS-601、RS-635、S-36496、ZD-3523、DS-4574、Pirodomast、AS-35、YM-57158、MCI826、NZ-107、4414-CERM、YM-16638、Wy-48252、Wy-44329、Wy-48090、VUF-4679、Tomelukast、SM-11044、SC-39070、OT-3473、N-2401、LY-243364、L-649923、Dogualast、DP-1934、YM-17551、Wy-47120、VUF-K-8707、SK&F-88046、SK&F-101132、SK&F-102922、LY-137617、LY-163443、LY-302905、L-647438、L-708738、KY-234、FPL-55712、CP-288886、S-36527、CGP-35949、CS-615、MDL-19301D、SCH-40120 或 ZD-

3705。

作為白三烯素受體拮抗藥之較佳例子為普侖斯特（Pranlukast）水合物、Montelukast sodium、扎里司特、MK-571，更佳例子為普侖斯特（Pranlukast）水合物、Montelukast sodium、扎里司特。

作為抗組織胺藥，例如可舉出Diphenhydramine、鹽酸二苯基吡咯素、Teoclate二苯基吡咯素、富馬酸吡咯醇胺、Dimenhydrinate、dl-馬來酸氯苯那敏、d-馬來酸氯苯那敏、Triprolidine HCl、Promethazine HCl、Alimemazine tartrate、Isothipendyl HCl、Homochlorcyclizine HCl、Hydroxizine、Cyproheptadine HCl、Levocabastine HCl、Astemizole、Bepotastine、Desloratadine、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、Mometasone furoate、Mizolastine、BP-294、Andolast、Auranofin、Acrivastine等。

作為磷酸二酯酶阻礙藥，以磷酸二酯酶4阻礙藥為佳，作為磷酸二酯酶4阻礙藥，例如可舉出Rolipram、Cilomilast（商品名Ariflo）、Bay19-8004、NIK-616、Roflumilast（BY-217）、Cipamfylline（BRL-61063）、Atizoram（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等。

作為彈性蛋白酶阻礙藥，例如可舉出Sivelestat Na水合物（ONO-5046）、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763、DMP-777、L-659286、L-658758、L-680833、

L-683845等。

作為抗膽鹼激導性劑，例如可舉出 Ipratropium Br、Oxitropium Br、Flutropium Br、Cimetropium Br、Temiverine、Tiotropium Br、Revatropate (UK-112166)。

抗過敏藥中作為化學傳達物質游離抑制藥，例如可舉出 Sodium cromoglicate、Tranilast、Amlexanox、Rrepirinast、Ibudilast、Pemirolast K、Tazanolast、Nedocromil、Chromoglycate、Israpafant等。

抗過敏藥中，作為組織胺拮抗藥，例如可舉出 Ketotifen fumarate、Azelastine HCl、Oxatomide、Mequitazine、Terfenadine、Emedastine fumarate、Epinastine HCl、Ebastine、Cetirizine HCl、Olopatadine HCl、Loratadine、Fexofenadine等。

抗過敏藥中，作為凝血噁烷合成酵素阻礙藥，例如可舉出 Ozagrel HCl、Imitrodast Na等。

抗過敏藥中，作為凝血噁烷拮抗藥，例如可舉出 Seratrodist、Ramatroban、DomitrobanCa水合物、KT-2-962等。

抗過敏藥中，作為Th2細胞因子阻礙藥，例如可舉出 Suplatast tosilate等。

類固醇藥中，作為外用藥，例如可舉出 Clobetasol Propionate、Ciflorasone Acetate、Luocinonide、Mometasone Furoate、Betamethasone Dipropionate、

Betamethasone Propionate Butyrate 、 Betamethasone Valerate 、 Difluprednate 、 Budesonide 、 Diflucortolone Valerate 、 Amcinonide 、 Halcinonide 、 Dexamethasone 、 Dexamethasone Propionate 、 Dexamethasone Valerate 、 Dexamethasone Acetate 、 Hydrocortisone Acetate 、 Hydrocortisone Butyrate 、 Hydrocortisone Propionate Butyrate 、 Deprodone Propionate 、 Prednisolone Acetate Valerate 、 Fluocinolone Acetonide 、 Beclometasone Dipropionate 、 Triamcinolone Acetonide 、 Flumetasone Pivalate 、 Alclometasone Propionate 、 Clobetasone Butyrate 、 Prednisolone 、 Fludroxycortide 等。

類固醇藥中，作為內服藥、注射藥，可舉出 cortisone acetate 、 hydrocortisone 、 sodium hydrocortisone phosphate 、 sodium hydrocortisone succinate, fludrocortisone acetate 、 Prednisolone 、 prednisolone acetate 、 prednisolone succinate 、 prednisolone butylacetate 、 sodium prednisolone phosphate 、 halopredone acetate 、 methylprednisolone 、 methylprednisolone acetate 、 sodium methylprednisolone succinate 、 triamcinolone, triamcinolone acetate 、 triamcinolone acetonide 、 dexamethasone, dexamethasone acetate 、 sodium dexamethasone phosphate 、 dexamethasone palmitate, paramethasone acetate and betamethasone 等，作為吸入藥，可舉出 beclometasone

dipropionate、fluticasone propionate、budesonide、flunisolide、triancinolone、ST-126P、ciclesonide、dexamethasone palomithionate、momethasone furancarboxylate、plasterone sulfonate、deflazacort、methylprednisolone succinate、sodium methylprednisolone succinate等。

支氣管擴張藥中，作為黃嘌呤衍生物，例如可舉出aminophylline、茶鹼、doxophylline、Cipamphylline、diprophylline、proxiphylline、choline theophylline等。

支氣管擴張藥中，作為交感神經刺激藥，例如可舉出epinephrine、ephedrine hydrochloride、dl-methylephedrine hydrochloride、methoxyphenamine hydrochloride、isoproterenol sulfate、isoproterenol hydrochloride、orciprenaline sulfate、chlorprenaline hydrochloride、trimethoxynol hydrochloride、sulbutamol sulfate、terbutaline sulfate、hexoprenaline sulfate、tulobuterol hydrochloride、procaterol hydrochloride、fenoterol hydrobromate、formoterol fumarate、clenbuterol fumarate、mabuterol hydrochloride、salmeterol xinafoate、R,R-formoterol、tulobuterol、pilbuterol hydrochloride、ritodrine hydrochloride、bambuterol、dopexamine hydrochloride、meladrine tartrate、AR-C68397、levosalbutamol、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等。

支氣管擴張藥中，作為副交感神經遮斷藥，例如可舉出 Ipratropium Br、Flutropium Br、Oxitropium Br、Cimetropium Br、Temiverine、Tiotropium Br、Revatropate (UK-112166) 等。

作為疫苗療法藥，例如可舉出 paspat、asthremedin、Broncasma Berna、CS-560 等。

作為金製劑，例如可舉出 sodium gold thiomalate 等。

作為鹼性非類固醇抗發炎藥，例如可舉出 tiaramide hydrochloride、tinoridine hydrochloride、epirizole、emorfazone 等。

作為 5-脂加氧酶阻礙藥，例如可舉出 zyleuton、docebenon、piripost、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、dalbuferon mesylate、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615、AM-103、MK-0633 等。

作為 5-脂加氧酶活化蛋白質拮抗藥，例如可舉出 MK-591、MK-886、MK-0633、AM-103 等。

作為白三烯素 (leukotrienes) 合成阻礙藥，例如可舉出 Auranofin、proglumetacin maleate、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、

amlexanox、E-6700等。

作為前列腺素類（以下簡稱為PG），可舉出PG受體促效劑、PG受體拮抗劑等。

作為PG受體，可舉出PGE受體（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受體（DP、CRTH2）、PGF受體（FP）、PGI受體（IP）、TX受體（TP）等。

作為鎮咳嗽藥，例如可舉出codeine phosphate、dihydrocodeine phosphate、oxymetebanol、dextromethorphan hydrobromate、pentoxyverine citrate、dimorphan phosphate、oxeladin citrate、chloperastine、benproperine phosphate、clofedanol hydrochloride、fominoben hydrochloride、noscapiene、tipepidine hibenzate、eprazinone hydrochloride、車前草萃取物等。

作為去痰藥，例如可舉出foeniculated ammonia spirit、碳酸氫鈉、碘化鉀、romhexine hydrochloride、櫻桃皮萃取物、carbocisteine、fudostein、ambroxol hydrochloride、ambroxol hydrochloride-sustained release agent、methylcysteine hydrochloride salt、acetylcysteine、L-cysteine ethyl ester hydrochloride、tyloxapol。

作為其他藥劑的較佳例子，可舉出白三烯素（leukotrienes）受體拮抗藥、類固醇藥或交感神經刺激藥。

作為實施本發明之製劑為，將對cysLT₁/cysLT₂受體為拮抗的化合物與補足及/或增強該化合物之治療效果的其他藥劑，配合成1個製劑的製劑，或亦可將各成分分別製

劑化的製劑。這些製劑化可藉由公知方法進行。

將本發明的結晶形等或含有本發明的結晶形等與其他藥劑的併用劑所成的醫藥組成物使用於上述目的時，一般於全身或局部，以經口或非經口的形式進行投與。

投與量依年齡、體重、症狀、治療效果、投與方法、處理時間等而不同，一般每一成人，每1次為1mg至1000mg的範圍下，1天1次至數次（較佳為1天1次）經口投與，或每一成人，每1次為0.1mg至100mg的範圍下，1天1次至數次非經口投與（較佳為靜脈內投與）或1日1小時至24小時的範圍下進行靜脈內之持續投與。

當然如前述所記載，投與量依據種種條件而變動，故比上述投與量少時可能有時會有足夠的情況，或有時必須超過其範圍。

以本發明的目的投與化合物時，作為使用於經口投與時的內服用固形劑、內服用液劑、及使用於非經口投與時的注射劑、外用劑、塞劑、點眼劑、吸入劑等使用。

使用於經口投與之內服用固形劑中含有錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑等。膠囊劑的膠囊包含硬膠囊及軟膠囊。

對於如此內服用固形劑，1種或2種以上的活性物質直接使用或與賦形劑（乳糖、甘露醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等）、結合劑（羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、偏矽酸鋁鎂等）、崩壞劑（纖維素乙酸鈣等）、滑澤劑（硬脂酸鎂等）、穩定劑、溶解補助劑（麩胺酸、天冬

胺酸等)等混合後，依據常法經製劑化後使用。又，視必要可由塗敷劑(白糖、明膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素苯二甲酸酯等)包覆，或亦可包覆2層以上。且，亦包含如明膠之被吸收的物質之膠囊。

使用於經口投與的內服用液劑為含有藥劑上可被許可的水劑、懸濁劑、乳劑、糖漿劑、醃劑等。對於如此液劑，1個或1個以上的活性物質可於一般使用的稀釋劑(純化水、乙醇或彼等之混液等)中進行溶解、懸濁或乳化。且該液劑可含有濕潤劑、懸濁化劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、保存劑、緩衝劑等。

作為使用於非經口投與之注射劑，包含於溶液、懸濁液、乳濁液及用時溶劑進行溶解、懸濁或乳濁後使用的固體注射劑。注射劑為將1個或1個以上之活性物質於溶劑進行溶解、懸濁或乳濁後使用。作為溶劑，例如可使用如注射用蒸餾水、生理食鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇之醇類等及彼等之組合。且該注射劑可含有穩定劑、溶解補助劑(麩胺酸、天冬胺酸、Polysorbate 80(註冊商標)等)、懸濁化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑、保存劑等。這些於最終步驟中，可藉由滅菌或無菌操作法而調製。又，無菌的固形劑，例如製造凍結乾燥品，可於使用前溶解於無菌化或無菌注射用蒸餾水或其他溶劑後使用。

作為使用於非經口投與的點眼劑之劑形，含有點眼液、懸濁型點眼液、乳濁型點眼液、用時溶解型點眼液及眼軟膏。

這些點眼劑係以公知方法為準而製造。例如，於點眼液之情況為將等張化劑（氯化鈉、濃甘醇等）、緩衝化劑（磷酸鈉、乙酸鈉等）、界面活性劑（Polysorbate80（商品名）、硬脂酸聚氧酯40、聚環氧乙烷硬化蓖麻油等）、穩定化劑（檸檬酸鈉、disodium edetate等）、防腐劑（氯化苯二甲烴銨、Paraben等）等視必要地適宜選擇而製造。這些最終步驟中，藉由滅菌或無菌操作法而製造。

作為使用於非經口投與的吸入劑，亦可為含有氣容膠劑、吸入用液劑或吸入用粉末劑，吸入用液劑為使用時溶解於水或其他適當媒體成為懸濁或乳濁後使用之形態。

這些吸入劑係以公知方法為準而製造。例如，於吸入用液劑的情況為將防腐劑（氯化苯二甲烴銨、Paraben等）、著色劑、緩衝化劑（磷酸鈉、乙酸鈉等）、等張化劑（氯化鈉、濃甘醇等）、增黏劑（羧基乙烯聚合物等）、吸收促進劑等視必要適宜選擇而製造。

於吸入用粉末劑之情況為將滑澤劑（硬脂酸及其鹽（硬脂酸鎂等）等）、結合劑（澱粉、糊精等）、賦形劑（乳糖、纖維素等）、著色劑、防腐劑（氯化苯二甲烴銨、Paraben等）、吸收促進劑等視必要適宜選擇而製造。

投與吸入用液劑時使用一般噴霧器（例如，噴霧器（atomizer）、氣霧器（nebulizer）等），投與吸入用粉末劑時使用一般粉末藥劑用吸入投與器。

作為使用於非經口投與之其他製劑，含有1種或1種以上的活性物質，依據常法含於使用於處方的外用液劑、軟

膏劑、塗佈劑、噴霧劑、塞劑及腔內投與之子宮托 (pessaries) 等。

噴霧劑含有如一般使用的稀釋劑以外可含有如亞硫酸氫鈉之賦予穩定劑與等張性的緩衝劑，例如可含有如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸的等張劑。噴霧劑之製造方法，例如如美國專利第 2,868,691 號及同第 3,095,355 號詳細記載。

【實施方式】

[實施例]

以下藉由實施例、生物學實施例、熱力學試驗及光穩定性試驗，詳述本發明，但本發明並未受到彼等之限定。

藉由層析進行分離的地方、於 TLC 所示括弧內的溶劑表示使用的溶離溶劑或展開溶劑，比率表示體積比。於 NMR 處所示括弧內的溶劑表示於測定所使用的溶劑。

又，實施例所示化合物名係藉由 ACD/Name (版本 6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 公司製) 命名。

實施例 1

乙基 4- (7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基) 丁酸酯

於 (2-溴苯基) 聯胺鹽酸鹽 (14g) 的乙醇溶液 (60mL) 加入 5-乙醯基戊酸 (9.0g)，將反應混合物在 50°C 進行 40 分鐘攪拌後，加入濃硫酸 (6.0mL)，進行 16 小時

加熱迴流。將反應液放入飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯進行萃取後，以無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。將所得之殘渣以管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 8：1）進行純化而得到具有以下物性值之標題化合物（15g）。

TLC：Rf 0.54（己烷：乙酸乙酯 = 3：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.23, 1.89-2.00, 2.31, 2.39, 2.72, 4.10, 6.95, 7.24, 7.43, 7.91。

實施例 2

二乙基 4,4'-（7-溴-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基）二丁酸酯

將在實施例 1 所製造之化合物（18g）溶解於二甲基亞砜（110mL），加入 4-溴丁酸乙基（76g）及碳酸銫（145g），將反應混合物在 50°C 進行 16 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥後進行減壓濃縮。將所得之殘渣以中壓分離液體層析法 W-prep 2XY（山善公司製管柱：主要管柱 4L、噴射管柱 3L；己烷：乙酸乙酯 = 9：1 → 4：1）進行純化後得到具有以下物性值之標題化合物（24g）。

TLC：Rf 0.31（己烷：丙酮 = 17：3）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.24, 1.26, 1.83-1.98, 1.98-2.12, 2.30, 2.36, 2.39, 2.73, 4.09-4.20, 4.47-4.52, 6.88, 7.26, 7.42。

實施例 3

二乙基 4,4'- (7- { [4- (乙 醯 氧 基) 苯 基] 乙 炔 基 } -2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -1,3- 二 基) 二 丁 酸 酯

於在實施例2所製造之化合物 (5.5 g) 及 4-乙炔基苯基乙酸酯 (3.8 g) 的乙腈 (25 mL) 溶液在氬氣環境下加入二異丙胺 (3.3 mL) 及雙 (三第三丁基磷) 鈹 (320 mg) , 在室溫進行15小時攪拌。將該反應混合物通過矽藻石 (註冊商標) 過濾後濃縮濾液, 將所得之殘渣以中壓分離液體層析法 W-prep 2XY (山善公司製管柱: 主要管柱 3L、噴射管柱 2L; 己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1 → 7: 3) 進行純化後得到具有以下物性值之標題化合物 (5.9 g) 。

TLC: R_f 0.26 (己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 3 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.21, 1.24, 1.86-1.98, 2.10-2.22, 2.25-2.37, 2.75, 4.04-4.14, 4.59-4.65, 7.03, 7.11, 7.32, 7.50, 7.55。

實施例 4

二乙基 4,4'- { 7- [(4- 羥 基 苯 基) 乙 炔 基] -2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -1,3- 二 基 } 二 丁 酸 酯

於在實施例3所製造之化合物 (5.9 g) 的乙醇 (11 mL) 及二甲氧基乙烷 (11 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (3.1 g) , 在室溫進行15小時攪拌。將反應混合物以水稀釋, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨, 以硫酸鎂乾燥後進行減壓濃縮。將所得之殘渣以中壓分離液體層析法 W-prep 2XY (山善公司製管柱: 主要管柱 2L、噴射

管柱 L：己烷：乙酸乙酯 = 9：1 → 6：4）進行純化後得到具有以下物性值之標題化合物（4.8g）。

TLC：Rf 0.29（己烷：乙酸乙酯 = 2：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.22, 1.26, 1.82-1.99, 2.05-2.21, 2.32, 2.36, 2.75, 4.04-4.14, 4.62, 5.39, 6.83, 7.01, 7.30, 7.42, 7.48。

實施例 5

4-（五氟苯基）丁-3-炔-1-醇

於 1-溴-2,3,4,5,6-五氟苯（50g）的三乙胺（200mL）溶液中加入 3-丁炔-1-醇（15g）、三苯基膦（2.7g）、二氯雙三苯基膦鈹（3.6g）及碘化銅（I）（1.9g），在 80℃ 進行 16 小時攪拌。將反應混合物於室溫冷卻後，加入第三丁基甲基醚（500mL），在 0℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物通過矽藻石（註冊商標）過濾後濃縮濾液。將殘渣以快速管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5 → 65：35）進行純化後得到具有以下物性值之標題化合物（43g）。

TLC：Rf 0.28（己烷：乙酸乙酯 = 4：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.81, 2.78, 3.86。

實施例 6

4-（五氟苯基）丁烷-1-醇

於在實施例 5 所製造之化合物（43g）的乙醇（430mL）溶液中加入 10% 鈹碳（50% 含水晶、4.3g），反應系

統中以氫氣取代後，在氫環境下且室溫中進行6小時攪拌。追加10% 鈰碳（50% 含水晶，4.3g），在氫環境下於室溫進行2小時攪拌。將反應混合物通過矽藻石（註冊商標）過濾後濃縮濾液，得到具有以下物性值之標題化合物（41g）。

TLC：Rf 0.31（己烷：乙酸乙酯 = 4：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.20-1.38, 1.52-1.76, 2.74, 3.68。

實施例 7

4-（五氟苯基）丁基 4-甲基苯磺酸酯

於在實施例6所製造之化合物（40g）的甲苯（330mL）溶液加入三乙胺（46mL），並在0℃下進行攪拌。加入氯化對甲苯磺醯（41g）及三甲胺鹽酸鹽（1.6g），在0℃進行2小時攪拌後於室溫進行20小時攪拌。將反應混合物在0℃冷卻，加入N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺（7.3g）進行15分鐘攪拌。於反應液加入水，以2N鹽酸使水層呈酸性後分出有機層。將水層以甲苯進行萃取，將合併之有機層以水、飽和食鹽水的順序洗淨。以無水硫酸鎂乾燥，將過濾後溶劑進行減壓餾去。將固體成分以己烷-乙酸乙酯（10：1）洗淨，得到具有以下物性值之標題化合物（52g）。

TLC：Rf 0.48（己烷：乙酸乙酯 = 5：1）；

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.55-1.77, 2.45, 2.66, 4.05, 7.35, 7.78。

實施例 8

二乙基 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸酯

於在實施例 4 所製造的化合物 (180 mg) 及實施例 7 所製造的化合物 (150 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.0 mL) 溶液中加入碳酸鈉 (220 mg), 在室溫進行 10 小時攪拌。將反應混合物以水稀釋, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以硫酸鎂乾燥後進行減壓濃縮。以中壓分離液體層析法 W-prep 2XY (山善公司製、管柱: 主要管柱 M、噴射管柱 S; 己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 → 8:2) 進行純化後得到具有以下物性值之標題化合物 (160 mg)。

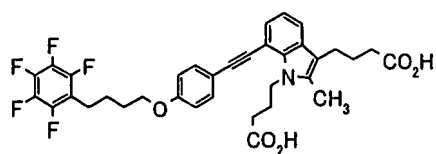
TLC: R_f 0.52 (己烷: 乙酸乙酯 = 3:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19-1.26, 1.71-2.00, 2.05-2.10, 2.25-2.40, 2.68-2.85, 3.99-4.18, 4.62, 6.87, 7.01, 7.31, 7.42-7.52。

實施例 9

4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸 (化合物 II)

【化 15】



於在實施例 8 所製造之化合物 (150mg) 的二甲氧基乙烷 (2.0mL) 及乙醇 (2.0mL) 溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (1.0mL)，在室溫進行 4 小時攪拌。冰冷下於反應液加入冰冷 2N 鹽酸 (1.0mL)，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨，以硫酸鎂乾燥後進行減壓濃縮。將所得之殘渣以二異丙基醚-己烷 (9:1) 洗淨，經減壓下乾燥後得到具有以下物性值之標題化合物 (120mg)。

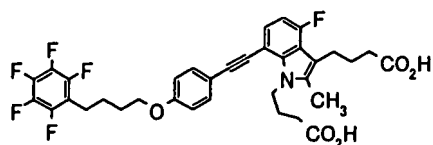
TLC: Rf 0.40 (二氯甲烷: 甲醇 = 9:1) ;

¹H-NMR (DMSO-D₆) : δ 1.63-1.82, 1.87-2.02, 2.14-2.24, 2.33, 2.67, 2.76, 4.03, 4.54, 6.94-7.03, 7.22, 7.44-7.54, 12.08。

實施例 10

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸

【化 16】



取代 (2-溴苯基) 聯胺鹽酸鹽，使用 (2-溴-5-氟苯基) 聯胺 (藉由以下製造方法所製造；將 2-溴-5-氟苯胺 (20g) 在冰冷下注入 5N 鹽酸 (200mL) 並進行 20 分鐘攪拌後，慢慢加入亞硝酸鈉 (8.0g) 的水 (20mL) 溶液並進行 40 分鐘攪拌。將該反應液及 5N 氫氧化鈉水溶液 (150mL)

在冰冷下保持 pH6 以上之狀況下加入於亞硫酸鈉 (33g) 及磷酸二氫鈉 (1.7g) 的水溶液 (200mL) 後，在 75℃ 進行 1 小時攪拌。將該反應液冷卻至室溫後過濾，將濾液進行減壓濃縮。將所得之殘渣注入於 60℃ 之濃鹽酸並進行 2 小時攪拌後，於室溫進行一夜攪拌。將該反應液在冰冷下以 12N 氫氧化鈉水溶液中中和。過濾析出之固體並以水洗淨後溶解於乙酸乙酯。將有機層以硫酸鎂乾燥並藉由減壓濃縮後得到聯胺化合物) ，進行與實施例 1 → 實施例 2 → 實施例 3 → 實施例 4 → 實施例 8 → 實施例 9 之同樣操作，得到具有以下物性值之標題化合物。

TLC : Rf 0.43 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : δ 1.64-1.84, 1.88-2.02, 2.14-2.23, 2.33, 2.68-2.82, 4.02, 4.49-4.59, 6.76, 6.97, 7.19, 7.47, 12.08。

實施例 10 (1) ~ (2)

取代 (2-溴苯基) 聯胺鹽酸鹽，使用上述 (2-溴-5-氟苯基) 聯胺，取代在實施例 7 所製造之化合物，使用相當之磺酸酯，進行與實施例 1 → 實施例 2 → 實施例 3 → 實施例 4 → 實施例 8 → 實施例 9 之同樣操作，得到具有以下物性值之標題化合物。

實施例 10 (1)

4,4'- [4-氟-7- ({ 4- [4- (3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯

基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 I)

TLC : Rf 0.58 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : δ 1.59-1.85, 1.87-2.05, 2.10-2.26, 2.32, 2.59-2.82, 4.05, 4.48-4.63, 6.76, 6.91-7.06, 7.08-7.16, 7.20, 7.48, 12.08。

實施例 10 (2)

4,4'- [4-氟 -2-甲基 -7- ({ 4- [4- (2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 III)

TLC : Rf 0.57 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : δ 1.61-1.83, 1.87-2.02, 2.13-2.23, 2.32, 2.64-2.79, 4.02, 4.49-4.61, 6.76, 6.97, 7.20, 7.38-7.58, 12.08。

實施例 11

4,4'- [4-氟 -7- ({ 4- [4- (3-氟 -2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 I) 的 B 型結晶

將在實施例 10 (1) 所製造之化合物 (500mg) 於 80°C 下溶解於甲苯 (300mL) 。將該溶液在 50°C 以下滴入正庚烷 (150mL) 。冷卻至 0°C 後將結晶過濾分離並使其減壓乾燥後得到標題結晶 (490mg) 。

將在下述條件所測定之該結晶的粉末X射線繞射光譜表示於圖1，將差示掃描熱量測定（DSC）的圖表示於圖2。

（1）粉末X射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs製D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

該結晶具有使用Cu-K α 線所得之粉末X射線繞射光譜中的以下表1所示繞射角（ 2θ ）及相對強度數據之特徵。

（表1）

繞射角（ 2θ ）	相對強度
5.34	100
10.99	4
11.58	7
12.49	5
14.25	24
15.76	12
16.43	34
19.03	9
19.56	7
21.03	16
21.54	9
23.16	9
24.18	8

（2）差示掃描熱量測定（DSC）

裝置：METTLER TLEDO製DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：1.14mg、試料容器：鋁鍋40 μ L、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5 $^{\circ}$ C/min（25~300 $^{\circ}$ C）。

化合物I的B型結晶在127 $^{\circ}$ C顯示第一吸熱波峰，繼續在146 $^{\circ}$ C顯示第二吸熱波峰，接著在157 $^{\circ}$ C顯示第三吸熱波

峰。在 127°C 之波峰對應 B 型結晶之熔解。在 146°C 及 157°C 之波峰各對應 A 型結晶及 C 型結晶之熔解。

實施例 12

4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(化合物 I) 的 C 型結晶

於在實施例 10 (1) 所製造之化合物 (30mg) 中加入丙酮 (0.3mL) 及水 (0.3mL) 的混合溶劑。昇溫至 70°C, 在 70°C 進行 15 小時攪拌。繼續降溫至 25°C, 在 25 °C 進行 3 小時攪拌。將結晶過濾分離並經減壓乾燥後得到標題結晶 (29mg)。

將在下述條件所測定之該結晶的粉末 X 射線繞射光譜表示於圖 3, 將差示掃描熱量測定 (DSC) 的圖表示於圖 4。

(1) 粉末 X 射線繞射光譜

裝置: BRUKER axs 製 D8 DISCOVER with GADDS, 目標: Cu, 電壓: 40kV, 電流: 40mA。

該結晶具有使用 Cu-K α 線所得之粉末 X 射線繞射光譜中的以下表 2 所示繞射角 (2θ) 及相對強度數據之特徵。

(表 2)

繞射角 (2θ)	相對強度
6.41	6
7.29	18
9.22	6
10.03	14
10.24	24
12.15	24
12.59	15
13.36	62
13.88	11
14.15	13
14.44	11
16.60	14
17.33	10
17.95	24
18.44	26
18.86	19
19.27	10
20.23	21
21.10	100
21.85	27
22.26	18
23.11	15
23.63	13
24.38	43

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置：METTLER TLEDO製 DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：7.67mg、試料容器：鋁鍋 40μL、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5°C/min (25~300°C)。

化合物 I 的 C 型結晶顯示對應在 157°C 之 C 型結晶的熔解之吸熱波峰。

實施例 13

4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯

基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 I) 的 C 型結晶

實施例 12 所示 4,4'- [4-氟 -7- ({ 4- [4- (3-氟 -2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸的 C 型結晶亦可藉由以下方法製造。

將在實施例 10 (1) 所製造之化合物 (10g) 在室溫中加入於丙酮 (80mL) 及水 (8mL) 的混合溶劑。加入水 (30mL) 並加入種晶 10mg。繼續加入水 (12mL)，在 55℃ 進行 2 小時 30 分鐘攪拌後，冷卻至室溫。在室溫進行 30 分鐘攪拌後，將結晶過濾分離並減壓乾燥後得到標題結晶 (9.68g)。

實施例 14

4,4'- [2-甲基 -7- ({ 4- [4- (五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 II) 的 B 型結晶

將在實施例 9 所製造之化合物 (93.8g) 在 72℃ 下溶解於乙醇 (1.23L) 及水 (308mL) 的混合溶劑。進行熱過濾後以乙醇 (27mL) 及水 (68mL) 的混合溶劑沖洗後冷卻。冷卻至內溫 22℃ 後過濾分離結晶，並經減壓乾燥後得到標題結晶 (91.2g)。

將在下述條件下所測定之該結晶的粉末 X 射線繞射光譜表示於圖 5，將差示掃描熱量測定 (DSC) 的圖表示於圖 6。

(1) 粉末 X 射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs 製 D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

該結晶具有使用 Cu-K α 線所得之粉末 X 射線繞射光譜中的以下表 3 所示繞射角 (2θ) 及相對強度數據之特徵。

(表3)

繞射角 (2θ)	相對強度
5.12	100
8.94	6
9.22	9
10.16	9
10.51	15
12.07	25
13.07	82
13.62	19
14.37	13
14.90	49
15.35	10
16.05	12
16.92	56
17.52	7
17.86	8
18.61	10
19.58	10
19.92	31
20.42	38
21.19	40
21.71	20
22.03	27
22.39	18
23.74	10
24.24	76

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置：METTLER TLEDO 製 DSC822e 差示掃描熱量分

析裝置、試料量：3.27mg、試料容器：鋁鍋40 μ L、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5 $^{\circ}$ C/min（25~300 $^{\circ}$ C）。

化合物II的B型結晶顯示對應在146 $^{\circ}$ C之B型結晶的熔解之吸熱波峰。

實施例15

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-（{4-[4-（2,3,4,6-四氟苯基）丁氧基]苯基}乙炔基）-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸（化合物III）的B型結晶

將在實施例10（2）所製造之化合物（50mg）在80 $^{\circ}$ C下溶解於2-丙醇（0.8mL）及水（0.2mL）的混合溶劑。冷卻至0 $^{\circ}$ C後過濾分離結晶，並經減壓乾燥後得到標題結晶（24mg）。

將在下述條件所測定之該結晶的粉末X射線繞射光譜表示於圖7，將差示掃描熱量測定（DSC）的圖表示於圖8。

（1）粉末X射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs製D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

該結晶具有使用Cu-K α 線所得之粉末X射線繞射光譜中的以下表4所示繞射角（2 θ ）及相對強度數據之特徵。

(表4)

繞射角 (2 θ)	相對強度
5.26	20
5.99	14
8.12	61
9.37	23
10.20	26
12.13	19
13.61	100
14.23	27
15.17	65
15.92	74
16.55	29
18.03	19
18.65	19
19.20	25
20.28	42
22.18	70
22.50	56
23.35	48
23.92	51
24.55	62

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置：METTLER TLEDO製 DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：1.10mg、試料容器：鋁鍋40 μ L、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5 $^{\circ}$ C/min (25~300 $^{\circ}$ C)。

化合物 III 的 B 型結晶在 144 $^{\circ}$ C 顯示第一吸熱波峰，繼續在 164 $^{\circ}$ C 顯示第二吸熱波峰。在 144 $^{\circ}$ C 之波峰對應 B 型結晶之熔解。164 $^{\circ}$ C 中之波峰對應 A 型結晶之熔解。

實施例 16

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基 } 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸 (化

物 III) 的 C 型結晶

將在實施例 10 (2) 所製造之化合物 (500mg) 於 65°C 下溶解於乙醇 (15mL)，將該溶液在內溫 25°C 以下滴入水 (7.5mL) 中。將結晶過濾分離並經減壓乾燥後得到標題結晶 (475mg)。

將在下述條件所測定之該結晶的粉末 X 射線繞射光譜表示於圖 9，將差示掃描熱量測定 (DSC) 的圖表示於圖 10。

(1) 粉末 X 射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs 製 D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

該結晶具有使用 Cu-K α 線所得之粉末 X 射線繞射光譜中的以下表 5 所示繞射角 (2 θ) 及相對強度的數據之特徵。

(表 5)

繞射角 (2θ)	相對強度
5.25	28
8.12	7
8.92	6
10.45	27
11.19	7
12.16	28
13.12	90
13.51	14
14.54	14
15.08	61
15.65	14
16.25	18
17.07	54
17.80	11
18.61	12
19.59	20
20.21	36
20.75	16
21.44	67
22.23	29
22.53	24
23.29	10
24.41	100

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置：METTLER TLEDO製 DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：3.28mg、試料容器：鋁鍋 40 μ L、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5 $^{\circ}$ C/min (25~300 $^{\circ}$ C)。

化合物 III 的 C 型結晶在 152 $^{\circ}$ C 顯示對應 C 型結晶之熔解的吸熱波峰。

比較例 1

4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯

基 } 乙炔基) -2-甲基 -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 I) 的 A 型結晶

將在實施例 10 (1) 所製造之化合物 (30mg) 在 60°C 下溶解於第三丁基甲基醚 (2.4mL) , 冷卻至室溫。將結晶過濾分離, 經減壓乾燥後得到標題化合物 (24mg) 。

將下述條件所測定之該結晶的粉末 X 射線繞射光譜表示於圖 11, 將差示掃描熱量測定 (DSC) 的圖表示於圖 12 。

(1) 粉末 X 射線繞射光譜

裝置 : BRUKER axs 製 D8 DISCOVER with GADDS、目標 : Cu、電壓 : 40kV、電流 : 40mA。

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置 : METTLER TLEDO 製 DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量 : 3.30mg、試料容器 : 鋁鍋 40 μ L、氮氣流量 : 40ml/min、昇溫速度 : 5°C/min (25 ~ 300°C) 。

化合物 I 的 A 型結晶在 146°C 顯示對應 A 型結晶之溶解的吸熱波峰。

比較例 2

4,4'- [2-甲基 -7- ({ 4- [4- (五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基 } 二丁酸 (化合物 II) 的 A 型結晶

將在實施例 9 所製造之化合物 (50mg) 在 50℃ 下溶解於第三丁基甲基醚 (1.5mL) 。於該溶液中室溫下加入正庚烷 (0.75mL) 後放置 30 分鐘。將結晶過濾分離，經減壓乾燥後得到標題化合物 (39mg) 。

將下述條件所測定之該結晶的粉末 X 射線繞射光譜表示於圖 13，將差示掃描熱量測定 (DSC) 的圖表示於圖 14。

(1) 粉末 X 射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs 製 D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

(2) 差示掃描熱量測定 (DSC)

裝置：METTLER TLEDO 製 DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：1.37mg、試料容器：鋁鍋 40 μ L、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5℃/min (25~300℃) 。

化合物 II 的 A 型結晶在 143℃ 顯示對於 A 型結晶的溶解之吸熱波峰。

比較例 3

4,4'- [4-氟 -2-甲基 -7- ({ 4- [4- (2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶 -1,3-二基] 二丁酸 (化合物 III) 的 A 型結晶

將在實施例 10 (2) 所製造之化合物 (50mg) 在 70℃

溶解於乙酸乙酯（1.4mL）中，於該溶液中室溫下加入正庚烷（0.68mL）後，冷卻至0℃。將結晶過濾分離，經減壓乾燥後得到標題化合物（39mg）。

將下述條件所測定之該結晶的粉末X射線繞射光譜表示於圖15，將差示掃描熱量測定（DSC）的圖表示於圖16。

（1）粉末X射線繞射光譜

裝置：BRUKER axs製D8 DISCOVER with GADDS、目標：Cu、電壓：40kV、電流：40mA。

（2）差示掃描熱量測定（DSC）

裝置：METTLER TLEDO製DSC822e 差示掃描熱量分析裝置、試料量：4.70mg、試料容器：鋁鍋40μL、氮氣流量：40ml/min、昇溫速度：5℃/min（25～300℃）。

化合物III的A型結晶在164℃顯示對應A型結晶的熔解之吸熱波峰。

本發明的結晶形之效果可藉由以下實驗得到證明。以下記載實驗方法但並不限定於此。

生物學實施例1：藉由LTD₄之對細胞內鈣上昇的作用

將人類cysLT₁受體之表現細胞（CHO）播種於96孔盤中使每1孔為0.4×10⁵個，使用F-12培養基，於37℃且5%CO₂下進行24小時培養。細胞在含有7.5μM Fura2-AM、

20mM HEPES (2- [4- (2-羥基乙基) -1-哌嗪基] 乙磺酸) 及 2.5mM Probenecid的培養基中，進行37°C之約60分鐘的恆溫培養。浸入 Fura2-AM的細胞以檢測緩衝液 (含有 20mM HEPES 之漢克斯緩衝液) 進行一次洗淨，以 FDSS2000 (Hamamatsu Photonics) 進行藉由 LTD₄的細胞內鈣流入之測定。本發明的結晶形於 LTD₄刺激30分前進行處理，將以 100nM的 LTD₄所誘發之反應以 150秒經時性地進行測定。本發明的結晶形的受體拮抗作用以到達 LTD₄刺激 150秒後的最大值螢光強度做評估，算出對於各化合物之 50% 阻礙濃度 (IC₅₀) 。

該結果為化合物 I 的 C 型結晶 (在實施例 12 所製造之化合物) 、化合物 II 的 B 型結晶 (在實施例 14 所製造之化合物) 及化合物 III 的 C 型結晶 (在實施例 16 所製造之化合物) 各顯示 1.8、1.1、及 7.0nM 之 IC₅₀ 值。

生物學實施例 2：藉由 LTD₄ 之對於細胞內鈣上昇的作用

將人類 cysLT₂ 受體的表現細胞 (HEK293) 播種於 96 孔盤中使每孔為 1×10^5 個，使用 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)，於 37°C 且 5% CO₂ 下進行 24 小時培養。細胞在含有 7.5 μ M Fura2-AM、20mM HEPES (2- [4- (2-羥基乙基) -1-哌嗪基] 乙磺酸) 及 2.5mM probenecid 之培養基中進行 37°C 之約 60 分鐘的恆溫培養。浸入 Fura2-AM 的細胞以檢測緩衝液 (含有 20mM HEPES 之漢克斯緩衝液) 進行一次洗淨，以 FDSS2000 (Hamamatsu

Photomics) 進行藉由 LTD₄ 的細胞內鈣流入之測定。本發明的結晶形於 LTD₄ 刺激 30 分前進行處理，將以 100nM 的 LTD₄ 所誘發之反應以 150 秒經時性地進行測定。本發明的結晶形之受體拮抗活性以到達 LTD₄ 刺激 150 秒後之最大值螢光強度做評估，算出對於各化合物之 50% 阻礙濃度 (IC₅₀)。

該結果為化合物 I 的 C 型結晶 (在實施例 12 所製造之化合物)、化合物 II 的 B 型結晶 (在實施例 14 所製造之化合物) 及化合物 III 的 C 型結晶 (在實施例 16 所製造之化合物) 各顯示 44、2.8 及 15nM 之 IC₅₀ 值。

生物學實施例 3：藉由 LTD₄ 之對於豚鼠氣管收縮的作用

將豚鼠以 Pentobarbital Na (75mg/kg、i.p.) 麻醉，切開後於氣管插入聚乙烯細管。投與 LTD₄ 時於頸靜脈插入導管。插入氣管的套管單側上連接定量式人工呼吸裝置，以換氣量 5mL，換氣次數 70 次/分鐘進行人工呼吸。氣管收縮反應藉由將 LTD₄ 進行靜脈內投與而誘發，藉由 Konzett & Rossler 法測定氣管抵抗。氣管收縮反應的測定進行至 LTD₄ 誘發 10 分鐘後，完全封閉氣管後所得之最大通氣壓作為 100%，算出經時性氣管收縮率。且，本發明的結晶形於 LTD₄ 誘發 1、2、4、8、12、18、24、36 及 48 小時前進行經口投與。本實施例中，氣管收縮之抑制率超過 95% 者評估為完全被抑制者。LTD₄ 誘發 2 及 24 小時前經經口投與的結果表示於表 6 及 7。

其結果如表 6 所示，得知具有參鍵之乙炔基吡啶化合物的本發明結晶形於經口投與時可完全抑制豚鼠的氣管收縮。且不僅在 LTD₄ 誘發 2 小時前投與，對於 LTD₄ 誘發 24 小時前投與亦顯示完全抑制。表 6 中括弧內的數值表示投與量，表內數值表示抑制率（%）。

(表 6)

	實施例 1 2 (1 mg/kg)	實施例 1 4 (1 mg/kg)	實施例 1 6 (1 mg/kg)
誘發 2 小時前投與	99.5	98.5	99.6
誘發 24 小時前投與	98.7	99.2	98.1

即，具有參鍵之乙炔基吡啶化合物的本發明結晶形，其為於經口投與時其效果亦可長時間持續的化合物，顯示其可作為經口呼吸器疾病治療藥使用。

然而，前述專利文獻 3 的比較例 2、1、3 所記載之 4,4'-{ 4-氟-7-[(E)-2-{ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基} 乙烯]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸（以下簡稱為比較例 4）、4,4'-{ 2-甲基-7-[(E)-2-{ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基} 乙烯]-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸（以下簡稱為比較例 5）、4,4'-{ 4-氟-2-甲基-7-[(E)-2-{ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基} 乙烯]-1H-吡啶-1,3-二基} 二丁酸（以下簡稱為比較例 6）各為表 6 所示化合物的參鍵部分為雙鍵之乙烯吡啶化合物。測定將比較例 4~6 以與表 6 所示化合物之同量進行投與時的氣管收縮抑制率，如表 7 所示若為 LTD₄ 誘發 2 小時前投與可完全抑制，但對於 LTD₄ 誘發 24 小時前投與無法完全抑制。表 7 中括弧內的數值表示投與量，表內數值表示抑制

率（%）。

(表 7)

	比較例 4	比較例 5	比較例 6
	(1 mg/kg)	(1 mg/kg)	(1 mg/kg)
誘發2小時前投與	97.5	98.6	53.2
誘發24小時前投與	43.2	74.1	16.1

熱力學穩定性試驗

將化合物 I、化合物 II 及化合物 III 的各結晶形之熱力學的穩定性藉由差示掃描熱量測定 (DSC) 進行分析。其結果顯示本發明的結晶形係為具有優良的熱力學穩定性的結晶形。

例如化合物 I 的 A 型結晶 (比較例 1)、B 型結晶 (實施例 11) 及 C 型結晶 (實施例 12) 的 DSC 之各具體數據如圖 12、圖 2 及圖 4 所示。化合物 I 的 A 型結晶、B 型結晶及 C 型結晶之吸熱波峰各為 146°C、127°C 及 157°C，C 型結晶的熔點最高。又，化合物 I 的 A 型結晶、B 型結晶及 C 型結晶的熔解焓各為 96.3 J/g、57.2 J/g 及 105.6 J/g，C 型結晶的熔解焓最高。由這些結果可確認在化合物 I 中，C 型結晶為最具熱力學穩定之結晶形。對於化合物 II 中之 B 型結晶及化合物 III 中之 C 型結晶亦顯示熱力學穩定之結晶形。

光穩定性試驗

稱量出化合物 I、化合物 II 及化合物 III 各結晶形約 5 mg 並密封後，在 25°C ± 2°C 的條件下，藉由 D65 燈在總照度為 120 萬 lx·h 以上、及總近紫外放射能為 200 W·h/m² 以上中保存

該結果得知本發明的結晶形係為具有優良光穩定性之結晶形。

例如，將化合物 II 的 A 型結晶與 B 型結晶的外觀以目視確認後，對於保存前的顏色，保存後變為黃色之變色程度以 A 型結晶較大。即，對於化合物 II，確認 B 型結晶於光中其為具有較穩定之結晶形。對於化合物 I 中之 C 型結晶及化合物 III 中之 C 型結晶亦確認到其為光中具有穩定結晶形。

[製劑例]

使用於本發明的實施例的製劑例如以下所示。

製劑例 1

將以下的各成分依據常法進行混合後打錠，得到一錠中含有 10mg 的活性成分之錠劑 1 萬錠。

- 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸 (100g) 的 B 晶；

- 羧基甲基纖維素鈣 (崩壞劑) (20g) ；
- 硬脂酸鎂 (潤滑劑) (10g) ；
- 微結晶纖維素 (870g) 。

製劑例 2

將以下的各成分依據常法混合後，以除塵過濾器過濾

，每 5ml 填充於安培管中，在高壓高溫釜進行加熱滅菌後得到 1 安培管中含有 20mg 之活性成分的安培管 1 萬管。

• 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸 (200g) 的 B 晶；

• 甘露醇 (2kg) ；

• 蒸餾水 (50L) 。

產業上可利用性

本發明所示化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶及化合物 III 的 C 型結晶具有強力 cysLT₁/cysLT₂ 受體拮抗作用之同時亦為具有優良藥效持續性的化合物，故在經口投與中，其可作為效果可長時間持續的氣喘治療藥等時非常有用。

又，本發明所示化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶及化合物 III 的 C 型結晶因在熱力學上為穩定，故製造上可穩定供給，又因具有優良的光穩定性及濕度穩定性，使得保存穩定性亦優良，故作為醫藥品的原藥時非常有用。

【圖式簡單說明】

[圖 1] 表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 B 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 2]表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 B 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 3]表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 C 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 4]表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 C 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 5]表示 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 B 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 6]表示 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 B 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 7]表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 B 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 8]表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 B 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 9]表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基) 丁氧基] 苯基 } 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的 C 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 10] 表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 C 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 11] 表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 12] 表示 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 13] 表示 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 14] 表示 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

[圖 15] 表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之粉末 X 射線繞射光譜圖。

[圖 16] 表示 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的 A 型結晶之差示掃描熱量測定 (DSC) 圖。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100121430

C07D 207/18 (2006.01)

※申請日：100年06月20日

※IPC分類：

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸、4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸及4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的新穎結晶形

二、中文發明摘要：

本發明係關於提供一種化合物 I 的 C 型結晶、化合物 II 的 B 型結晶及化合物 III 的 C 型結晶。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其為在粉末 X 射線繞射光譜中，至少於約 7.29、10.24、12.15、17.95 及 18.44 度 2θ 上具有波峰。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其中在粉末 X 射線繞射光譜中，於約 6.41、7.29、9.22、10.03、10.24、12.15、12.59、13.36、13.88、14.15、14.44、16.60、17.33、17.95、18.44、18.86、19.27、20.23、21.10、21.85、22.26、23.11、23.63 及 24.38 度 2θ 上具有波峰者。

3. 如申請專利範圍第 2 項之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其係將圖 3 所示粉末 X 射線繞射光譜圖作為特徵者。

4. 一種 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其為於差示掃描熱量測定中，在約 157°C 具有吸熱波峰。

5. 如申請專利範圍第 4 項之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其係將圖 4 所示差示掃描熱量測定圖作為特徵者。

6. 一種 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶，其為在粉末 X 射線繞射光譜中，至少於約 5.12、10.16、10.51、14.90 及 20.42 度 2θ 上具有波峰。

7. 如申請專利範圍第 6 項之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶，其在粉末 X 射線繞射光譜中，於約 5.12、8.94、9.22、10.16、10.51、12.07、13.07、13.62、14.37、14.90、15.35、16.05、16.92、17.52、17.86、18.61、19.58、19.92、20.42、21.19、21.71、22.03、22.39、23.74 及 24.24 度 2θ 上具有波峰。

8. 如申請專利範圍第 7 項之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶，其係將圖 5 所示粉末 X 射線繞射光譜圖作為特徵者。

9. 一種 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶，其為於差示掃描熱量測定中，於約 146°C 具有吸熱波峰。

10. 如申請專利範圍第 9 項之 4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二丁酸的結晶，其係將圖 6 所示差示掃描熱量測定圖作為特徵者。

11. 一種 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基) -1H-吡啶-1,3-二基] 二

丁酸的結晶，其為在粉末 X 射線繞射光譜中，至少於約 5.25、12.16、15.08、17.07 及 21.44 度 2θ 上具有波峰。

12. 如申請專利範圍第 11 項之 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其中在粉末 X 射線繞射光譜中，於約 5.25、8.12、8.92、10.45、11.19、12.16、13.12、13.51、14.54、15.08、15.65、16.25、17.07、17.80、18.61、19.59、20.21、20.75、21.44、22.23、22.53、23.29 及 24.41 度 2θ 上具有波峰。

13. 如申請專利範圍第 12 項之 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其係將圖 9 所示粉末 X 射線繞射光譜圖作為特徵者。

14. 一種 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其為在差示掃描熱量測定中，在約 152°C 具有吸熱波峰。

15. 如申請專利範圍第 14 項之 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸的結晶，其係將圖 10 所示差示掃描熱量測定圖作為特徵者。

16. 一種醫藥組成物，其為含有作為有效成分之如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之 4,4'-[4-氟-7-({ 4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-2-甲

基-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶。

17. 一種醫藥組成物，其為含有作為有效成分之如申請專利範圍第6項至第10項中任一項之4,4'-[2-甲基-7-({ 4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶。

18. 一種醫藥組成物，其為含有作為有效成分之如申請專利範圍第11項至第15項中任一項之4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({ 4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基} 乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸的結晶。

圖 1

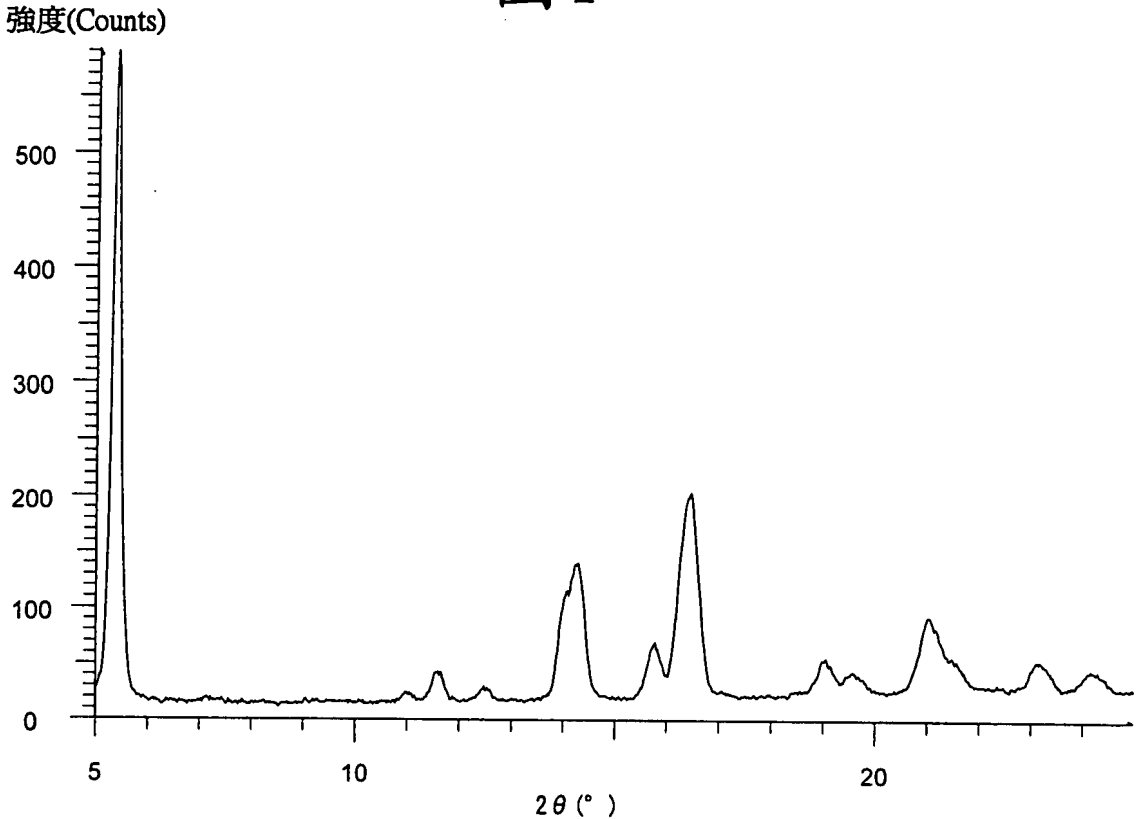


圖 2

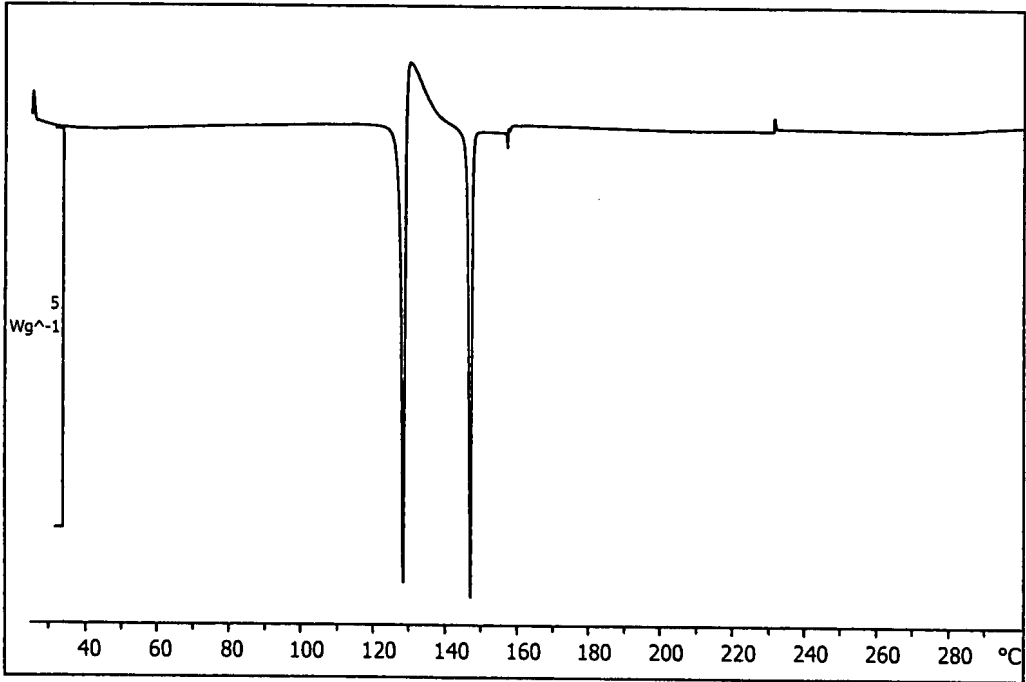


圖3

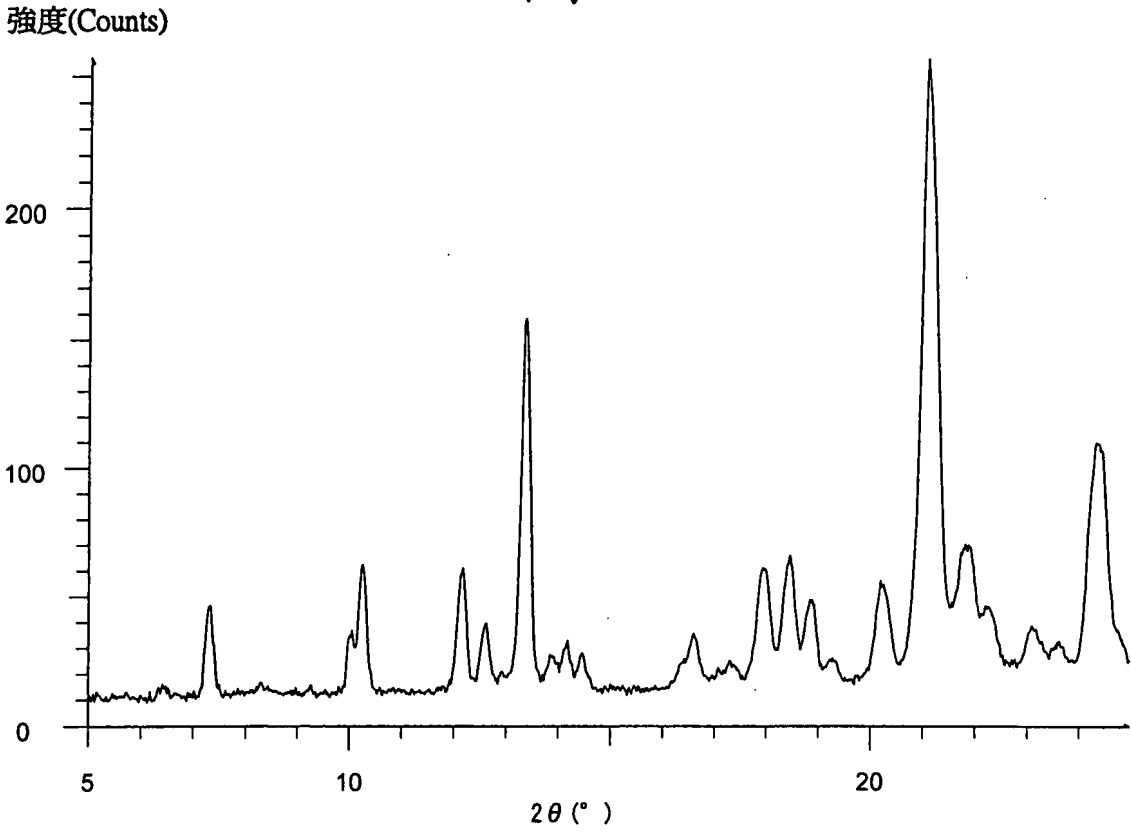


圖4

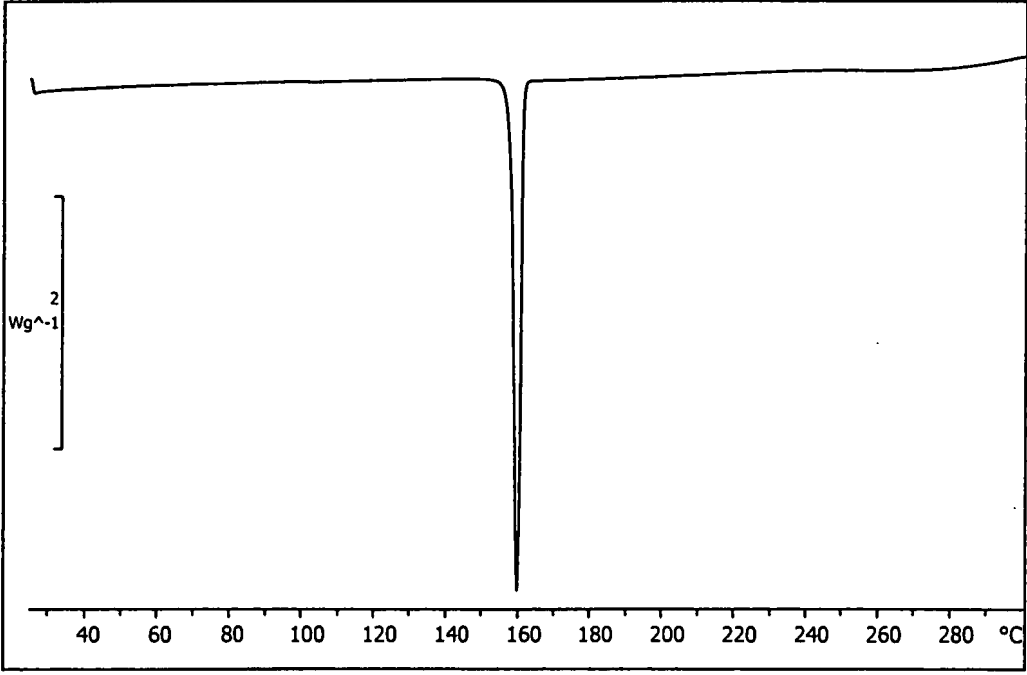


圖5

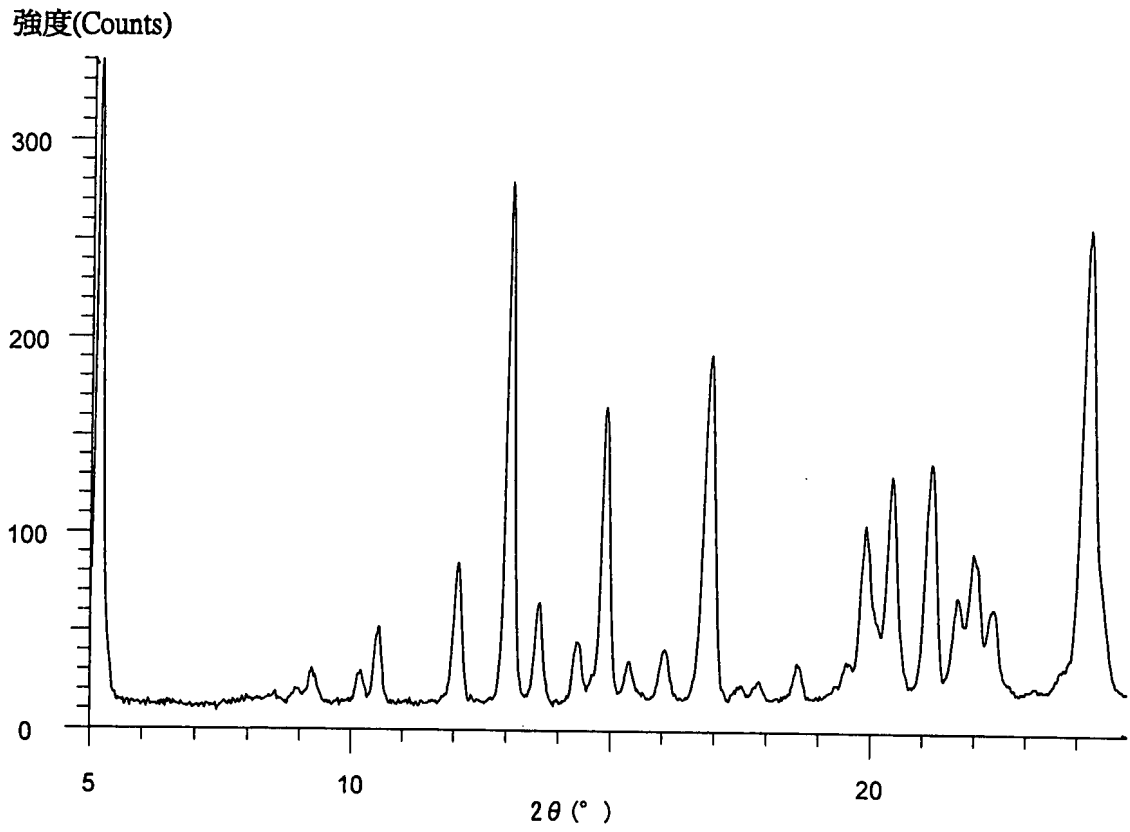


圖6

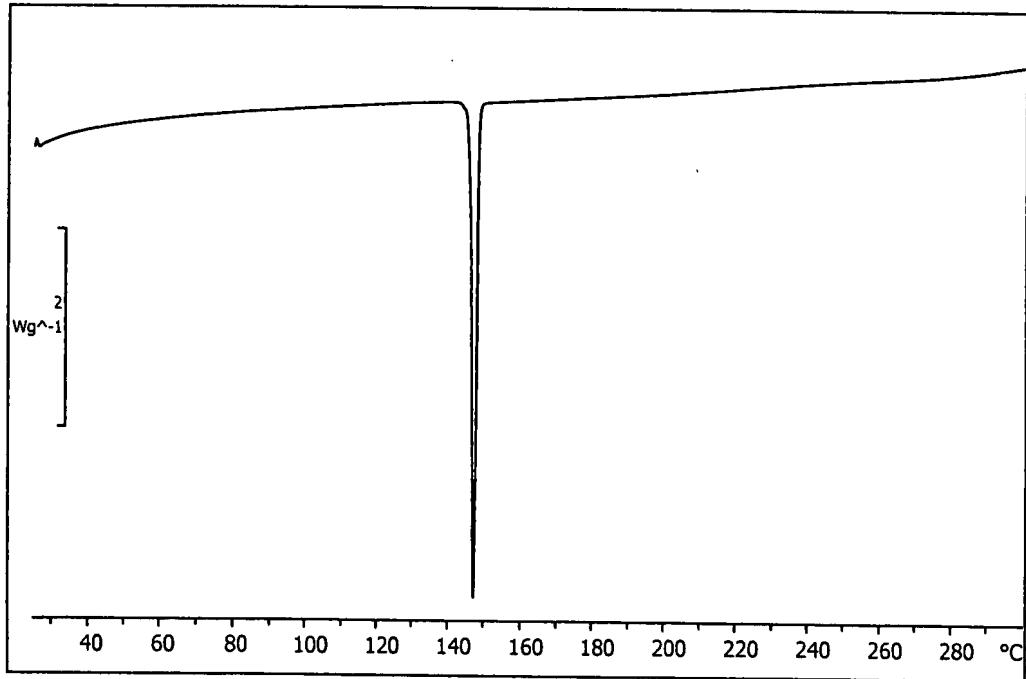


圖 7

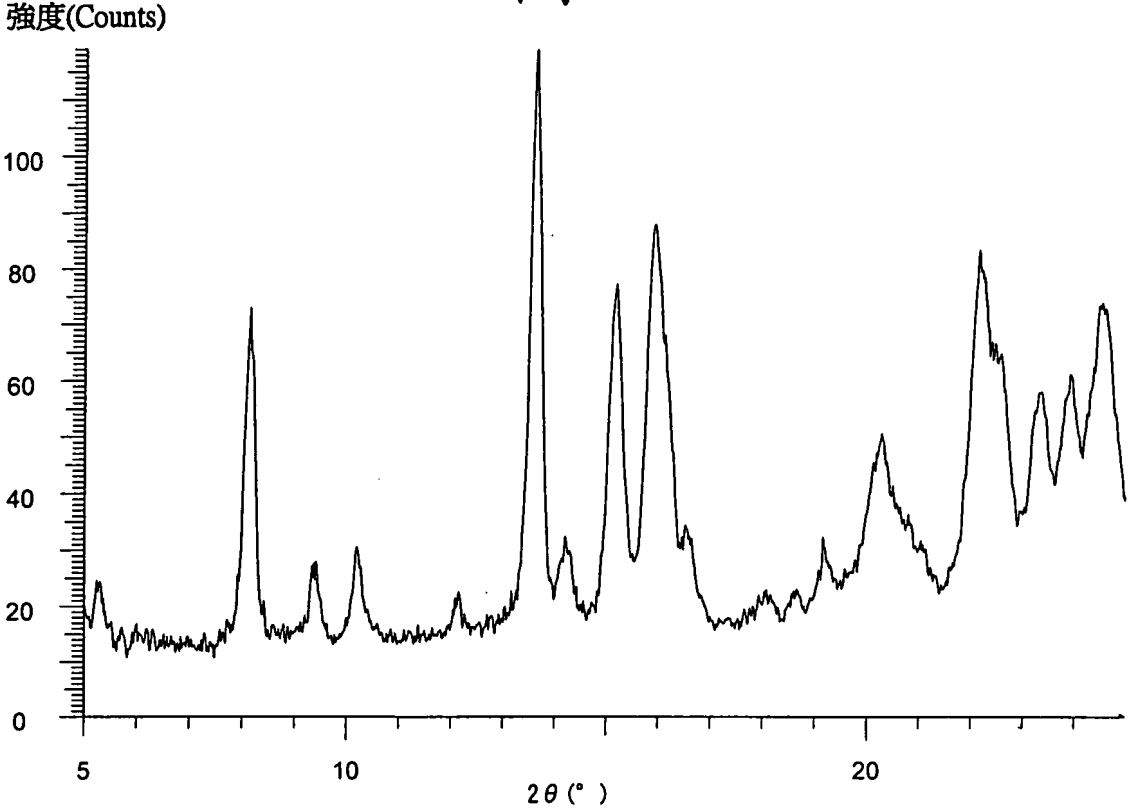


圖 8

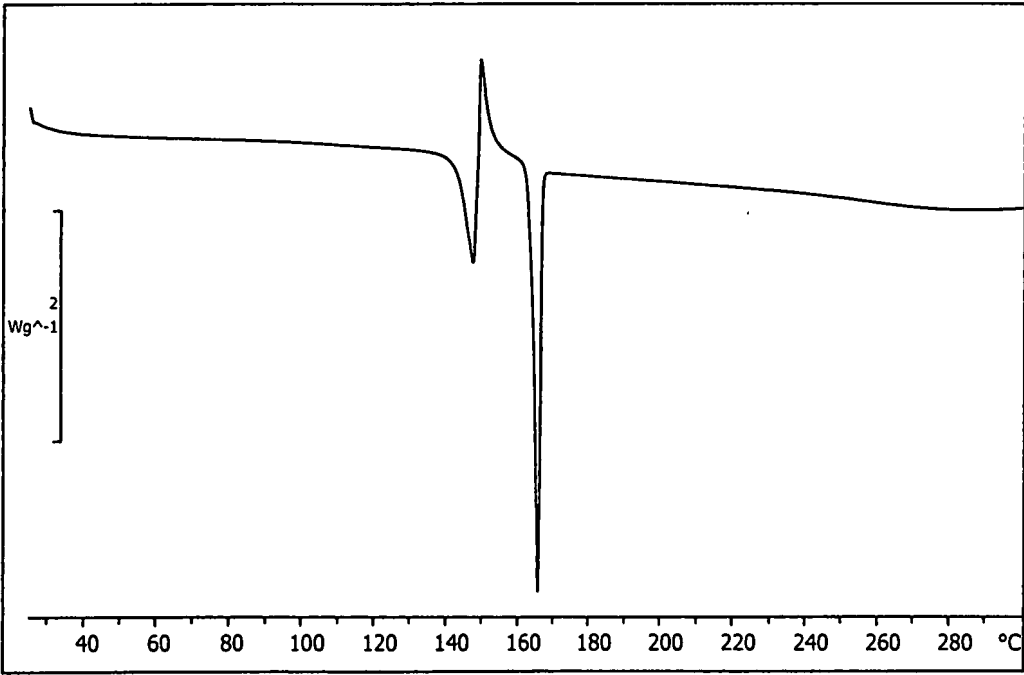


圖 9

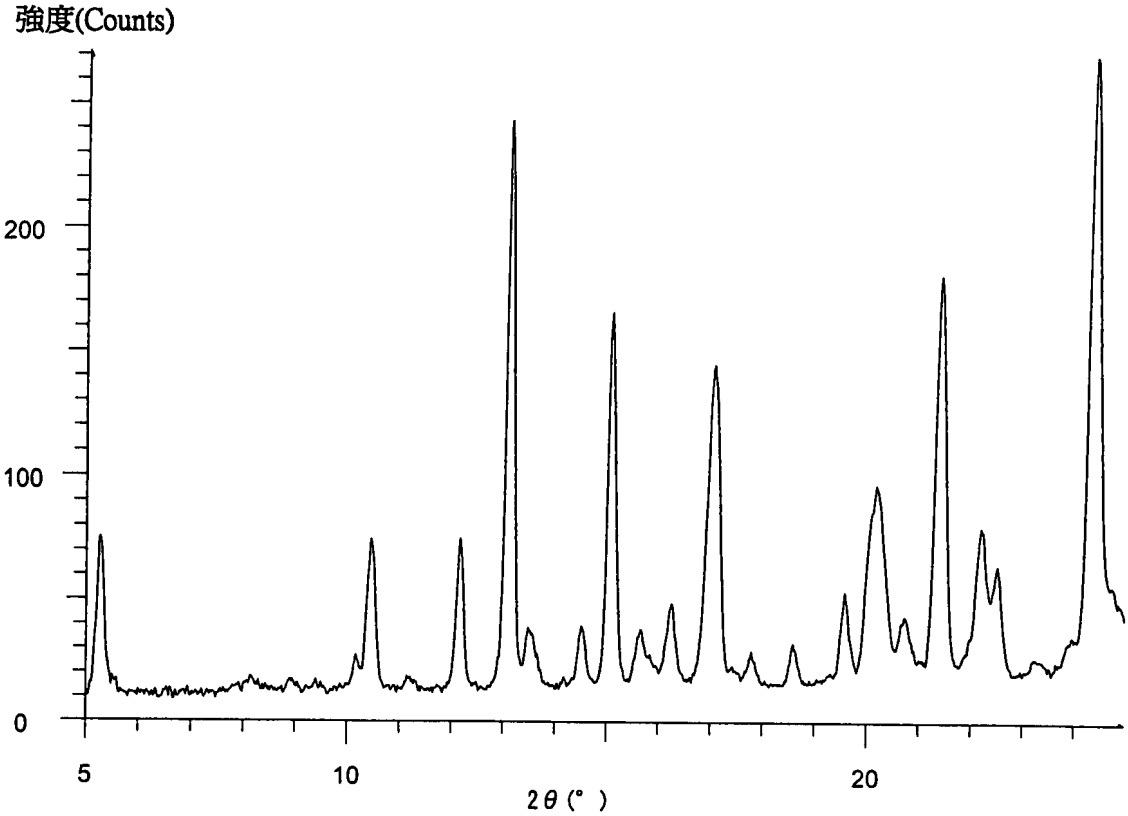


圖 10

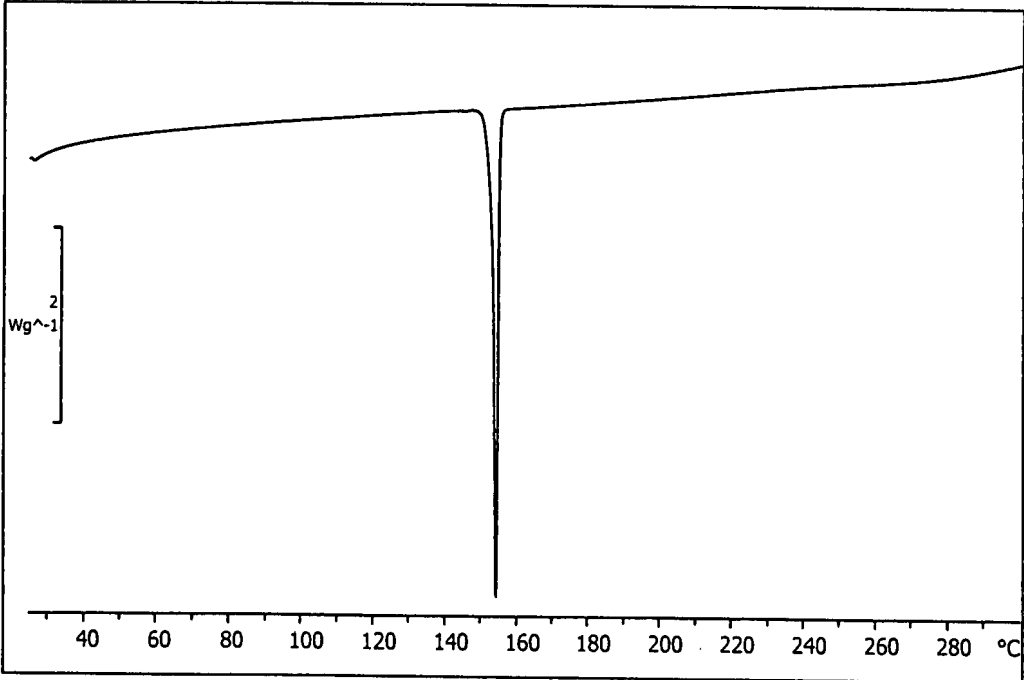


圖 11

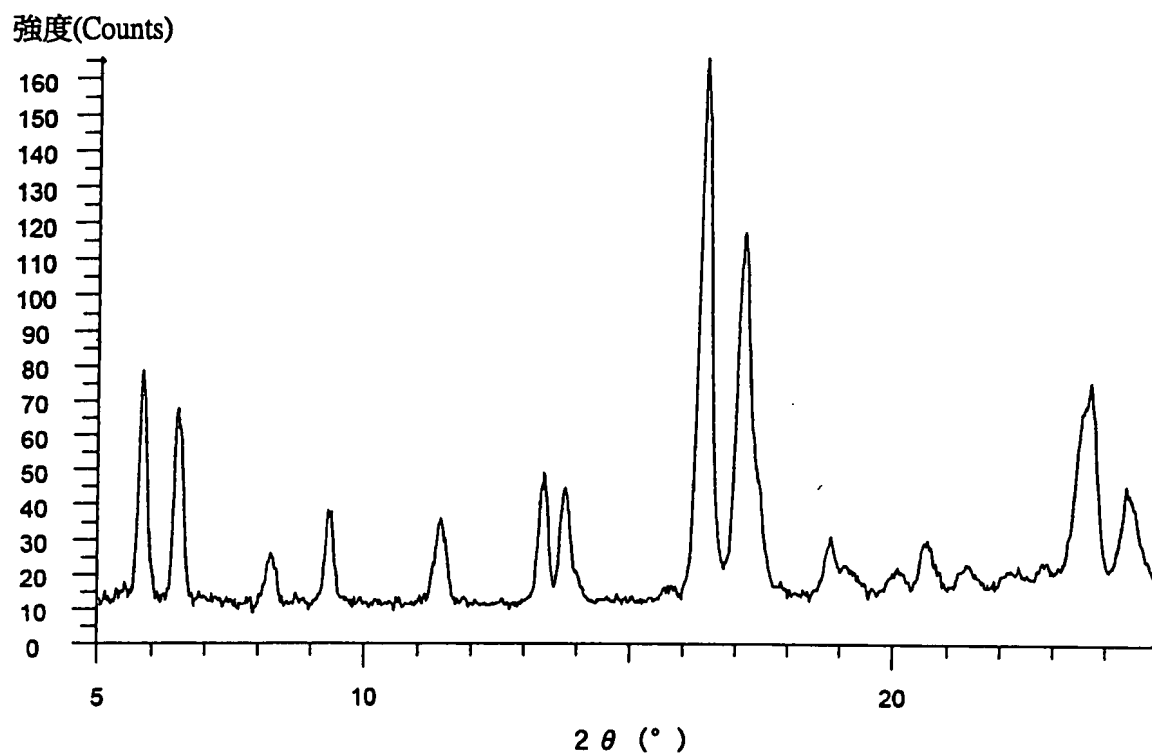


圖 12

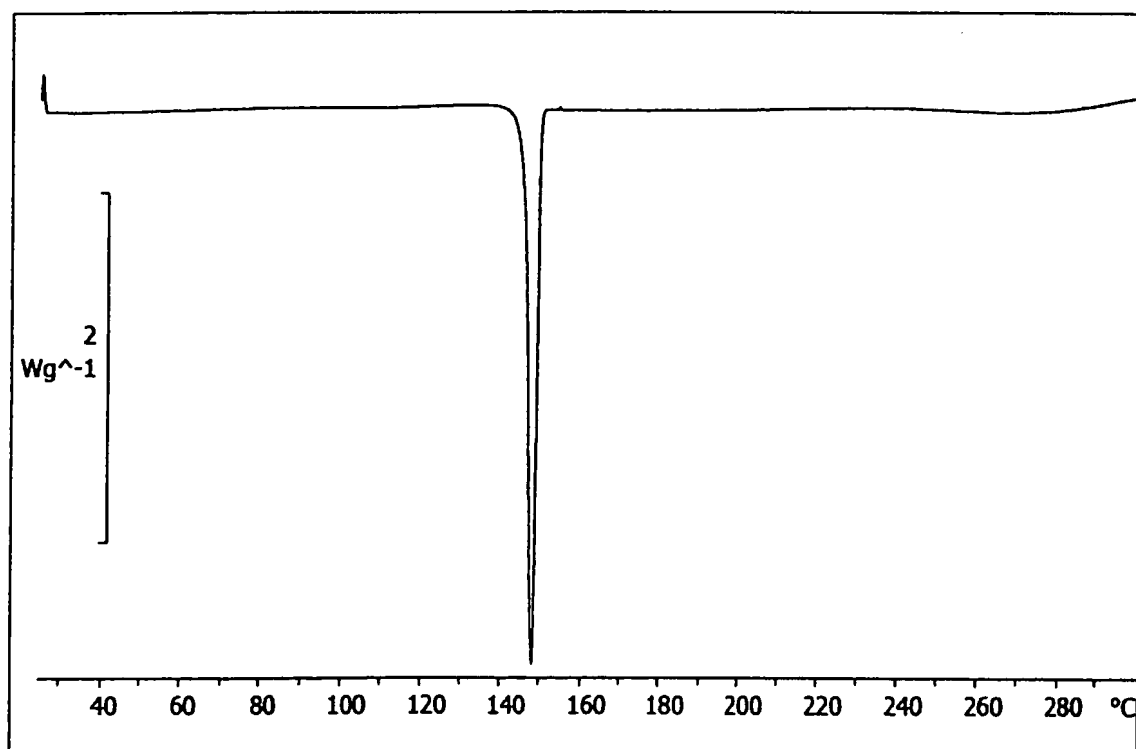


圖 13

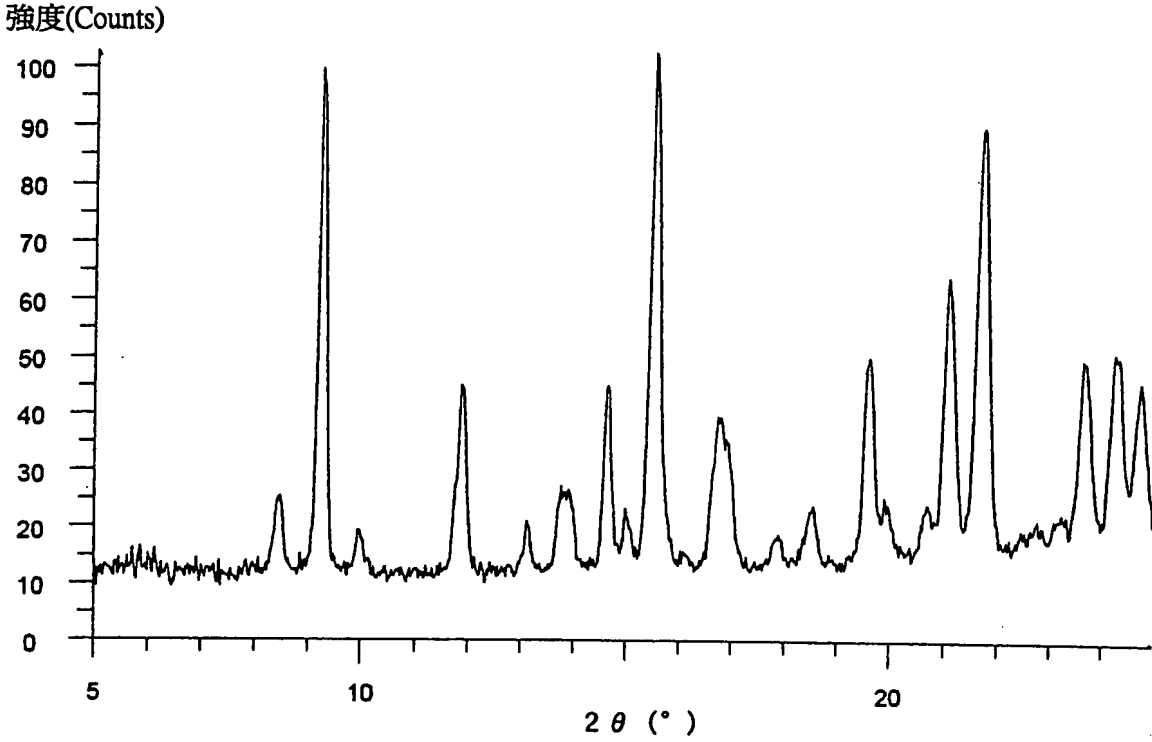


圖 14

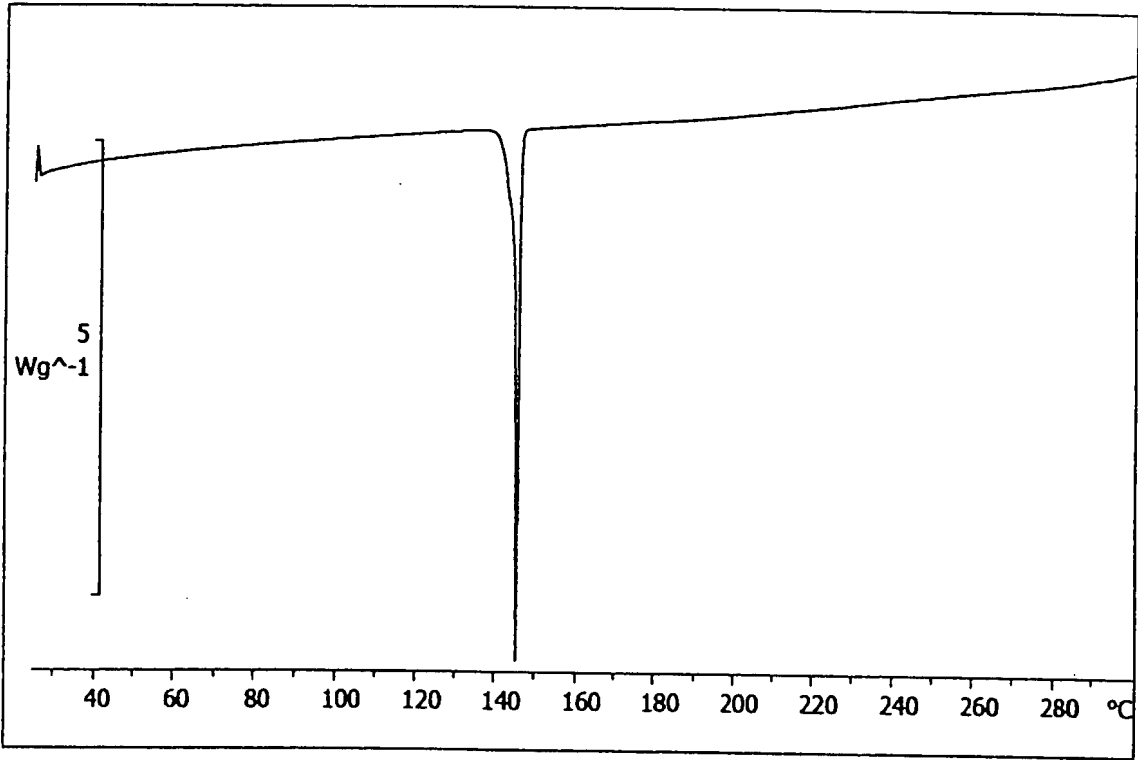


圖 15

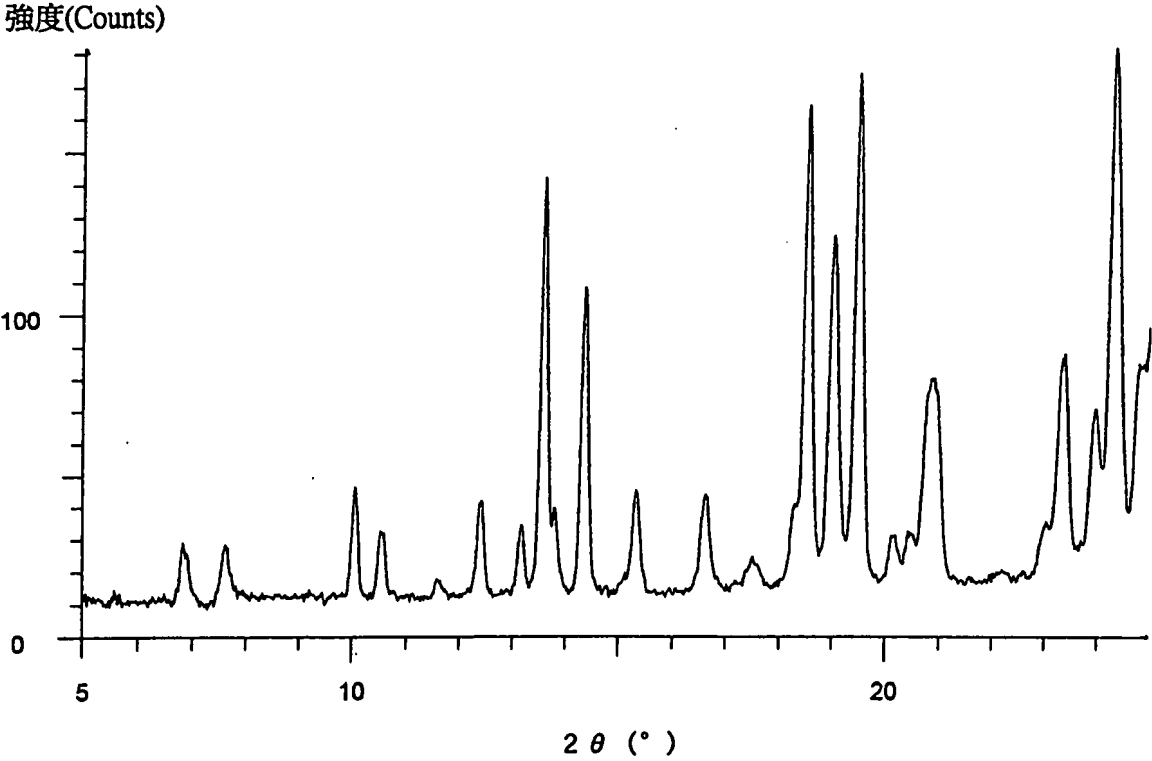
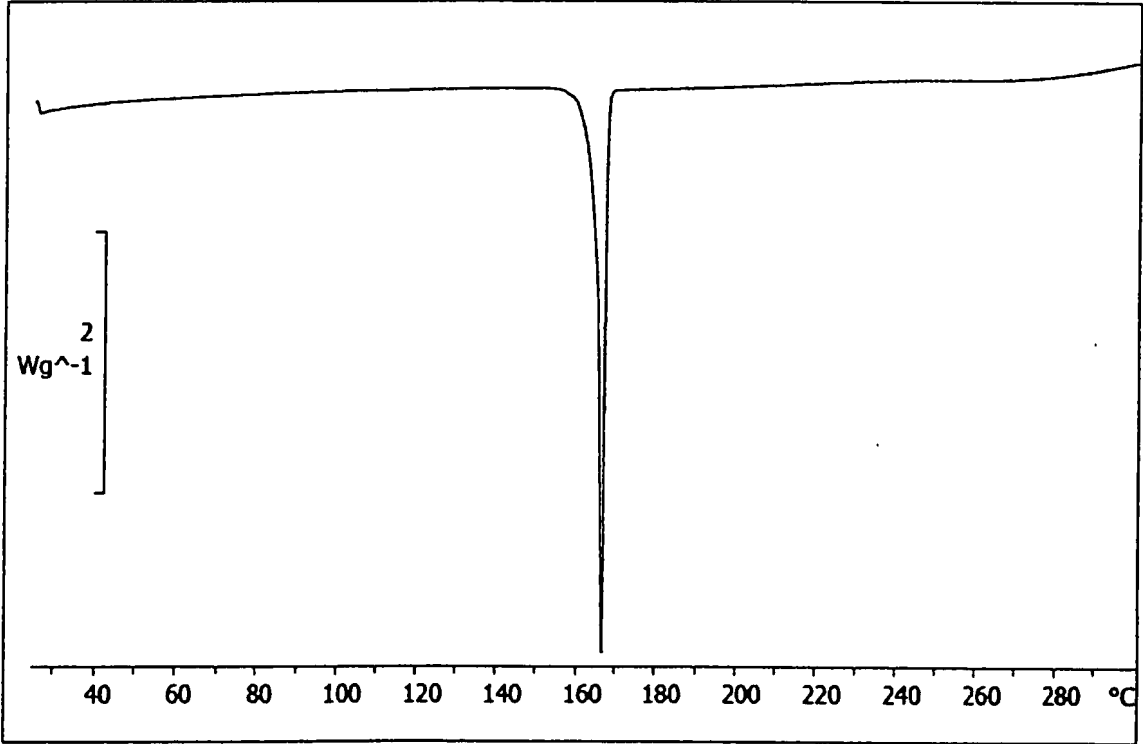


圖 16



四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無