

(22) Data de pedido: **2007.07.12**

(30) Prioridade(s): **2006.07.20 JP 2006197637**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.04.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.04.03**
072/2013

(73) Titular(es):

ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION
1-105 KANDA JINBOCHO CHIYODA-KU TOKYO
101-8101 JP

(72) Inventor(es):

YUICHI ARIMOTO JP
NAOYUKI ISHII JP
MOTOSHI SHODA JP

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **NOVO CRISTAL DE ÁCIDO FENILALCANÓICO SUBSTITUÍDO E PROCESSO DE PRODUÇÃO**

(57) Resumo:

[OBJECTIVO] NO CASO DE SE UTILIZAR ÁCIDO 3-[3-AMINO-4-(INDAN-2-ILOXI)-5-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL]PROPIÓNICO, 3-[4-(INDAN-2-ILOXI)-3-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-5-NITROFENIL]PROPIONATO DE METILO OU 3-[3-AMINO-4-(INDAN-2-ILOXI)-5-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL]PROPIONATO DE METILO COMO UM MEDICAMENTO, SÃO PROPORCIONADOS ASPECTOS MAIS PREFERIDOS OU MÉTODOS MELHORADOS. [MEIOS] SÃO PROPORCIONADOS CRISTAIS DE QUALQUER COMPOSTO DE ENTRE ÁCIDO 3-[3-AMINO-4-(INDAN-2-ILOXI)-5-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL]PROPIÓNICO, 3-[4-(INDAN-2-ILOXI)-3-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-5-NITROFENIL]PROPIONATO DE METILO E 3-[3-AMINO-4-(INDAN-2-ILOXI)-5-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)FENIL]PROPIONATO DE METILO, E OS SEUS MÉTODOS DE PRODUÇÃO.

RESUMO

"NOVO CRISTAL DE ÁCIDO FENILALCANÓICO SUBSTITUÍDO E PROCESSO DE PRODUÇÃO"

[Objectivo] No caso de se utilizar ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo ou 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo como um medicamento, são proporcionados aspectos mais preferidos ou métodos melhorados.

[Meios] São proporcionados cristais de qualquer composto de entre ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo e 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo, e os seus métodos de produção.

DESCRIÇÃO

"NOVO CRISTAL DE ÁCIDO FENILALCANÓICO SUBSTITUÍDO E PROCESSO DE PRODUÇÃO"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a novos cristais. Mais particularmente, a invenção refere-se a novos cristais do composto

ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico,

ou um método de produção dos cristais.

Técnica Anterior

Está descrito que o ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico tem um efeito de supressão da produção de prostaglandinas e um efeito de supressão da produção de leucotrienos e, assim, são divulgados a utilidade do composto na profilaxia e/ou tratamento de várias doenças inflamatórias provocadas por mediadores lipídicos, doenças auto-imunes, doenças alérgicas ou dor, e métodos de produção desse composto.

[Documento de Tipo Patente 1] WO 03/70686

Divulgação da Invenção

Problemas a Serem Resolvidos pela Invenção

É um objectivo da invenção proporcionar um aspecto preferido ou um método de melhoramento quando se utiliza o composto da presente invenção como um medicamento.

Meios para Resolver os Problemas

O composto 1 da presente invenção, ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico (daqui em diante, pode ser referido como "Composto 1 da invenção"), é obtido, de acordo com o método de produção conhecido descrito acima, adicionando uma solução aquosa 2 N de hidróxido de sódio a uma solução metanólica de 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo, agitando a solução da mistura a 60 °C durante 16 horas, concentrando a mistura reaccional sob pressão reduzida, acidificando a mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5% sob arrefecimento com gelo, extraíndo a mistura reaccional com acetato de etilo, lavando a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secando e, em seguida, destilando o solvente sob pressão reduzida. De acordo com este método de produção conhecido, o composto da invenção é obtido como uma matéria oleosa incolor a castanha. A requerente da presente invenção compreendeu que ao administrar o Composto 1 da invenção como um medicamento, eram necessárias novas melhorias para facilitar mais o manuseamento.

Deste modo, a requerente investigou intensamente e confirmou que o Composto 1 da invenção é cristalizado, realizando assim a presente invenção.

De acordo com a presente invenção, uma vez proporcionados cristais do Composto 1 da invenção, o manuseamento nos processos de formulação torna-se mais fácil, e é fácil tornar o teor de composto da invenção constante em cada preparação, aspectos esses que são extremamente preferidos. Além disso, os cristais dos compostos da invenção também permitem, considerando a remoção dos solventes e semelhantes, uma remoção mais fácil e completa de solventes e semelhantes em comparação com o caso da matéria oleosa. Os cristais também são apropriados para produção à escala industrial e é muito preferida.

Além disso, a requerente da presente invenção investigou os cristais supramencionados e, como uma consequência, determinou que o Composto 1 da invenção existe nas formas de cristais de tipo A e cristais de tipo B, os quais são novos e exibem as propriedades que serão descritas mais tarde, e que os cristais dos dois tipos exibem, respectivamente, propriedades preferidas. A requerente estabeleceu ainda um método para obter selectivamente esses cristais e, desse modo, realizou a presente invenção.

Além disso, de acordo com o método de produção conhecido descrito acima, o 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo (daqui em diante, pode ser referido como "Composto 2") é obtido adicionando uma solução aquosa de carbonato de sódio 2 M, tolueno e tetraquistrifenilfosfina paládio(0) a uma solução etanólica de 3-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitrofenil)propionato de metilo e ácido

1-metil-1H-indazole-5-bórico, agitando a solução da mistura a 80 °C durante 16 horas, adicionando subseqüentemente acetato de etilo à mistura reaccional, lavando a mistura reaccional sequencialmente com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secando a camada orgânica, em seguida destilando o solvente sob pressão reduzida, e purificando o resíduo por cromatografia em coluna flash. No que diz respeito a este método de produção conhecido, nada é mencionado sobre a forma dos compostos da invenção. De acordo com este método de produção conhecido, não se pode necessariamente afirmar que o manuseamento durante a produção é fácil. Além disso, a requerente da presente invenção confirmou que no caso de se utilizar o Composto 2 como um medicamento, ocorrem problemas na produção de um medicamento com um teor constante do composto, na remoção fácil do solvente, e semelhantes. A requerente também confirmou que o Composto 2 pode ser obtido numa nova forma cristalina.

Além do mais, de acordo com o método de produção conhecido descrito acima, o 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo (daqui em diante, pode ser referido como "Composto 3") é obtido adicionando níquel de Raney 2800 a uma solução do Composto 2 descrito acima em acetato de etilo/metanol, agitando a mistura reaccional numa atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 6 horas, filtrando subseqüentemente a mistura reaccional, destilando o solvente do filtrado sob pressão reduzida e, em seguida, purificando o resíduo por cromatografia em coluna. Neste método de produção conhecido, nada é mencionado sobre a forma do Composto 3, mas não se pode necessariamente afirmar que o manuseamento é fácil durante a produção. Além disso, a requerente da presente

invenção confirmou que no caso de se utilizar o Composto 3 como um medicamento, ocorrem problemas na produção de um medicamento com um teor constante do composto, na remoção fácil do solvente, e semelhantes, e realizou assim a presente invenção.

Assim, a presente invenção é como se segue.

(1) Um cristal de

ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico,

em que o cristal é um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo pelo menos um ou mais picos característicos a 2θ seleccionados de $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ e $22,9 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X, obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$, ou

em que o cristal é um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo pelo menos um ou mais picos característicos a 2θ seleccionados de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ e $27,5 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.

Adicionalmente, o ângulo 2θ no espectro de difracção de raios X pode ter algum erro de medição admissível, devido a vários factores, e os correspondentes valores de medição efectivos têm flutuações de geralmente $\pm 0,3^\circ$, tipicamente $\pm 0,2^\circ$, e cerca de $\pm 0,1^\circ$ para medições mais preferidas. Por conseguinte, deve ser entendido que na presente descrição, o ângulo 2θ para

uma amostra específica obtida com base nos valores de medição efectivos pode incluir esse erro admissível.

(2) O cristal de acordo com (1) acima, em que o cristal é um cristal de tipo A do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo picos característicos a 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ e $27,5 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X.

(3) O cristal de acordo com (1) ou (2) acima, em que o cristal é um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo um pico endotérmico a cerca de 182°C numa análise calorimétrica de varrimento diferencial (velocidade de aquecimento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

Além disso, o pico endotérmico na análise calorimétrica de varrimento diferencial é uma propriedade intrínseca que é inerente aos cristais dos compostos da invenção, mas não pode ser negado que na presente medição há a possibilidade de haver uma flutuação no ponto de fusão, a qual pode ser atribuída ao erro experimental, bem como à incorporação de uma quantidade opcionalmente permitida de impurezas e semelhantes. Por conseguinte, um técnico médio na matéria compreenderia suficientemente em que medida podem variar os valores de medição efectivos da temperatura do pico endotérmico na presente invenção e, por exemplo, é esperado um erro geralmente de cerca de $\pm 5^\circ$, tipicamente cerca de $\pm 3^\circ$ e cerca de $\pm 2^\circ$ para medições preferidas.

(4) O cristal de acordo com qualquer de (1), (2) ou (3) acima, em que o cristal é um cristal de tipo A de ácido

3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo bandas de absorção no infravermelho evidentes a números de onda de cerca de 3361, 2938, 1712, 1204, 1011 e 746 cm^{-1} num espectro de absorção no infravermelho obtido pelo método de disco de KBr.

Deverá notar-se que é permitido algum erro de medição do número de onda no espectro de absorção no infravermelho, e considera-se que a presente invenção também pode incluir este erro. Um técnico médio na matéria compreenderia suficientemente a amplitude do erro e, por exemplo, reportando à 4^a edição da Farmacopeia Europeia, é assinalado que num ensaio de identificação por meio do espectro de absorção no infravermelho, os dados devem ser coerentes em $\pm 0,5\%$ da escala do número de onda, quando comparados com o espectro de referência. De acordo com a presente invenção, não há qualquer limitação particular, mas pode ser considerada essa gama de erro convencionalmente determinada e, por exemplo, como uma medida pode ser exemplificada uma alteração de cerca de $\pm 0,8\%$, de um modo preferido cerca de $\pm 0,5\%$ e de um modo particularmente preferido cerca de $\pm 0,2\%$ para os valores de medição efectivos na escala do número de onda.

(5) O cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) a (4) acima, em que a pureza cristalina é pelo menos 90% em peso ou maior.

(6) O cristal de acordo com (1) acima, em que o cristal é um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo picos

característicos a 2θ de $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ e $22,9 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X.

(7) O cristal de acordo com (1) ou (6) acima, em que o cristal é um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo um pico endotérmico a cerca de 203°C numa análise calorimétrica de varrimento diferencial (velocidade de aquecimento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

(8) O cristal de acordo com (1), (6) ou (7) acima, em que o cristal é um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo bandas de absorção no infravermelho evidentes a números de onda de cerca de 2939 , 1720 , 1224 , 1016 e 751 cm^{-1} num espectro de absorção no infravermelho obtido pelo método de disco de KBr.

(9) O cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) ou (6) a (10) acima, em que a pureza cristalina é de pelo menos 90% em peso ou maior.

(10) Uma composição farmacêutica compreendendo qualquer de um cristal de tipo A ou um cristal de tipo B de

ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico,

de acordo com qualquer de (1) a (9) acima, como um ingrediente activo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

(11) A composição farmacêutica de acordo com (10) acima, em que o veículo farmacêuticamente aceitável é um produto seco e a composição farmacêutica é uma preparação seca.

(12) Uma composição farmacêutica compreendendo, como um ingrediente activo, um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) a (5) acima, em que a pureza cristalina do cristal de tipo A é pelo menos 90% em peso ou maior e um transportador farmacêuticamente aceitável.

(13) Uma composição farmacêutica compreendendo, como um ingrediente activo, um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) ou (6) a (9) acima, em que a pureza cristalina do cristal de tipo B é pelo menos 90% em peso ou maior e um veículo farmacêuticamente aceitável.

(14) Um método de produção de um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) a (5) acima, compreendendo o método a adição um ácido a uma solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico para produzir cristais de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e a obtenção dos cristais.

(15) O método de produção de um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, de acordo com (14) acima, em que a solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico é um hidrolisado alcalino de um

éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

(16) Um método de produção de um cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) a (5) acima, compreendendo o método a adição de um ácido à solução reaccional obtida após uma reacção de hidrólise alcalina de um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, para produzir desse modo os cristais de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e a obtenção dos cristais.

(17) Um método de produção de um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer de (1) ou (6) a (9) acima, compreendendo o método cristalizar o ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a partir de uma solução possuindo ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico dissolvido em qualquer um ou dois ou mais solventes seleccionados do grupo consistindo de acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, solução mista de metanol/ácido acético e acetonitrilo.

(18) Um método de produção de um cristal de acordo com qualquer de (1) ou (6) a (9) acima, compreendendo o método a adição de um ácido a uma solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, adicionando em seguida cristais de tipo B do composto como núcleos de cristalização imediatamente antes de ocorrer a cristalização pela adição do ácido, de acordo com o que são

formados cristais de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

(19) O método de produção de um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, de acordo com (18) acima, em que a solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico é um hidrolisado alcalino de um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

(20) Um método de produção de um cristal de acordo com qualquer de (1) ou (6) a (9) acima, compreendendo o método a adição de um ácido à solução reaccional obtida após uma reacção de hidrólise alcalina de um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, adicionando em seguida cristais de tipo B do composto como núcleos de cristalização à solução reaccional imediatamente antes de ocorrer a cristalização pela adição do ácido, de acordo com o que são formados cristais de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

Os cristais do Composto 1 da invenção são muito vantajosos nos processos de formulação, na medida em que é fácil tornar o teor do composto da invenção constante em cada preparação, e semelhantes. Além disso, os cristais também são favoráveis na medida em que é fácil remover os solventes e semelhantes a partir dos mesmos, por comparação com o caso da matéria oleosa, sendo assim adequados para a produção a uma escala industrial.

Como os cristais do Composto 1 da invenção utilizados em determinados aspectos da presente invenção podem ser favoravelmente mencionados os cristais de tipo A. O cristal de tipo A do Composto 1 da invenção é um cristal definido por qualquer uma ou duas ou mais combinações das várias propriedades descritas nas invenções (1) a (5) supramencionadas ou de várias propriedades confirmadas nos Exemplos, Exemplos de Ensaio e semelhantes da presente descrição. A partir do facto de que este cristal de tipo A exhibe determinadas propriedades, além das vantagens detidas pelos cristais do Composto 1 da invenção descritas acima, confirmou-se que o cristal de tipo A exhibe propriedades preferidas como uma preparação ou na manifestação da acção farmacológica e nos processos de produção, por comparação com os cristais simples, não controlados. Além disso, reconhece-se que o cristal de tipo A descrito acima tem uma maior solubilidade em solventes aquosos, por exemplo, em comparação com o cristal de tipo B que será descrito mais tarde e é, por conseguinte, preferido nesse aspecto.

Para que se manifeste no seu máximo os efeitos preferidos detidos pelo cristal de tipo A, prefere-se utilizar cristais que são substancialmente cristais de tipo A e como uma tal forma dos cristais de tipo A, podem ser mencionados os cristais de tipo A possuindo uma pureza cristalina (em percentagem) que é geralmente cerca de 90% em peso ou maior, e podem ser mencionados os cristais possuindo uma pureza cristalina de um modo preferido 95% em peso ou maior, de um modo mais preferido 97% em peso ou maior, de um modo ainda mais preferido 99% em peso ou maior, e de um modo particularmente preferido cerca de 100% em peso. Também, nalguns casos é preferida uma pureza cristalina de 93% em peso ou maior, é mais preferida aquela de 98% em peso ou maior e é particularmente preferida aquela de

99,5% em peso ou maior. Além disso, no caso de utilizar os cristais como um medicamento da invenção, também pode ser geralmente favorável uma pureza cristalina de 80% em peso ou maior. Além disso, como um aspecto preferido dos cristais de tipo A podem ser mencionados os cristais não contendo essencialmente qualquer outro tipo de cristal diferente do tipo A. A expressão "não contendo essencialmente" significa que os cristais contêm quaisquer outros tipos de cristais diferentes do cristal de tipo A de um modo preferido numa quantidade de 10% em peso ou menos, de um modo mais preferido 5% em peso ou menos, de um modo ainda mais preferido 3% em peso ou menos, e de um modo particularmente preferido 1% em peso ou menos, e de um modo muito preferido não contêm de todo quaisquer outros tipos de cristais.

Como os cristais utilizados noutra aspecto da presente invenção pode ser mencionado o cristal de tipo B também como um exemplo preferido. O cristal de tipo B do Composto 1 da invenção é um cristal definido por qualquer uma ou duas ou mais combinações de várias propriedades descritas nas invenções (1) ou (6) a (9) supramencionadas, ou várias propriedades confirmadas nos Exemplos, Exemplos de Ensaio e semelhantes da presente descrição. A partir do facto de que este cristal de tipo B exhibe determinadas propriedades, além das vantagens detidas pelos cristais do Composto 1 da invenção descritas acima, confirmou-se que o cristal de tipo B exhibe propriedades preferidas como uma preparação ou na manifestação da acção farmacológica, e nos processos de produção, em comparação com cristais simples, não controlados. Além disso, este cristal de tipo B tem maior filtrabilidade em comparação com o cristal de tipo A e, além disso, tem propriedades de fluidez melhoradas, e assim, por exemplo, no caso da produção em massa dos cristais de

tipo B espera-se que o tempo gasto no processo de filtração e/ou processo de desidratação possa ser encurtado. Além disso, o cristal de tipo B é mais preferido no caso da produção de preparações secas ou preparações sólidas. Confirmou-se que o cristal de tipo B após filtração e desidratação possui um teor de água inferior ao cristal de tipo A após filtração e desidratação, e desse modo espera-se que seja e considera-se que é preferido, particularmente no caso da produção em massa, para reduzir o tempo gasto na secagem ou reduzir a energia de aquecimento. Além disso, pensa-se que este cristal de tipo B tem uma estabilidade morfológica substancialmente mais favorável que o cristal de tipo A. Para manifestar ao máximo os efeitos detidos pelo cristal de tipo B, prefere-se utilizar cristais que são essencialmente cristais de tipo B, e como uma tal forma dos cristais de tipo B podem ser mencionados os cristais de tipo B possuindo uma pureza cristalina (em percentagem) que é geralmente cerca de 90% em peso ou maior, e podem ser mencionados aqueles cristais possuindo um pureza cristalina de um modo preferido 95% em peso ou maior, de um modo mais preferido 97% em peso ou maior, de um modo ainda mais preferido 99% em peso ou maior, e de um modo particularmente preferido cerca de 100% em peso. Também, em alguns casos, é preferida uma pureza cristalina de 93% em peso ou maior, é mais preferido aquela de 98% em peso ou maior, e é particularmente preferido aquela de 99,5% em peso ou maior. Além disso, no caso de se utilizar os cristais como um medicamento da invenção, também pode ser geralmente favorável uma pureza cristalina de 80% em peso ou maior. Além disso, como um aspecto preferido dos cristais de tipo B podem ser mencionados os cristais não contendo essencialmente qualquer outro tipo de cristal diferente do tipo B. A expressão "não contendo essencialmente" significa que os cristais contêm quaisquer outros tipos de cristais

diferentes do cristal de tipo B, de um modo preferido, numa quantidade de 10% em peso ou menos, de um modo mais preferido 5% em peso ou menos, de um modo ainda mais preferido 3% em peso ou menos, e de um modo particularmente preferido 1% em peso ou menos, e de um modo muito preferido não contém de todo quaisquer outros tipos de cristais.

Adicionalmente, a pureza cristalina (em percentagem) do cristal de tipo A pode ser calculada dividindo o peso dos cristais de tipo A pelo peso total do Composto 1 da invenção contendo os cristais de tipo A, e multiplicando o resultado por 100. Aqui, como o método para medir o peso dos cristais de tipo A, ou o peso da presença do Composto 1 da invenção, pode ser aplicado qualquer dos métodos seguintes, os quais podem ser ainda modificados consoante apropriado.

Além do mais, pode haver casos em que os erros de medição aparecem em maior excesso do que o necessário, dependendo do método de medição, mas nesse caso, é preferível verificar o tamanho do erro utilizando materiais padrão de quantidades conhecidas e corrigir o erro. Por exemplo, de acordo com a presente invenção, é particularmente preferido indicar a pureza cristalina utilizando um valor que é calculado dividindo o valor medido para o cristal obtido através de medição utilizando a análise calorimétrica de varrimento diferencial (em particular, as condições de medição específicas descritas na presente descrição podem ser mencionadas como exemplos particularmente preferidos) pelo valor medido para o Composto 1 da invenção obtido através de medição por meio de HPLC (em particular, as condições de medição específicas descritas na presente descrição podem ser mencionadas como exemplos particularmente preferidos) e multiplicando o resultado por 100. Além disso, o mesmo método

como descrito acima também pode ser aplicado à determinação da pureza cristalina (em percentagem) do cristal de tipo B, embora possam ser feitas modificações apropriadas aos métodos de medição. De um modo específico, é particularmente preferido indicar a pureza cristalina utilizando um valor que é calculado dividindo o valor medido para o cristal obtido através da medição utilizado análise calorimétrica de varrimento diferencial (em particular, as condições de medição específicas descritas na presente descrição podem ser mencionadas como exemplos particularmente preferidos), pelo valor medido para o Composto 1 da invenção obtido através da medição por meio de HPLC (em particular, as condições de medição específicas descritas na presente descrição podem ser mencionadas como exemplos particularmente preferidos), e multiplicando o resultado por 100.

Em resumo, a quantidade de cada cristal pode ser calculada medindo as intensidades de picos característicos na análise calorimétrica de varrimento diferencial, espectro de difracção de raios X, espectro de absorção no infravermelho, espectro de RMN de ^{13}C de sólidos, espectro de Raman e semelhantes, e em particular no caso de se medir a razão da presença entre o cristal de tipo A e o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção como descrito acima, pode mencionar-se o método de medição das quantidades por análise calorimétrica de varrimento diferencial como um exemplo preferido. Num método específico para determinar a quantidade do cristal de tipo A do Composto 1 da invenção utilizando uma análise calorimétrica de varrimento diferencial utilizando uma velocidade de aquecimento adequada (como a velocidade de aquecimento adequada pode ser mencionada, por exemplo, 50 °C/min) são utilizados cristais de tipo A puros como material padrão cristalino e é preparada uma curva de

calibração representando graficamente o peso (mg) do material padrão contra a área do pico endotérmico (mJ) próximo de cerca de 185 °C, o que indica a fusão dos cristais de tipo A. Depois disso, a área do pico endotérmico (mJ) próximo de cerca de 185 °C medido para a amostra é comparado com a curva de calibração descrita acima. Em seguida, pode ser calculada a quantidade do cristal de tipo A. Igualmente, para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção, a quantidade pode ser calculada do mesmo modo. Isto é, por exemplo, utilizando cristais de tipo B puros como o material padrão cristalino, a área do pico endotérmico próxima de cerca de 205 °C pode ser geralmente medida como o pico endotérmico para o cristal de tipo B na análise calorimétrica de varrimento diferencial.

Também em métodos de medição que não a análise calorimétrica de varrimento diferencial, nomeadamente, métodos de medição tais como espectro de difracção de raios X, espectro de absorção no infravermelho, espectro de RMN de ¹³C de sólidos e espectro de Raman, a quantidade dos cristais do tipo desejado pode ser calculada preparando uma curva de calibração do mesmo modo que na análise calorimétrica de varrimento diferencial, utilizando um padrão material.

Em particular, no caso de se determinar a quantidade dos cristais de tipo desejado por um método de medição que não a análise calorimétrica de varrimento diferencial, nomeadamente, espectro de difracção de raios X, espectro de absorção no infravermelho, espectro de RMN de ¹³C de sólidos, espectro de Raman ou semelhantes, pode preparar-se uma curva de calibração seleccionando, de modo apropriado, picos que são característicos dos respectivos tipos cristalinos e pode calcular-se a quantidade de presença dos cristais de tipo desejado.

Além disso, como o sistema óptico utilizado na medição espectrométrica de difracção de raios X, pode ser exemplificado um sistema óptico para o método geral de focagem, ou um sistema óptico para o método de feixe paralelo. O sistema óptico a ser utilizado não está particularmente limitado, mas quando se deseja garantir resolução ou intensidade, é preferível realizar a medição utilizando um sistema óptico para o método de focagem. Além disso, quando se deseja suprimir a orientação, a qual é um fenómeno em que os cristais são orientados para uma determinada direcção devido à forma cristalina (forma de agulha, forma de placa, etc.), é preferível realizar a medição utilizando um sistema óptico para o método de feixe paralelo. Como o aparelho de medição para o sistema óptico para o método de focagem pode ser mencionado o XRD-6000 (SHIMADZU CORPORATION), MultiFlex (Rigaku Corporation) e semelhantes. Além disso, como o aparelho de medição para o sistema óptico para o método de feixe paralelo pode ser mencionado o XRD-7700 (SHIMADZU CORPORATION), RINT2200Ultima+/PC (Rigaku Corporation) e semelhantes.

Quando é necessário medir a quantidade do Composto 1 da invenção numa preparação, é geralmente conveniente e preferível utilizar HPLC. Especificamente, por exemplo, é preparada uma curva de calibração realizando medições por HPLC, utilizando um material padrão do Composto 1 da invenção com pureza já conhecida e a quantidade do Composto 1 da invenção na amostra pode ser quantificada com base nesta curva de calibração.

O método de quantificação por meio de HPLC e o método de medição de cristais no que se refere ao Composto 1 da invenção como descritos acima são aplicáveis de um modo semelhante ao Composto 2 ou ao Composto 3, que será descrito mais à frente. Por exemplo, no que diz respeito às condições de HPLC, é

possível realizar as medições nas mesmas condições como descritas acima e também para o método de medição por meio de análise calorimétrica de varrimento diferencial, a medição pode ser feita utilizando picos endotérmicos característicos para os respectivos compostos. Além disso, a respectiva pureza cristalina também pode ser calculada do mesmo modo como descrito acima. Os cristais de tipo A e cristais de tipo B puros do Composto 1 da invenção a serem utilizados como material padrão na medição descrita acima bem como os cristais puros de tipo A e tipo B do Composto 1 da invenção a serem utilizados como núcleos de cristalização utilizados no método de produção de cristais que será descrito mais tarde, podem ser respectivamente obtidos de acordo com os respectivos métodos descritos nos Exemplos 3, 4 e 5, e em seguida seleccionando particularmente cristais de forma preferida de entre aqueles e seleccionando ainda os cristais que exibem um único pico endotérmico característico por análise calorimétrica de varrimento diferencial. Também se pode utilizar os cristais de tipo B obtidos de acordo com os respectivos métodos dos Exemplos 6 e 7 como material padrão. É também possível utilizar os cristais de tipo B obtidos de acordo com os respectivos métodos dos Exemplos 6 e 7 como núcleos de cristalização para obter cristais de tipo B puros. A propósito, se os cristais de tipo A estiverem contaminados com cristais de tipo B, existem casos em que o valor quantificado dos cristais de tipo A obtido por análise calorimétrica de varrimento diferencial pode ser subestimado em comparação com o valor quantificado dos cristais de tipo A a partir de material padrão autêntico. A dimensão do erro neste caso pode variar dependendo da proporção da contaminação de cristais de tipo B nos cristais de tipo A, mas se, por exemplo, a proporção de contaminação dos cristais de tipo B estiver dentro de 10%, existe geralmente uma possibilidade de poder ser observado um erro de cerca de 10% no

valor quantificado para os cristais de tipo A. De igual modo, se a proporção de contaminação dos cristais de tipo B for quase 50%, existe uma possibilidade de ocorrência de um erro de até cerca de 20% no máximo. Pelo contrário, se os cristais de tipo B estiverem contaminados por cristais de tipo A, existem casos em que o valor quantificado dos cristais de tipo B pode ser sobrestimado em comparação com o valor quantificado dos cristais de tipo B de um material padrão autêntico. Embora, neste caso, a dimensão do erro também possa variar dependendo da proporção de contaminação dos cristais de tipo A em relação aos cristais de tipo B, por exemplo, se a proporção de contaminação dos cristais de tipo A for quase 10%, existe geralmente uma possibilidade de ser observado um erro de cerca de 10% no valor quantificado dos cristais de tipo B. De igual modo, se a proporção da contaminação dos cristais de tipo A for quase 50%, existe uma possibilidade de ocorrência de um erro de até cerca de 20% no máximo. Em particular, mesmo num estado normal em que a proporção de contaminação de um em relação ao outro não é tão alta, a pureza cristalina calculada para os cristais de tipo A ou para os cristais de tipo B pode incluir um erro de cerca de 10%. Por conseguinte, a quantificação pode ser realizada preparando uma curva de calibração utilizando um material padrão possuindo uma proporção de contaminação esperada. Além disso, para determinar a proporção de contaminação com maior exactidão, é preparada uma série de misturas do cristal de tipo A padrão e do cristal de tipo B padrão com proporções de mistura predeterminadas e é produzida uma curva de calibração para mostrar a relação entre as proporções (percentagem) dos cristais misturados e a área de cada pico endotérmico (mJ) correspondente à fusão de cada cristal como percentagem com base na área total dos picos. Em seguida, a proporção de contaminação no produto de ensaio pode ser avaliada a partir desta curva de calibração.

No que diz respeito aos métodos de medição que não a análise calorimétrica de varrimento diferencial, nomeadamente, métodos de medição tais como espectro de difracção de raios X, espectro de absorção no infravermelho, espectro de RMN de ¹³C de sólidos e espectro de Raman, também é possível determinar a proporção de contaminação de forma mais exacta a partir de uma curva de calibração produzida utilizando uma série de misturas de materiais padrão com proporções de mistura predeterminadas.

Melhor Modo de Realizar a Invenção

[Método de produção de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção]

Como o método de produção dos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção, pode ser mencionado um método de adição de um ácido a uma solução básica do Composto 1 da invenção para produzir cristais do Composto 1 da invenção e obter, desse modo, os cristais.

Isto é, a solução básica do Composto 1 da invenção como utilizada na presente invenção não está particularmente limitada desde que seja uma solução que tenha o composto dissolvido em condições básicas e, aqui, o composto a ser dissolvido pode estar em qualquer de um estado oleoso, estado sólido (incluindo vários tipos cristalinos e tipo amorfo), e as suas misturas. O Composto 1 da invenção pode ser preparado de acordo com o método descrito na Publicação da Patente Internacional n° WO 03/70686.

As bases inorgânicas são preferidas como a base utilizada para preparar a solução básica como descrita acima. Isto é, por exemplo, podem ser mencionadas bases de metais alcalinos, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, metóxido de sódio e t-butóxido de potássio, e semelhantes. O hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes são preferidos, e o hidróxido de sódio pode ser mencionado como um exemplo particularmente preferido. Estas bases podem ser utilizadas na forma de uma solução preparada dissolvendo-as em água ou um álcool, tais como metanol, etanol ou t-butanol. É particularmente preferido preparar e utilizar uma solução aquosa contendo uma base a uma concentração predeterminada na medida em que é fácil definir a quantidade de um ácido a ser adicionada, e semelhantes. No entanto, no caso de se utilizar uma solução básica concentrada, há uma preocupação de que quando mais tarde for adicionado um ácido, ocorra um aquecimento elevado devido à reacção de neutralização e, assim, a utilização de uma solução aquosa de base 0,5 a 2 N pode ser mencionado como um exemplo muito preferido.

A quantidade de base a ser adicionada pode ser, como limite inferior, geralmente 0,8 equivalentes ou mais, de um modo preferido 0,9 equivalentes ou mais, e de um modo mais preferido 1,0 equivalente ou mais, relativamente a 1 equivalente do composto. Como limite superior, pode ser geralmente mencionado 3,0 equivalentes ou menos relativamente a 1 equivalente do composto, e 2,0 equivalentes ou menos pode ser mencionado como um exemplo preferido.

Como o solvente a ser utilizado para dissolver o composto em conjunto com a base, podem ser de um modo preferido mencionados os solventes polares, e especificamente podem ser mencionados a água, álcoois, tais como metanol e etanol, éteres tais como tetra-hidrofurano e dioxano, acetona e semelhantes. Podem também ser utilizadas as suas misturas de acordo com a necessidade. De entre aqueles são preferidos a água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano e semelhantes, e são particularmente preferidos a água, metanol, etanol e semelhantes. Além disso, é muito preferido utilizar uma mistura de água e metanol, e a proporção da mistura de água:metanol a ser obtida após preparação da solução contendo uma base, pode ser, por exemplo, de 1:20 a 10:1, enquanto é preferida uma proporção de 1:10 a 1:1.

A solução básica descrita acima pode ser aquecida a uma temperatura inferior ou igual ao ponto de ebulição do solvente e, se estiverem presentes materiais insolúveis, é preferido remover os materiais insolúveis por processos tal como filtração.

Como o ácido a ser adicionado à solução descrita acima, o ácido pode estar em qualquer de estado líquido, estado sólido e estado gasoso, desde que o ácido não seja incorporado no precipitado de cristais produzidos após adição do ácido. No entanto, o ácido está de um modo preferido num estado de solução ou estado gasoso, enquanto um ácido no estado de solução pode ser mencionado como um exemplo preferido.

Além disso, o tipo de ácido pode ser qualquer dos ácidos orgânicos e ácidos inorgânicos. No entanto, uma vez que o ácido a ser utilizado deve neutralizar a base, é necessário que a

acidez do ácido seja superior à acidez dos compostos da invenção. Assim, são preferidos os ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e é particularmente preferido o ácido clorídrico. Estes também podem ser utilizados na forma de uma solução preparada dissolvendo-os em água ou num álcool, tais como metanol, etanol ou t-butanol. É preferível preparar e utilizar uma solução aquosa contendo um ácido a uma concentração predeterminada, na medida em que é fácil definir a quantidade de solução a ser adicionada, e semelhantes. No entanto, no caso de ser utilizada uma solução concentrada de ácido, existe uma preocupação de que ocorra um aquecimento elevado devido à reacção de neutralização, e assim a utilização de uma solução aquosa de ácido 0,5 a 2 N pode ser mencionada como um exemplo particularmente preferido.

Como a quantidade de ácido a ser adicionado, o ácido pode ser adicionado até ao ponto em que são produzidos cristais suficientes e, por conseguinte, a quantidade não está particularmente limitada. No entanto, podem ser geralmente mencionados, por exemplo, 0,8 equivalentes ou mais, relativamente a 1 equivalente de base e é preferível adicionar 0,9 equivalentes ou mais. Também, é particularmente preferível adicionar cerca de 1 equivalente. Além disso, não há qualquer limitação particular relativamente ao limite superior, mas, por exemplo, podem ser geralmente mencionados 1,5 equivalentes ou menos, e de um modo preferido 1,2 equivalentes ou menos relativamente a 1 equivalente de base.

O método de adição de ácido pode ser exemplificado por (1) adição de uma única uma vez, (2) adição em várias porções divididas, (3) adição contínua ao longo de um intervalo de tempo por adição gota a gota, ou semelhantes, mas é preferido um

método de adição contínua ao longo de um intervalo de tempo por um método tal como adição gota a gota. Ao adicionar um ácido, é preferível realizar agitação. A velocidade de adição pode variar dependendo da quantidade do composto utilizado, a concentração da base na solução básica, o tipo do ácido utilizado ou a concentração da solução de ácido. No entanto, no caso de se utilizar ácido clorídrico 0,5 a 2 N, pode ser mencionado um método de adição de toda a quantidade ao longo de 1 hora a 6 horas.

No que diz respeito à temperatura de adição do ácido, o limite superior é de um modo preferido 60 °C ou menos, de um modo mais preferido 50 °C ou menos, e de um modo ainda mais preferido 45 °C ou menos, enquanto que o limite inferior é de um modo preferido 0 °C ou mais, de um modo mais preferido 10 °C ou mais, e de um modo ainda mais preferido 25 °C ou mais.

A obtenção dos cristais produzidos pode ser geralmente realizada dentro de 24 horas, de um modo preferido dentro de 20 horas e de um modo particularmente preferido dentro de 10 horas, após a adição de ácido. Pode-se também recolher os cristais imediatamente após a adição do ácido, mas é preferível recolher os cristais após 1 hora da adição de ácido, e de um modo particularmente preferido após 3 horas da adição de ácido.

Como o método para recolher cristais precipitados, é possível obter cristais por um método conhecido, tais como filtração ou decantação, mas a filtração é geralmente preferida. Além disso, depois de recolher os cristais por filtração, os cristais podem ser lavados com um solvente polar, por exemplo, água, metanol, etanol ou uma sua solução mista, e este processo é eficaz como um processo para remover impurezas. Como o método

de lavagem, é preferido um método de lavagem dos cristais no vaso de filtração com um solvente polar. É também preferível utilizar um método de introduzir os cristais num solvente polar, tais como água, metanol, etanol ou uma sua mistura para formar uma suspensão, agitar suficientemente a suspensão e, em seguida, filtrar novamente os cristais para obter cristais. Além disso, é particularmente preferível realizar ambos os processos de lavagem descritos acima. Os cristais recolhidos podem ser secos por um método de secagem geralmente realizado, tais como secagem sob pressão reduzida, secagem sob pressão reduzida enquanto se aquece, secagem sob pressão normal enquanto se aquece, ou secagem ao ar.

A concentração final do composto depois de adicionar o ácido à solução básica para completar a precipitação pode variar dependendo do tipo de solvente utilizado e, no caso de uma mistura solvente, pode também depender da proporção de mistura. No entanto, o limite inferior pode ser geralmente 1% p/v ou mais e, de um modo preferido, 5% p/v ou mais. Por exemplo, o limite superior pode ser de um modo preferido 30% p/v ou menos e de um modo mais preferido 20% p/v ou menos.

Adicionalmente, ao produzir cristais, considera-se que a adição de uma pequena quantidade de cristais de tipo A como núcleos de cristalização é uma forma de realização preferida.

Como um exemplo preferido entre os métodos de produção descritos acima, pode ser mencionado o seguinte. Nos três exemplos de métodos de produção seguintes, os exemplos preferidos descritos acima podem ser utilizados para a quantidade de base utilizada, a temperatura de agitação antes da

adição de ácido, a quantidade de ácido adicionada e o tempo de agitação após a adição de ácido.

Um método de adicionar continuamente ao longo do tempo, a uma solução contendo ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e 0,8 a 3,0 equivalentes de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio relativamente à quantidade do referido composto em água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou uma mistura solvente dos mesmos, 0,8 a 1,5 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico relativamente a 1 equivalente da referida base por um método tal como adição gota a gota a uma temperatura de 10 a 50 °C sob agitação; e agitar adicionalmente durante 1 a 24 horas para obter cristais.

Um método de adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma solução contendo o composto acima e 0,9 a 2,0 equivalentes de hidróxido de sódio relativamente a 1 equivalente do referido composto em água, metanol, etanol ou uma sua mistura solvente, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente da referida base, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação; e agitar adicionalmente durante 3 a 24 horas para obter cristais.

Um método de adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma solução do composto acima numa mistura de metanol e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 a 2 N numa quantidade para dar 0,9 a 2,0 equivalentes da base relativamente a 1 equivalente do referido composto, uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N numa quantidade correspondente a 0,9 a 1,2 equivalentes relativamente a 1 equivalente da referida base a uma temperatura

de 25 a 45 °C sob agitação; e agitar adicionalmente durante 3 a 24 horas para obter cristais.

Além disso, a solução básica do Composto 1 da invenção pode ser um hidrolisado alcalino de um éster de alquilo inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico. Isto é, como outro método de produção de cristais de tipo A, pode ser mencionado o seguinte.

Um método de submeter um éster de alquilo inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a hidrólise alcalina num solvente e, em seguida, adição de um ácido à referida solução de hidrolisado que está em condições básicas, para obter cristais.

O "éster de alquilo inferior" inclui um éster de ácido carboxílico de um grupo alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono e o grupo alquilo possuindo 1 a 4 átomos de carbono pode ser qualquer de um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo n-propilo, um grupo isopropilo, um grupo n-butilo, um grupo isobutilo, um grupo sec-butilo e um grupo t-butilo. De entre aqueles, um grupo metilo e um grupo etilo são exemplos particularmente preferidos.

O éster de alquilo inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico pode ser preparado de acordo com o método da Publicação da Patente Internacional nº WO 03/70686.

Como a base utilizada na preparação do hidrolisado alcalino do composto descrito acima, podem ser utilizadas as bases usadas para preparar a solução básica descrita acima.

A quantidade de base utilizada pode ser geralmente exemplificada por 1 equivalente ou mais relativamente a 1 equivalente do composto. Como o limite superior, podem ser geralmente mencionados 10 equivalentes ou menos relativamente a 1 equivalente do composto, e podem ser por exemplo mencionados de um modo preferido 3 equivalentes ou menos, e de um modo particularmente preferido 2 equivalentes ou menos.

Como o solvente, é geralmente preferido um solvente inerte que não interfira com a reacção, e de um modo preferido um solvente entre os solventes polares, que permita que a reacção ocorra. Embora possa ser feita referência às condições descritas acima, o solvente polar pode ser exemplificado por água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano, dioxano e semelhantes, e se for necessário, estes podem ser misturados e utilizados. Entre estes são preferidos a água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano e semelhantes, e são particularmente preferidos a água, metanol, etanol e semelhantes. Além disso, é muito preferido misturar água e metanol para utilização, e depois de adicionar a base, a proporção de mistura de água:metanol na solução reaccional pode ser de 1:20 a 10:1, sendo preferida uma proporção de 1:10 a 1:1.

Além disso, para a temperatura de reacção do hidrolisado alcalino, pode ser seleccionada uma temperatura apropriada, por exemplo, desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo, e de um modo particularmente preferido pode ser mencionada, por exemplo, uma condição de 50 a 70 °C. O tempo de reacção pode ser geralmente exemplificado por 0,5 a 72 horas, e de um modo preferido 1 a 24 horas. Mais especificamente, como limite superior são preferidas 24 horas ou menos, são mais preferidas 20 horas ou menos, e são ainda mais preferidas 10 horas ou menos. Como o limite inferior, são preferidas

0,5 horas ou mais, é mais preferida 1 hora ou mais, e são ainda mais preferidas 3 horas ou mais. No entanto, uma vez que é possível seguir o progresso da reacção por cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou semelhantes, a reacção pode ser geralmente concluída de modo apropriado quando o rendimento de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico obtido atinge o máximo.

Após a reacção de hidrólise alcalina, o ácido a ser adicionado à solução que está em condições básicas, as condições para produzir cristais, o método de recolha, e semelhantes são como descritos acima.

Entre os métodos de produção descritos acima, um exemplo preferido pode ser o seguinte. Para os três exemplos de métodos de produção seguintes, pode ser utilizados os exemplos preferidos descrito acima no que diz respeito à quantidade de base utilizada para a hidrólise alcalina, a temperatura de reacção da reacção de hidrólise, o tempo reaccional da reacção de hidrólise, a temperatura de agitação antes da adição de ácido, a quantidade de ácido a ser adicionada e o tempo de agitação após a adição de ácido.

Um método para permitir que um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaja em água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou numa mistura solvente dos mesmos na presença de 1 a 3 equivalentes de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio relativamente a 1 equivalente do éster de alquilo inferior a 50 até 70 °C durante 1 a 24 horas; em seguida adicionar continuamente ao longo do tempo a uma temperatura de

10 a 50 °C sob agitação, 0,8 a 1,5 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico relativamente a 1 equivalente da base por um método tal como adição gota a gota; e em seguida agitar durante 1 a 24 horas para obter os cristais.

Um método para permitir que um éster metílico ou etílico do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaja em água, metanol, etanol ou uma sua mistura solvente na presença de 1 a 2 equivalentes de hidróxido de sódio relativamente a 1 equivalente do éster metílico ou etílico a 50 até 70 °C durante 1 a 24 horas; em seguida adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente à base; e em seguida agitar durante 3 a 24 horas para obter os cristais.

Um método de adicionar, a um éster metílico ou etílico de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, uma mistura de metanol e 1 a 2 equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente do éster metílico ou etílico, permitindo que a mistura reaja a 50 a 70 °C durante 1 a 24 horas; em seguida adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente da base; e em seguida agitar durante 3 a 24 horas para obter os cristais.

[Método de produção de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção]

Como o método de produção cristais de tipo B do Composto da invenção, pode ser mencionado um método de cristalização do Composto 1 da invenção a partir de uma solução possuindo o composto dissolvido em qualquer um ou dois ou mais solventes seleccionados do grupo consistindo de acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, um solução mista de metanol/ácido acético e acetonitrilo.

O Composto 1 da invenção pode ser preparado de acordo com o método descrito na Publicação da Patente Internacional nº WO 03/70686 ou semelhantes, como descrito acima.

Além disso, como o solvente a ser utilizado acima podem ser mencionados a acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico, nitrobenzeno, 2,2,2-trifluoroetanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e semelhantes, e estes solventes também podem ser misturados e utilizados. Além disso podem ser mencionados os tetra-hidrofurano/água, N,N-dimetilformamida/água, N,N-dimetilacetamida/água, tetra-hidrofurano/metanol, éter diisopropílico/ácido acético, metanol/ácido acético e semelhantes. Entre estes são preferidos a acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol/ácido acético e semelhantes, e são particularmente preferidos a acetona, diclorometano e semelhantes.

Depois de dissolver o composto num solvente, é preferível aquecer a solução a uma temperatura inferior ou igual ao ponto de ebulição do solvente, do ponto de vista do rendimento que se pode obter para os cristais resultantes, e semelhantes, e se estiverem presentes materiais insolúveis, os materiais insolúveis podem ser removidos por processos tal como filtração.

A quantidade de solvente a ser adicionada pode variar dependendo do tipo de solvente utilizado, e no caso de uma mistura de solventes, da proporção de mistura. No entanto, é preferível utilizar o solvente numa quantidade que dissolva o composto a uma temperatura igual ou inferior ao ponto de ebulição do solvente utilizado, e é particularmente preferível utilizar uma quantidade que dissolva o composto próximo do ponto de ebulição do solvente até à concentração de saturação, do ponto de vista do rendimento que se pode obter para os cristais resultantes. Especificamente, por exemplo, no caso de se utilizar acetona como solvente são preferidos 15 a 25 mL com base em 1 g do composto e podem ser mencionados cerca de 15 mL como um exemplo mais preferido. Também, no caso de se utilizar, por exemplo, diclorometano é preferível utilizar uma quantidade de 30 a 50 mL com base em 1 g do composto e podem ser mencionados cerca de 30 mL como um exemplo mais preferido.

Como o método de arrefecimento da solução de composto preparada com aquecimento, podem ser mencionados métodos tais como arrefecimento rápido, arrefecimento gradual, permitir que a solução arrefeça ela própria naturalmente, e semelhantes. No entanto é preferido um método de arrefecimento gradual ou um método que permita que a solução arrefeça naturalmente.

O grau de arrefecimento pode variar dependendo da quantidade de solvente utilizada, do tipo de solvente utilizado e, no caso de uma mistura de solventes, da proporção de mistura, e pode variar dependendo da temperatura durante o processo de dissolução o composto. No entanto, é preferível arrefecer a solução inferior a uma temperatura à qual é atingida a concentração de saturação do composto.

O passo de arrefecimento pode ser realizado sob agitação ou pode ser realizado enquanto está em repouso. No entanto, é preferível realizar o arrefecimento sob agitação na medida em que acelera a precipitação de cristais e encurta o tempo de operação.

Adicionalmente, ao produzir cristais pelo método descrito acima, a adição de uma pequena quantidade de cristais de tipo B como núcleos de cristalização é também um aspecto preferido.

A colheita dos cristais precipitados pode ser geralmente realizada por filtração. Além disso, após a colheita dos cristais por filtração, os cristais podem ser lavados com um solvente utilizado na dissolução do composto ou um solvente que não dissolve significativamente os cristais, ou uma sua solução mista. Este passo é eficaz para remover impurezas.

Os cristais recolhidos podem ser secos por um método de secagem geralmente realizado, tais como secagem sob pressão reduzida, secagem sob pressão reduzida enquanto se aquece, secagem sob normal pressão enquanto se aquece, ou secagem ao ar.

Um exemplo preferido do método de produção acima pode ser exemplificado pelo que se segue.

Um método de adição de uma porção de 15 a 25 mL de acetona ou uma porção de 30 a 50 mL de diclorometano a 1 g do Composto 1 da Invenção, aquecimento da mistura a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente para dissolver o composto, filtração dos materiais insolúveis consoante necessário; subseqüentemente, agitação à temperatura ambiente durante várias horas até vários dias; e em seguida obtenção dos cristais gerados.

Como outro método de produção no que se refere aos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção, pode ser mencionado um método de adição de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção como núcleos de cristalização durante o processo de adição de um ácido a uma solução básica do Composto 1 da invenção mas imediatamente antes do Composto 1 da invenção começar a cristalizar, permitindo desse modo que o Composto 1 da invenção cristalize como o cristal de tipo B, e obtenção dos cristais.

O Composto 1 da invenção utilizado na presente invenção, sua forma e o método de obtenção do composto são os mesmos que os descritos na descrição na secção "Método de produção de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção." Além disso, o mesmo método que o descrito acima pode ser utilizado para preparar uma solução básica do Composto 1 da invenção. Também é como descrito acima que a solução básica pode ser um hidrolisado alcalino de um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

Além do mais, o mesmo que o descrito acima também se pode aplicar igualmente ao tipo, quantidade de adição ou semelhantes da base utilizada para preparar a solução básica; ao tipo, quantidade de adição ou semelhantes do solvente utilizado para

dissolução do composto em conjunto com a base; e ao tipo ou quantidade de adição do ácido a ser adicionado, ao método de adição, velocidade de adição, temperatura durante a adição e semelhantes. No que se refere ao método de adição dos núcleos de cristalização dos cristais de tipo B, é preferível que não esteja presente qualquer cristal na solução da mistura quando os núcleos de cristalização são adicionados, e é preferível que os núcleos de cristalização adicionados não se dissolvam na solução. No caso da adição de um ácido à solução do composto preparado adicionando ao mesmo uma base numa quantidade igual ou excessiva em relação à quantidade do composto, é preferível adicionar os núcleos de cristalização dos cristais de tipo B quando a base excessiva está neutralizada pelo ácido adicionado para evitar a dissolução dos núcleos de cristalização. Além disso, nessa altura, é também um método preferido confirmar a neutralização do excesso de base, utilizando um instrumento tal como um medidor de pH. Isto é, por exemplo, se o composto foi dissolvido utilizando 1,5 equivalentes de base relativamente ao composto, pode ser mencionado como um exemplo preferido que os núcleos de cristalização podem ser introduzidos depois de o pH da solução exibir basicidade fraca e. g. a cerca de pH 7 a 9 pela adição de um ácido numa quantidade equivalente a 0,5 equivalentes. É também preferível adicionar os núcleos de cristalização antes de serem gerados cristais após a adição de ácido. Quando se adiciona ácido clorídrico 2 N ao longo de 1 hora até 6 horas, uma vez que é muito provável que a cristalização ocorra quando o pH da solução apresente acidez fraca à medida que a base excessiva é neutralizada e são adicionados mais 0,1 a 0,2 equivalentes de um ácido, é preferível adicionar os núcleos de cristalização dos cristais de tipo B mesmo numa fase anterior a essa.

A quantidade de cristais de tipo B a ser adicionada como semente não está particularmente limitada desde que os cristais adicionados não se dissolvam. No entanto, a quantidade pode ser geralmente de 0,01% ou mais com base no composto dissolvido e, por exemplo, pode ser mencionada a adição de um modo preferido 0,05% ou mais, e de um modo particularmente preferido cerca de 0,1%. Embora o limite superior não esteja particularmente limitado, por exemplo, pode ser geralmente mencionado 2% ou menos com base no composto e pode ser exemplificado de um modo preferido 1,5% ou menos, de um modo mais preferido 1,0% ou menos, e de um modo particularmente preferido 0,3% ou menos. No que diz respeito ao método de colheita dos cristais precipitados, ao método de secagem dos cristais recolhidos, à concentração final do composto após a adição de ácido e semelhantes, podem ser utilizadas condições que são iguais às descritas na secção "Método de produção de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção" descritas acima.

Como exemplos preferidos entre os métodos de produção descritos acima podem ser exemplificados os seguintes. Nos três exemplos do método de produção que se seguem, podem ser utilizados os exemplos preferidos descritos acima no que diz respeito à quantidade de base utilizada, à temperatura de agitação antes da adição de ácido, à quantidade de ácido a ser adicionada, à quantidade de núcleos de cristalização de tipo B a serem adicionados e ao tempo de agitação após a adição de ácido.

Um método de adicionar continuamente ao longo do tempo, a uma temperatura de 10 a 50 °C sob agitação, a uma solução do Composto 1 da invenção em água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou numa mistura solvente dos mesmos contendo 0,8 a 3,0 equivalentes de hidróxido de sódio ou hidróxido de

potássio relativamente a 1 equivalente do referido composto, uma solução aquosa de 0,8 a 1,5 equivalentes de ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico relativamente a 1 equivalente da base por um método tal como adição gota a gota; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B numa quantidade de 0,01 a 2% relativamente ao referido composto; e, em seguida, agitar durante 1 a 24 horas para obter os cristais.

Um método de adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, a uma solução do Composto 1 da invenção em água, metanol, etanol ou uma sua mistura solvente contendo 0,9 a 2,0 equivalentes de hidróxido de sódio relativamente a 1 equivalente do referido composto, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente da base; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B numa quantidade de 0,05 a 1,5% relativamente ao referido composto; e, em seguida, agitar durante 1 a 5 horas para obter os cristais.

Um método de adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, a uma solução do Composto 1 da invenção numa mistura de metanol e 0,9 a 2,0 equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente do referido composto, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente da base; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B

numa quantidade de 0,1% relativamente ao composto; e, em seguida, agitar durante 1 a 5 horas para obter os cristais.

Além disso, como exemplos preferidos do método de produção, podem ser mencionadas as seguintes formas de realização. Nos três exemplos do método de produção que se seguem, podem ser utilizados os exemplos preferidos descritos acima no que diz respeito à quantidade da base utilizada na hidrólise alcalina, à temperatura de reacção da reacção de hidrólise, ao tempo de reacção da reacção de hidrólise, à temperatura de agitação antes da adição de ácido, à quantidade de ácido a ser adicionada, à quantidade de núcleos de cristalização de tipo B a serem adicionados e ao tempo de agitação após a adição de ácido.

Um método para permitir que um éster alquílico inferior do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaja em água, metanol, etanol, tetra-hidrofurano ou numa mistura solvente dos mesmos na presença de 1 a 3 equivalentes de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio relativamente a 1 equivalente do éster de alquilo inferior a 50 a 70 °C durante 1 a 24 horas; subsequentemente adicionar continuamente ao longo do tempo, a uma temperatura de 10 a 50 °C sob agitação, 0,8 a 1,5 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico relativamente a 1 equivalente da base por um método tal como adição gota a gota; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B numa quantidade de 0,01 a 2% relativamente ao composto; e, em seguida, agitar durante 1 a 24 horas para obter os cristais.

Um método para permitir que um éster metílico ou etílico de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaja em água, metanol, etanol ou numa mistura solvente dos mesmos na presença de 1 a 2 equivalentes de hidróxido de sódio relativamente a 1 equivalente do éster metílico ou etílico a 50 a 70 °C durante 1 a 24 horas, subsequentemente adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente à base; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B numa quantidade de 0,05 a 1,5% relativamente ao composto; e, em seguida, agitar durante 3 a 24 horas para obter os cristais.

Um método de adicionar, a um éster metílico ou etílico de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, uma mistura de metanol e 1 a 2 equivalentes de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente do éster metílico ou etílico, permitindo que a mistura reaja a 50 a 70 °C durante 1 a 24 horas, subsequentemente adicionar ao longo de 1 hora a 6 horas, a uma temperatura de 25 a 45 °C sob agitação, 0,9 a 1,2 equivalentes de uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 a 2 N relativamente a 1 equivalente da base; e no meio da adição do ácido e quando o pH da solução apresenta basicidade fraca de pH 7 a 9, adicionar ali os núcleos de cristalização de tipo B numa quantidade de 0,1% relativamente ao composto; e, em seguida, agitar durante 3 a 24 horas para obter os cristais.

[Método de produção de cristais do Composto 2]

Além disso, o cristal de Composto 2 é muito vantajoso nos processos de formulação, na medida em que é fácil tornar o teor do composto constante em cada preparação, e semelhantes. Além disso, o cristal também é favorável na medida em que é fácil remover os seus solventes e semelhantes, em comparação com o caso de matéria oleosa, e a invenção do método de produção dos cristais permite vantajosamente que o composto da invenção seja obtido com boa pureza, sem realizar a purificação por cromatografia em coluna que é necessária nos métodos de produção conhecidos descritos acima. Assim, o método é adequado para produção a uma escala industrial, o que é extremamente desejável.

Como o método de produção dos cristais de Composto 2 pode ser mencionado um método de adicionar, a uma solução preparada dissolvendo o Composto 2 num solvente bom que dissolve facilmente o composto, um solvente mau no qual o composto não se dissolve bem, para produzir desse modo cristais do composto, e obter os cristais. No anterior, o Composto 2 pode ser preparado de acordo com o método descrito na Publicação da Patente Internacional nº WO 03/70686.

Como o solvente bom que é utilizado para dissolução do composto podem ser mencionados tolueno, acetato de etilo, tetra-hidrofurano, acetona, dimetoxietano, metanol e semelhantes, e são preferidos a acetona, tolueno, tetra-hidrofurano e semelhantes, sendo particularmente preferida a acetona. Além disso, como o solvente mau que é adicionado para produzir cristais do composto, podem ser mencionados heptano, éter diisopropílico, isopropanol, éter t-butil-metílico, água e

semelhantes. No entanto, no caso de se utilizar acetona como o solvente bom, é preferida água, e no caso de se utilizar tolueno ou tetra-hidrofurano como o solvente bom, é preferido heptano. Uma utilização combinada de acetona como o solvente bom e água como o solvente mau pode ser mencionada como um exemplo particularmente preferido.

Para a concentração da solução preparada com o solvente bom, o limite superior é de um modo preferido 20% p/v ou menos, e de um modo mais preferido 10% p/v ou menos, enquanto o limite inferior é de um modo preferido 5% p/v ou mais. Para a quantidade de solvente mau a ser adicionada, o limite superior é de um modo preferido 2,0 vezes ou menos, de um modo preferido 1,5 vezes ou menos, e de um modo mais preferido 1,1 vezes ou menos da quantidade do solvente bom, enquanto que o limite inferior é de um modo preferido 0,8 vezes ou mais, e de um modo mais preferido 0,9 vezes ou mais do que a quantidade do solvente bom. Em particular, é preferível adicionar uma quantidade de 1,0 vezes. Além disso, a adição de uma quantidade de 1,05 vezes é outro aspecto particularmente preferido. Como método de adição do solvente mau é preferido um método de adição contínua ao longo do tempo por um método tal como adição gota a gota. Quando se adiciona um solvente mau é preferível realizar agitação. A velocidade de adição pode variar dependendo da quantidade do composto utilizada, da concentração do composto na solução, do solvente bom utilizado e do tipo de solvente mau, mas no caso da adição de água como solvente mau a uma solução do composto em acetona, pode ser mencionado como um exemplo um método de adição ao longo de 1 hora a 3 horas.

Para a temperatura durante a adição do solvente mau, o limite superior é de um modo preferido 50 °C ou menos, de um modo mais preferido 40 °C ou menos, e de um modo ainda mais preferido 30 °C ou menos, enquanto que o limite inferior é de um modo preferido 0 °C ou mais, de um modo mais preferido 10 °C ou mais, e de um modo ainda mais preferido 20 °C ou mais.

Os cristais gerados podem ser recolhidos, por exemplo, geralmente após 1 hora a 24 horas da adição de solvente mau e de um modo preferido após 1 hora a 5 horas da adição.

Como método de colheita dos cristais precipitados, os cristais podem ser obtidos por métodos conhecidos tais como filtração e decantação, mas é geralmente preferida a filtração. Além disso, após a colheita dos cristais por filtração, os cristais podem ser lavados com um solvente polar tal como água, acetona ou uma sua solução mista, e este processo é eficaz para remover impurezas.

Os cristais recolhidos podem ser secos por um método de secagem geralmente realizado, tais como secagem sob pressão reduzida, secagem sob pressão reduzida enquanto se aquece, secagem sob normal pressão enquanto se aquece, ou secagem ao ar.

[Método de produção de cristais do Composto 3]

Além disso, o cristal do Composto 3 é muito vantajoso nos processos de formulação na medida em que é fácil tornar o teor do composto constante em cada preparação, e semelhantes. Além disso, o cristal também é favorável na medida em que é fácil remover os solventes e semelhantes do mesmo, em comparação como

o caso de matéria oleosa e a invenção do método de produção dos cristais permite vantajosamente que o composto da invenção seja obtido com boa pureza, sem realizar a purificação por cromatografia em coluna que é necessária nos métodos de produção conhecidos descritos acima. Assim, o método é adequado para produção a uma escala industrial, o que é extremamente preferido.

Como método de produção dos cristais de Composto 3, pode ser mencionado um método de adicionar, a uma solução preparada dissolvendo o Composto 3 num solvente bom que dissolve facilmente o composto, um solvente mau no qual o composto não se dissolve bem, para produzir desse modo cristais do composto, e obter os cristais.

No anterior, o Composto 3 pode ser preparado de acordo com o método descrito na Publicação da Patente Internacional nº WO 03/70686. Além disso, o composto pode ser produzido utilizando uma reacção de esterificação com metilo convencional, por exemplo, por esterificação do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico com metilo num solvente de metanol sob condições ácidas, ou semelhantes.

Como o solvente bom que é utilizado para dissolver o composto podem ser mencionados os tolueno, acetato de etilo, tetra-hidrofurano, acetona e semelhantes, e são preferidos a acetona, tetra-hidrofurano e semelhantes, sendo particularmente preferido o tetra-hidrofurano. Além disso, como o solvente mau, podem ser mencionados heptano, isopropanol, metanol, água e semelhantes. No entanto, no caso de se utilizar acetona como solvente bom, é preferida água ou heptano, e no caso de se utilizar tetra-hidrofurano como solvente bom, é preferido o

heptano, isopropanol ou água. Uma utilização combinada de tetra-hidrofurano como o solvente bom e água como o solvente mau pode ser mencionada como um exemplo particularmente preferido.

Para a concentração da solução preparada com o solvente bom, o limite superior é de um modo preferido 20% p/v ou menos, e de um modo mais preferido 10% p/v ou menos, enquanto o limite inferior é de um modo preferido 5% p/v ou mais. Para a quantidade do solvente mau a ser adicionada, o limite superior é de um modo preferido 2,0 vezes ou menos, de um modo preferido 1,5 vezes ou menos, e de um modo mais preferido 1,1 vezes ou menos da quantidade do solvente bom, enquanto que o limite inferior é de um modo preferido 0,8 vezes ou mais, e de um modo mais preferido 0,9 vezes ou mais do que a quantidade do solvente bom. Em particular, é preferível adicionar uma quantidade de 1,0 vezes. Além disso, a adição de uma quantidade de 1,05 vezes é outro aspecto particularmente preferido. Como método de adição do solvente mau é preferido um método de adição contínua ao longo do tempo por um método tal como adição gota a gota. Quando se adiciona um solvente mau, é preferível realizar agitação. A velocidade de adição pode variar dependendo da quantidade do composto utilizado, da concentração do composto na solução, do solvente bom utilizado e do tipo de solvente mau, mas no caso da adição de água como o solvente mau a uma solução do composto em tetra-hidrofurano, pode ser mencionado como um exemplo um método de adição ao longo de 1 hora a 3 horas.

No que se refere à temperatura durante a adição do solvente mau, o limite superior é de um modo preferido 50 °C ou menos, de um modo mais preferido 40 °C ou menos, e de um modo ainda mais preferido 35 °C ou menos, enquanto que o limite inferior é de um

modo preferido 0 °C ou mais, de um modo mais preferido 10 °C ou mais, e de um modo ainda mais preferido 25 °C ou mais.

Os cristais produzidos podem ser recolhidos, por exemplo, geralmente após 1 hora a 24 horas da adição de solvente mau, e de um modo preferido após 1 hora a 5 horas da adição.

Como método de colheita dos cristais precipitados, os cristais podem ser obtidos por métodos conhecidos, tais como filtração e decantação, mas é geralmente preferida a filtração. Além disso, após a colheita dos cristais por filtração, os cristais podem ser lavados com um solvente polar, tais como água, acetona ou uma solução mista dos mesmos, e este processo é eficaz para remover impurezas.

Os cristais recolhidos podem ser secos por um método de secagem geralmente realizado, tal como secagem sob pressão reduzida, secagem sob pressão reduzida enquanto se aquece, secagem sob normal pressão enquanto se aquece, ou secagem ao ar.

Os compostos da invenção suprimem o edema inflamatório em ratinhos, edema alérgico, reacção de contorção pelo ácido acético e a artrite adjuvante no rato por administração oral a uma dose de 0,1 a 500 mg/kg, enquanto não provocam qualquer morte entre os ratinhos por administração oral a uma dose de 500 mg/kg/dia durante 3 dias. Assim, os compostos são compostos seguros como fármacos para mamíferos, de um modo preferido humanos, animais de estimação ou animais de companhia tais como cães e gatos, e animais de criação, e são substâncias úteis como ingredientes activos de produtos farmacêuticos. Como medicamentos para mamíferos, de um modo preferido humanos, animais de estimação ou animais de companhia, tais como cães e

gatos, ou animais de criação, podem ser mencionados, como exemplos preferidos, quaisquer dos agentes profilácticos e/ou terapêuticos para estados, várias doenças e estados patológicos em que são reconhecidas várias reacções inflamatórias agudas ou crónicas resultantes da produção de prostaglandinas e/ou leucotrienos, e especificamente doenças inflamatórias, doenças alérgicas, doenças auto-imunes e dor.

Para utilizar os compostos da invenção como os medicamentos descritos acima, pode ser directamente utilizada uma quantidade eficaz dos compostos da invenção ou pode ser misturada com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica. Este veículo pode ser exemplificado por um agente de suspensão tal como carboximetilcelulose, ou também podem ser utilizados outros veículos conhecidos. Por exemplo, pode ser mencionado um método de suspensão dos compostos da presente invenção em água purificada contendo 0,5% de carboximetilcelulose.

Os exemplos de forma de dosagem para formular a composição farmacêutica supramencionada incluem comprimidos, pós, granulados, xaropes, suspensões, cápsulas, injeções e semelhantes. Considerando a natureza dos cristais dos compostos da invenção, é particularmente preferido que a composição farmacêutica seja uma preparação seca. Para o fabrico de tais preparações são utilizados vários veículos de acordo com estas preparações. Por exemplo, como o veículo para preparações orais, podem ser mencionados excipientes, aglutinantes, lubrificantes, promotores de fluidez e corantes.

Quando os compostos da presente invenção são formulados como uma preparação parentérica tal como um injeção, pode ser geralmente utilizado como um diluente água destilada para preparação injectável, soro fisiológico, solução aquosa de glucose, óleos vegetais para injeção, propilenoglicol, polietileno glicol e semelhantes. De acordo com a necessidade, também podem ser adicionados desinfectantes, anti-sépticos, estabilizantes, agentes isotónicos, agentes calmantes e semelhantes.

No caso da administração dos compostos da presente invenção a mamíferos, por exemplo, humanos, os compostos podem ser administrados por via oral na forma de comprimidos, pós, granulados, suspensões, cápsulas ou semelhantes, e também podem ser administrados por via parentérica na forma de injeção incluindo uma infusão gota a gota, um supositório, um gel, uma loção, uma pomada, um creme ou uma formulação para pulverização. A dose pode variar dependendo da doença a ser aplicada, via de administração, da idade, peso e gravidade dos sintomas do doente, e semelhantes, mas em geral uma dose ilustrativa para um adulto pode ser de 1 a 1000 mg por dia, a qual é administrada em 1 a 3 porções divididas. O período de administração é geralmente uma administração diária durante vários dias até dois meses. No entanto, dependendo dos sintomas do doente, a dose diária e o período de administração podem ser aumentados ou diminuídos.

Como compostos análogos aos compostos aqui descritos, podem ser mencionados os compostos seguintes, e estes compostos também podem ser preparados de acordo com o método descrito na Publicação da Patente Internacional nº WO 03/70686, ou pelos métodos descritos na presente descrição.

Ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(indan-2-iloxi)fenil]propiónico;

Ácido 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(N-metilamino)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[4-(indan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)-3-(N-metilamino)fenil]propiónico;

Ácido 3-[5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(indan-2-iloxi)-3-(N-metilamino)fenil]propiónico;

3-[3-Amino-4-(4-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico ácido e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-difluoroindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-di-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-metoxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5-metoxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dimetoxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-difluoroindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(1-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-di-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-5-(1H-indazol-5-il)-4-(4-metoxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-5-(1H-indazol-5-il)-4-(5-metoxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dimetoxiindan-2-iloxi)-5-(indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenziloxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluoroindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-difluoroindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(1-hidroxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-di-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(4-metoxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-metoxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dimetoxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros;

Ácido 3-[3-amino-4-(4-benziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e os seus isómeros; e

Ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenziloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

EXEMPLOS

A seguir, a presente invenção será descrita em mais pormenor por meio de Exemplos e Exemplos de Ensaio, mas a presente invenção não está limitada aos mesmos.

(EXEMPLO 1)

Exemplo de Preparação 1 para cristais de 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo (Composto 2)

Foi adicionado THF (40 mL) a 3-[3-bromo-4-(indan-2-iloxi)-5-nitrofenil]propionato de metilo (14,00 g, preparado de acordo com o método de Publicação da Patente Internacional n° WO 03/70686), ácido 1-metil-1H-indazol-5-borónico (7,62 g, preparado de acordo com o método da Publicação da Patente Internacional n° WO 03/70686), acetato de paládio (75 mg, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e trifetilfosfina (0,17 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), e a solução mista foi agitada. Em seguida, foi adicionada uma solução possuindo trifosfato de potássio (16,97 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dissolvido em água (27 mL) à mistura acima, e a solução mista foi purgada com azoto. Em seguida, esta solução mista foi agitada durante 4 horas a 60 °C para reagir. Depois de confirmar a conclusão da reacção, a solução reaccional foi partilhada para obter a camada superior. A camada superior foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram ali adicionados acetato de etilo (40 mL) e carvão activado (2,8 g, Japan Envirochemicals, Ltd.), e a solução mista foi ainda agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada para obter um filtrado, e o

resíduo foi lavado no filtro com acetato de etilo (20 mL) para obter a solução de lavagem. O filtrado e a solução de lavagem foram combinados e concentrados sob pressão reduzida para obter um concentrado (44 g). Em seguida, foi adicionada acetona (140 mL) ao concentrado. A solução mista foi agitada e foi ali adicionada água (140 mL) ao longo de 1 hora sob agitação. A solução mista foi ainda agitada durante mais 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida, esta solução mista foi filtrada, os sólidos foram lavados no filtro com água (70 mL) e foram obtidos sólidos húmidos. Estes sólidos húmidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter cristais do composto em epígrafe (15,7 g).

(EXEMPLO 1-A, B)

Exemplo de Preparação 2 para cristais de Composto 2

Os cristais do composto podem ser obtidos de acordo com os processos do Exemplo 1 excepto no que se refere à adição de tolueno em vez de acetona ao concentrado, e adição de heptano em vez de água.

Os cristais de Composto 2 da invenção também podem ser obtidos adicionando tetra-hidrofurano em vez de acetona, e utilizando heptano em vez de água como utilizada no Exemplo 1.

(EXEMPLO 2)

Exemplo de Preparação 1 de 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo (Composto 3)

Ao Composto 2 (13,0 g) preparado de acordo com o Exemplo 1 foram adicionados THF (138 mL), níquel estabilizado (4,42 g, NIKKI CHEMICAL CO.,LTD.) e água (4 mL), a solução mista foi agitada, em seguida o interior do sistema foi purgado com hidrogénio e o sistema foi deixado reagir sob uma atmosfera de hidrogénio a 50 °C durante 7 horas sob agitação. Depois de confirmar a conclusão da reacção, a solução reaccional foi purgada com azoto e filtrada para obter um filtrado, e o resíduo foi lavado no filtro com THF (34 mL) para obter uma solução de lavagem. O filtrado e a solução de lavagem foram combinados, foi adicionado carvão activado (2,6 g, Japan Envirochemical Co., Ltd.) à solução combinada e a solução mista foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada para obter um filtrado e o resíduo foi lavado no filtro com THF (34 mL) para obter uma solução de lavagem. Em seguida, o filtrado obtido e a solução de lavagem foram combinados, foi adicionada água (207 mL) à solução combinada ao longo de 1 hora, e a solução mista foi agitada durante mais 1 hora sob arrefecimento com gelo. Em seguida, esta solução mista foi filtrada e os sólidos foram lavadas no filtro com água (68 mL) para obter sólidos húmidos. Estes sólidos húmidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter cristais do composto em epígrafe (10,3 g).

(EXEMPLO 2-A, B)

Exemplo de Preparação 2 para o Composto 3

Os cristais do composto 3 podem ser obtidos adicionando heptano à solução combinada de filtrado e solução de lavagem em vez de água como utilizada no Exemplo 2.

Além disso, os cristais do Composto 3 podem ser obtidos utilizando isopropanol como o solvente.

(EXEMPLO 3)

Exemplo de Preparação 1 do cristal de tipo A do Composto 1 da invenção

Foi adicionado metanol (45 mL) ao Composto 3 da invenção (10,0 g) obtido no Exemplo 2 e a solução foi agitada. Foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (17,0 mL) à solução anterior e a mistura foi agitada durante 3 horas a 60 °C para realizar a hidrólise alcalina. Após a reação, a solução reaccional foi arrefecida até 35 °C e foi ali adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (17,0 mL) ao longo de 2 horas, a qual foi ainda agitada durante 16 horas a 35 °C. Em seguida, esta solução mista foi filtrada e os sólidos foram lavadas no filtro com uma mistura de água (27 mL) e metanol (13 mL) para obter sólidos húmidos. Estes sólidos húmidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 9,2 g de cristais.

(EXEMPLO 4)

Exemplo de Preparação 1 para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção

Foi adicionada acetona (17 mL) aos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção (1,0 g) preparados de acordo com o Exemplo 3 e a mistura foi aquecida num banho-maria a 60 °C para dissolver os cristais. Em seguida, a solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O precipitado gerado foi filtrado e foram obtidos sólidos no filtro. Em seguida, os sólidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C, para obter 0,55 g de cristais.

(EXEMPLO 5)

Exemplo de Preparação 2 para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção

Foi adicionado diclorometano (31 mL) aos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção (1,0 g) preparados de acordo com o Exemplo 3 e a mistura foi aquecida em banho-maria a 40 °C para dissolver os cristais. Em seguida, a solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O precipitado produzido foi filtrado e foram obtidos sólidos no filtro. Em seguida, os sólidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 0,81 g de cristais.

Os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 7 numa análise calorimétrica de varrimento diferencial de acordo com o Exemplo de Ensaio 4 que será

descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção.

(EXEMPLO 6)

Exemplo de Preparação 3 para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção

Foi adicionado metanol (45 mL) aos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção (10,0 g) preparados de acordo com o Exemplo 3 e a mistura foi agitada. Em seguida, foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (17,0 mL) à mistura e a solução mista foi agitada durante 1 hora a 60 °C. Esta solução mista foi arrefecida até 35 °C e foi ali adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (7,0 mL) ao longo de 30 minutos. Depois de confirmar que o pH da solução mista tinha atingido 7 a 9, foram imediatamente adicionados os núcleos de cristalização dos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção (0,1 g) preparados de acordo com o Exemplo 4 e a solução mista foi ainda agitada durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (10,0 mL) a esta solução mista ao longo de 1 hora e a solução mista foi agitada durante 2 horas a 35 °C. Em seguida, esta solução mista foi filtrada e os sólidos foram lavados no filtro com uma solução mista de água (27 mL) e metanol (13 mL) para obter sólidos húmidos. Estes sólidos húmidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 9,7 g de cristais brancos.

Os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 6 numa medição de difracção de raios X de acordo com o Exemplo de Ensaio 3 que será descrito mais à frente, e

confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção. Além disso, os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 7 numa análise calorimétrica de varrimento diferencial de acordo com o Exemplo de Ensaio 4 que será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção.

(EXEMPLO 7)

Exemplo de Preparação 4 para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção

Foi adicionado metanol (360,0 mL) ao Composto 3 (80,0 g) obtido por um processo de acordo com o Exemplo 2 e a mistura foi agitada. Em seguida, foram adicionadas água (36,2 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (99,7 mL) à mistura, e a solução resultante foi submetida a hidrólise alcalina sob agitação a 60 °C durante 3 horas. Após a reacção, as impurezas tal como uma poeira fina na solução reaccional foram separadas por filtração, foi adicionada água (180,2 mL) e em seguida a solução mista foi ajustada a 35 °C. Foi adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (10,7 mL) à solução mista ao longo de 8 minutos, e depois de confirmar que o pH da solução mista tinha atingido 7,9, foram imediatamente adicionados os núcleos de cristalização do cristais de tipo B do Composto 1 da invenção (0,08 g) preparados de acordo com o Exemplo 4, e a mistura resultante foi agitada durante 4 minutos. Em seguida, foi adicionada uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (89,0 mL) a esta solução mista ao longo de 111 minutos e a solução foi agitada durante 14,3 horas a 35 °C. Em seguida, esta solução mista foi filtrada e os sólidos foram lavados no filtro

com uma solução mista de água (213,4 mL) e metanol (106,7 mL) para obter sólidos húmidos. A estes sólidos húmidos, foram novamente adicionados água (213,4 mL) e metanol (106,7 mL) para formar uma solução mista, e agitados durante 37 minutos a 18 a 20 °C. Em seguida, esta solução mista foi filtrada e os sólidos foram lavados no filtro com uma solução mista de água (21,3 mL) e metanol (10,7 mL) para obter sólidos húmidos. Estes sólidos húmidos foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 76,28 g de cristais brancos.

Estes cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 7 numa análise calorimétrica de varrimento diferencial de acordo com o Exemplo de Ensaio 4 que será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção.

(EXEMPLO 8)

Exemplo de Preparação 1 para cristais misturados do Composto 1 da invenção

Foram misturados 0,9 g de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção preparados de acordo com o Exemplo 3 e 0,1 g de cristais de tipo B preparados de acordo com o Exemplo 4 utilizando um almofariz e um pilão, e foi obtido uma mistura contendo 90% de cristais de tipo A e 10% de cristais de tipo B.

(EXEMPLO 9)

Exemplo de Preparação 2 para cristais misturados do Composto 1 da invenção

Foram misturados 0,1 g de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção preparados de acordo com o Exemplo 3 e 0,9 g de cristais de tipo B preparados de acordo com o Exemplo 4 utilizando um almofariz e um pilão, e foi obtida uma mistura contendo 10% de cristais de tipo A e 90% de cristais de tipo B.

(EXEMPLO 10)

Exemplo de Preparação 2 para o cristal de tipo A do Composto 1 da invenção

O composto 3 (3,92 kg) obtido por um método de acordo com o Exemplo 2 foi introduzido num aparelho reaccional A (instrumento número: BD-1, aparelho reaccional de tipo vertical de 30 L, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION), foi ali adicionado metanol (14,08 kg) e a solução mista foi agitada. Depois de adicionar uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (6,76 kg), a solução mista foi aquecida até 60,6 °C ao longo de 27 minutos. A solução mista foi agitada a cerca de 60 °C durante 4 horas e 9 minutos, e em seguida arrefecida até 35 °C ao longo de 19 minutos e a solução reaccional foi filtrada através de um filtro de membrana para preparar uma solução reaccional 1. Além disso, o Composto 3 (3,92 kg) obtido de acordo com um método de acordo com o Exemplo 2 foi introduzido no aparelho reaccional A, foi ali adicionado metanol (14,25 kg) e a solução mista foi agitada. Depois de adicionar uma solução aquosa de hidróxido de

sódio 2 N (6,70 kg), a solução mista foi aquecida até 60 °C ao longo de 30 minutos. A solução mista foi agitada a cerca de 60 °C durante 4 horas e 30 minutos e em seguida arrefecida até 34,6 °C ao longo de 17 minutos, a solução reaccional foi filtrada através de um filtro de membrana e o filtrado foi combinado com a solução reaccional 1 num aparelho reaccional B (instrumento n°: BD-2, aparelho reaccional de tipo vertical de 100 L, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION) para preparar uma solução reaccional 2. Esta solução reaccional 2 foi mantida a 30 a 35 °C e foi adicionada, gota a gota ao longo de 5 horas e 48 minutos, uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (13,30 kg) sob agitação aos cristais precipitados, preparando assim uma solução de precipitado. Em seguida, enquanto se mantinha esta solução de precipitado a cerca de 35 °C, a solução de precipitado foi agitada durante 10 horas e 5 minutos, e em seguida introduzida num vaso de filtração (Instrumento n°: F-9, filtro Nutsche de ϕ 600, ASAHI ENGINEERING CO., LTD.) e foi realizada filtração por aspiração para obter cristais húmidos. Aos cristais húmidos neste vaso de filtração, foi vertida e aspirada uma solução mista de água (20,00 kg) e metanol (7,88 kg), lavando assim os cristais húmidos. Além disso, a aspiração continuou até desidratar suficientemente e foram obtidos cristais húmidos do cristal de tipo A do Composto 1 da invenção (15,571 kg). Nessa altura, o tempo necessário até serem obtidos cristais húmidos a partir da solução de precipitado por filtração foi de 1 hora e 5 minutos, o tempo necessário para lavar os cristais húmidos no vaso de filtração com uma solução mista de água e metanol foi de 1 hora e 44 minutos, e o tempo necessário para a desidratação foi de 50 minutos. Estes cristais húmidos foram espalhados num tabuleiro e colocados numa estufa (instrumento n°: BM-6, estufa de vácuo de tabuleiros compartimentados, VAC-300PR, Espec Corporation), e secos sob pressão reduzida a 50 °C durante

3 dias (ao longo de 65 horas e 52 minutos), para obter os cristais de tipo A do Composto 1 da invenção (7,402 kg).

Os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 3 numa medição de difracção de raios X de acordo com o Exemplo de Ensaio 3 que será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo A do Composto 1 da invenção. Além disso, os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 4 numa análise calorimétrica de varrimento diferencial de acordo com o Exemplo de Ensaio 4 que será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo A do Composto 1 da invenção.

(EXEMPLO 11)

Exemplo de Preparação 5 para o cristal de tipo B do Composto 1 da invenção

O Composto 3 (3,90 kg) obtido por um método de acordo com o Exemplo 2 foi introduzido num aparelho reaccional A (instrumento número: BD-1, aparelho reaccional de tipo vertical de 30 L, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION), foi ali adicionado metanol (13,75 kg) e a solução mista foi agitada. Depois de adicionar uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (5,20 kg) e água (1,75 kg), a solução mista foi aquecida até 60 °C ao longo de 42 minutos. A solução mista foi agitada a cerca de 60 °C durante 2 horas e 29 minutos e em seguida arrefecida até 35,0 °C ao longo de 13 minutos, e a solução reaccional foi filtrada através de um filtro de membrana para preparar uma solução reaccional 1. Além disso, o Composto 3 (3,90 kg) obtido por um método de acordo com o Exemplo 2 foi introduzido num aparelho reaccional

A, foi ali adicionado metanol (13,97 kg) e a solução mista foi agitada. Depois de adicionar uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N (5,20 kg) e água (1,75 kg), a solução mista foi aquecida até 60 °C ao longo de 40 minutos. A solução mista foi agitada a cerca de 60 °C durante 2 horas e 34 minutos, e em seguida arrefecida até 35,0 °C ao longo de 19 minutos, e a solução reaccional foi filtrada através de um filtro de membrana, e o filtrado foi combinado com a solução reaccional 1 num aparelho reaccional B (instrumento n° : BD-2, aparelho reaccional de tipo vertical de 100 L, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION) para preparar uma solução reaccional 2. Depois de adicionar água (17,36 kg) à solução reaccional 2, esta solução reaccional 2 foi mantida a 30 a 35 °C, foi adicionada, gota a gota ao longo de 38 minutos sob agitação, uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (0,92 kg), e a adição gota a gota foi parada num momento em que o pH atingiu 7,90. Em seguida, foram adicionados cristais de tipo B do Composto 1 da invenção (7,795 g) e em seguida foi adicionada gota a gota ao longo de 3 horas e 50 minutos uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N (9,08 kg), para precipitar desse modo os cristais e preparar uma solução de precipitado. Além disso, esta solução de precipitado foi agitada durante 8 horas e 42 minutos enquanto era mantida a cerca de 35 °C, e em seguida foi introduzida num vaso de filtração (instrumento n°: F-9, filtro Nutsche de ϕ 600; ASAHI ENGINEERING CO., LTD.), e foi realizada filtração por aspiração do mesmo modo que no Exemplo 10 para obter cristais húmidos. Aos cristais húmidos neste vaso de filtração, foi vertida e aspirada uma mistura de água (20,78 kg) e metanol (8,10 kg) para lavar os cristais húmidos. Além disso, a aspiração continuou até desidratar suficientemente e foram obtidos cristais húmidos do cristal de tipo B do Composto 1 da invenção. Nesta altura, o tempo necessário até serem obtidos os cristais húmidos a partir

da solução de precipitado por filtração foi 8 minutos, o tempo necessário para lavar os cristais húmidos no vaso de filtração com uma mistura de água e metanol foi 10 minutos, e o tempo necessário para desidratação foi de 37 minutos. Para aumentar a pureza destes cristais húmidos, foi adicionada uma mistura de água (21,00 kg) e metanol (8,18 kg) para obter uma suspensão, e a suspensão foi agitada durante 34 minutos e lavada. Em seguida, esta suspensão foi introduzida num vaso de filtração (instrumento n°: F-9, filtro Nutsche de ϕ 600, ASAHI ENGINEERING CO., LTD.). Em seguida, foi introduzida uma solução mista de água (2,10 kg) e metanol (0,80 kg) no vaso de filtração, e foi realizada filtração por aspiração para obter cristais húmidos. Em seguida, a aspiração continuou até desidratar suficientemente, para obter desse modo cristais húmidos do cristal de tipo B do Composto 1 da invenção (12,211 kg). Nesta altura, o tempo necessário até serem obtidos cristais húmidos a partir da suspensão por filtração foi 4 minutos e o tempo necessário na desidratação foi 16 minutos. Estes cristais húmidos foram espalhados num tabuleiro e colocados numa estufa (instrumento n°: BM-6, estufa de vácuo de tabuleiros compartimentados, VAC-300PR, Espec Corporation) e secos sob pressão reduzida a 50 °C durante 3 dias (ao longo de 71 horas e 3 minutos) para obter os cristais de tipo B do Composto 1 da invenção (7,412 kg).

Os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 6 numa medição de difracção de raios X de acordo com o Exemplo de Ensaio 3 que será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção. Além disso, os cristais apresentaram um espectro que é substancialmente idêntico à Fig. 7 numa análise calorimétrica de varrimento diferencial de acordo com o Exemplo de Ensaio 4 que

será descrito mais à frente, e confirmou-se assim que era um cristal de tipo B do Composto 1 da invenção.

(EXEMPLO DE ENSAIO 1)

Medição da velocidade de filtração 1

Aos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção (5,0 g) preparados de acordo com o Exemplo 3, foi adicionada uma solução mista de metanol e água (proporção da mistura 1:2) (50 mL), o resultante foi agitado durante 30 minutos a 25 °C e, em seguida, foram utilizados um funil de Kiriyaama (diâmetro interno 40 mm, papel de filtro para funil de Kiriyaama n° 3) e um aspirador para filtração. Nessa altura, foram necessários 2 minutos e 37 segundos para obter 10 mL de um filtrado, foram necessários 7 minutos e 45 segundos para obter 20 mL de um filtrado, foram necessários 15 minutos e 14 segundos para obter 30 mL de um filtrado e, finalmente, foram necessários 25 minutos e 24 segundos para obter 40 mL de um filtrado. Em seguida, os sólidos húmidos no funil foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 4,9 g de cristais.

Aos cristais de tipo B do Composto 1 da presente invenção (5,0 g) preparados de acordo com o Exemplo 4, foi adicionada uma solução mista (50 mL) de metanol:água (1:2), o resultante foi agitado durante 30 minutos a 25 °C e a filtração foi realizada utilizando um funil de Kiriyaama (diâmetro interno 40 mm, papel de filtro para funil de Kiriyaama n° 3) e foi utilizado um aspirador para filtração. Nessa altura, foram necessários 8 segundos para obter 10 mL de um filtrado, foram necessários 17 segundos para obter 20 mL de um filtrado, foram necessários

28 segundos para obter 30 mL de um filtrado e, finalmente, foram necessários 2 minutos para obter 42 mL de um filtrado. Em seguida, os sólidos húmidos no funil foram secos sob pressão reduzida a 50 °C para obter 4,7 g de cristais.

Como descrito acima, o tempo necessário para obter cristais de tipo B pode ser um décimo ou menos em comparação com o tempo necessário para obter cristais de tipo A e, desse modo, foi confirmada a excelente filtrabilidade do cristal de tipo B da presente invenção.

(EXEMPLO DE ENSAIO 1-2)

Medição da velocidade de filtração 2

A filtrabilidade do cristal de tipo A do Composto 1 da invenção do Exemplo 10 foi comparada com a filtrabilidade do cristal de tipo B do Composto 1 da invenção do Exemplo 11. Para cada um dos casos, foram comparados os intervalos de tempo necessários em três passos, tais como (1) o tempo necessário para separar os cristais húmidos das águas-mães por aspiração a partir da introdução da solução de precipitado num vaso de filtração, (2) em seguida, o tempo necessário para lavar os cristais depositados no vaso de filtração por aspiração a partir da introdução de uma mistura de lavagem de água e metanol, e (3) finalmente, o tempo necessário para reduzir suficientemente a humidade dos cristais húmidos prosseguido a aspiração a partir do final da lavagem. Para os cristais de tipo A, demorou (1) 1 hora 5 minutos, (2) 1 hora 44 minutos e (3) 50 minutos, enquanto para os cristais de tipo B, demorou (1) 8 minuto, (2)

10 minutos e (4) 37 minutos. Assim, pôde ser confirmada a excelente filtrabilidade do cristal de tipo B da invenção.

(EXEMPLO DE ENSAIO 1-3)

Medição do teor de água após filtração

Os respectivos teores de água dos cristais obtidos no Exemplo 10 e Exemplo 11 foram calculados a partir do peso dos cristais húmidos e do peso dos cristais após secagem. Os teores de água foram de 52,5% e 39,3% para o cristal de tipo A e o cristal de tipo B, respectivamente. Assim, as propriedades de secagem do cristal de tipo B da presente invenção foram excelentes. Os resultados são apresentados no Quadro 1. No exemplo 10 e Exemplo 11, ambos foram secos durante 3 dias mas, na prática, pode ser facilmente conjecturado que o cristal de tipo B ao possuir um teor de água baixo exigiria menos tempo e energia para secar.

[Quadro 1]

Resultados da medição para o teor de água

Cristal	Peso dos cristais húmidos (kg)	Peso dos cristais após secagem (kg)	Teor de água (%)
Cristal de tipo A (Exemplo 10)	15,571	7,402	52,5
Cristal de tipo B (Exemplo 11)	12,211	7,412	39,3

(EXEMPLO DE ENSAIO 2)

Teste de solubilidade

Os cristais de tipo A do composto 1 da invenção preparados de acordo com o Exemplo 3 e os cristais de tipo B do composto 1 da invenção preparados de acordo com o Exemplo 4 foram respectivamente pesados até 10 mg num tubo de centrífugadora de 10 mL, foram respectivamente adicionados a cada 3 mL do 1º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (pH 1,2) e as soluções das misturas foram agitadas durante 24 horas a 37 °C. Após a agitação, as soluções foram filtradas, foi pipetado exactamente 1 mL de cada filtrado e foi adicionado exactamente 1 mL de acetonitrilo para obter uma solução da amostra.

As soluções de amostra foram analisadas utilizando a técnica de HPLC com as condições que se seguem e a concentração do composto na solução da amostra foi determinada comparando-a com a de uma solução padrão possuindo uma concentração já conhecida nas condições de HPLC que se seguem, para determinar a solubilidade.

O mesmo ensaio foi realizado com o 2º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (pH 6,8), para determinar a solubilidade.

Os resultados são apresentados no Quadro 3.

[Quadro 2] Condições

Volume de injeção: 10 µL

Detector: Espectrômetro de absorção no ultravioleta
(comprimento de onda: 235 nm)

Fase móvel: 50 mmol/L de di-hidrogenofosfato de sódio/acetonitrilo (55:45)

Coluna: YMC-Pack Pro C18, diâmetro interno: 4,6 mm, comprimento: 15 cm (YMC Corporation)

Temperatura da coluna: 40 °C

Caudal: 1,0 mL/min

[Quadro 3] Resultados do ensaio de solubilidade

Cristal	Solubilidade no 1º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (pH 1,2) (mg/mL)	Solubilidade no 2º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (pH 6,8) (mg/mL)
Cristal de tipo A	0,03	0,06
Cristal de tipo B	0,01	0,02

Como se mostra no Quadro 3, as solubilidades do cristal de tipo A no 1º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (pH 1,2) e 2º líquido do ensaio de desintegração da Farmacopeia Japonesa (PH 6,8) foram três vezes maiores do que aquelas dos cristais de tipo B, e pôde ser confirmada a solubilidade elevadas do cristal de tipo A da presente invenção.

(EXEMPLO DE ENSAIO 3)

Difracção de raios X

A análise de difracção de raios X foi realizada para os cristais obtidos nos respectivos Exemplos da presente descrição.

[Quadro 4] Condições de Medição

Aparelho de difracção de raios X: XRD-6000 fabricado por SHIMADZU CORPORATION

Fonte de raios X: CuK α (40 kV, 30 mA)

Modo de varrimento: contínuo

Velocidade de varrimento: 2°/min

Passo de varrimento: 0,02°

Eixo de orientação de varrimento: θ -2 θ

Gama de varrimento: 5° a 40°

Fenda de dispersão: 1°

Fenda de incidência: 0,30 mm

Os resultados da medição são como se segue.

Foram medidos os cristais do Composto 2 obtidos por um método de acordo com o Exemplo 1 e foi obtido o espectro mostrado na Fig. 1. No espectro de difracção de raios X dos cristais de Composto 2, foram observados picos característicos a 2 θ de 7,6°, 15,3°, 18,0°, 21,3° e 26,9°. Foram também observados picos a qualquer ou todos de 16,3°, 20,4°, 23,0° ou 30,5°, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observados picos a qualquer ou todos de 11,5°, 19,1°, 25,1° ou 25,8°, e quaisquer

destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Estes cristais foram avaliados como sendo cristais mesmo a partir da observação morfológica a olho nu e foi também confirmado a partir dos dados de análise descritos acima que eram cristais.

Além disso, foram medidos os cristais do Composto 3 obtidos por um método de acordo com o Exemplo 2 e foi obtido o espectro mostrado na Fig. 2. No espectro de difracção de raios X dos cristais de Composto 3, foram observados picos característicos a 2θ de $8,6^\circ$, $12,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,9^\circ$ e $21,0^\circ$. Foram também observados picos a qualquer ou todos de $14,7^\circ$, $18,4^\circ$, $19,4^\circ$ ou $22,1^\circ$, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observados picos a qualquer ou todos de $11,9^\circ$, $14,2^\circ$, $23,0^\circ$, $24,7^\circ$, $26,1^\circ$, $26,8^\circ$ ou $32,6^\circ$, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Estes cristais foram avaliados como sendo cristais mesmo a partir da observação morfológica a olho nu e foi também confirmado a partir dos dados de análise descritos acima que eram cristais.

Foram medidos os cristais de tipo A do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 3 e foi obtido o espectro mostrado na Fig. 3. No espectro de difracção de raios X do cristais de tipo A do Composto 1 da invenção, foram observados picos característicos a 2θ de $6,9^\circ$, $14,4^\circ$, $16,4^\circ$, $18,2^\circ$, $25,0^\circ$ e $27,5^\circ$. Foram também observados picos a qualquer ou todos de $20,0^\circ$, $20,7^\circ$, $22,9^\circ$ ou $25,4^\circ$, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observados picos a qualquer ou todos de $10,2^\circ$, $12,7^\circ$, $15,0^\circ$ ou $23,8^\circ$, e quaisquer

destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos.

Foram medidos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 6 e foi obtido o espectro mostrado na Fig. 6. No espectro de difracção de raios X dos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção, foram observados picos característicos a 2θ de $14,4'$, $15,9^\circ$, $17,3^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,9^\circ$. Foram também observados picos a qualquer ou todos de $8,6^\circ$, $9,8^\circ$, $21,2^\circ$, $23,6^\circ$ ou $28,4^\circ$, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observados picos a qualquer ou todos de $12,6^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $18,8^\circ$, $19,2^\circ$, $19,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,3^\circ$, $26,6^\circ$ ou $31,8^\circ$, e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos.

(EXEMPLO DE ENSAIO 3-2)

Método de medição da pureza cristalina

Quando se calcula a proporção de contaminação no caso de um tipo cristalino do Composto 1 da invenção contaminar outro tipo de cristal, é sugerido que se realize uma medição espectroscópica por difracção de raios X nas seguintes condições que utilizam um sistema óptico de feixe paralelo com uma plataforma de amostra rotativa. Descrevendo especificamente tomando como exemplo o caso em que o cristal de tipo A contamina cristais de tipo B, são utilizados cristais de tipo A que são cristalinamente puros como material padrão e é seleccionado um pico apropriado a partir dos picos característicos do cristal de tipo A (o pico apropriado pode ser exemplificado por um pico a

6,9 ± 0,2°). Em relação a esse pico são comparadas a intensidade de pico do material padrão e a intensidade de pico de uma amostra a ser medida; isto é, a intensidade de pico da amostra a ser medida é dividida pela intensidade de pico do material padrão, podendo desse modo ser calculada a proporção de contaminação dos cristais de tipo A na amostra.

[Quadro 5] Condições de medição

Aparelho de difracção de raios X: RINT 2200 Ultima+/PC
fabricado por Rigaku Corporation

Método de medição: Método de feixe paralelo, utilizando
plataforma de amostra rotativa

Fonte de raios X: CuK α (40 kV, 30 mA)

Modo de varrimento: contínuo

Velocidade de varrimento: 2°/min

Passo de varrimento: 0,02°

Eixo de orientação de varrimento: θ -2 θ

Gama de varrimento: 3° a 40°

Fenda de dispersão: aberta

Fenda de incidência: aberta

Velocidade de rotação da plataforma da amostra: 120 rpm

(EXEMPLO DE ENSAIO 4)

Análise calorimétrica de varrimento diferencial

Foi colocado 1 a 3 mg dos cristais obtidos no Exemplo 3 ou 4 da presente descrição numa recipiente de alumínio aberto, e a medição foi realizada numa atmosfera de azoto seco desde 50 °C a

220 °C a uma velocidade de aquecimento de 10 °C/min, utilizando um aparelho de medição calorimétrica de varrimento diferencial DSC PYRIS Diamond fabricado por PerkinElmer, Inc. Alternativamente, a medição foi realizada desde 50 °C a 220 °C a uma velocidade de aquecimento de 10 °C/min, utilizando um aparelho de medição calorimétrica de varrimento diferencial DSC DSC3200 fabricado por Bruker AXS K.K.

Os resultados são como se segue.

Foi feita uma medição com os cristais de tipo A do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 3 e, em consequência, foi obtido o gráfico mostrado na Fig. 4. Na análise calorimétrica de varrimento diferencial dos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção, foi observado um pico endotérmico a cerca de 182 °C. Adicionalmente, não foi observado qualquer pico particular que sugira a existência de um hidrato ou um solvato.

Além disso, foi feita uma medição com os cristais de tipo B do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 4 e, em consequência, foi obtido o gráfico mostrado na Fig. 7. Na análise calorimétrica de varrimento diferencial dos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção, foi observado um pico endotérmico a cerca de 203 °C. Adicionalmente, não foi observado qualquer pico particular que sugira a existência de um hidrato ou um solvato.

Além do mais, verificou-se que o gráfico dos cristais preparados no Exemplo 10 era substancialmente idêntico à Fig. 4 e, desse modo, era o cristal de tipo A. Além disso, os gráficos dos cristais preparados nos Exemplos 5 a 7 e 11,

respectivamente, eram também substancialmente idênticos à Fig. 7 e foi sugerido que eram o cristal de tipo B.

De acordo com a presente invenção, não há qualquer problema particular se os compostos da invenção estiverem na forma de hidrato ou solvato, mas é mais preferido que estes sejam anidridos ou não solvatos.

(EXEMPLO DE ENSAIO 5)

Análise espectroscópica por absorção no infravermelho

No que diz respeito aos cristais obtidos pelos métodos de acordo com o Exemplo 3 ou 6 da presente descrição, a medição foi feita por um método de disco de brometo de potássio.

Os resultados são como se segue.

Foi feita uma medição com os cristais de tipo A do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 3, e como uma consequência, foi obtido o espectro mostrado na Fig. 5. Como uma consequência, no espectro de absorção no infravermelho dos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção, foram observadas bandas de absorção no infravermelho significativas aos números de onda 3361, 2938, 1712, 1204, 1011 e 746 cm^{-1} . Foram também observadas bandas de absorção no infravermelho a qualquer ou todos de 3443, 3349, 1620, 1515, 1480 ou 1278 cm^{-1} , e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observadas bandas de absorção no infravermelho a qualquer ou todos de 3473, 1585, 1432, 1343, 1159, 781 ou 615 cm^{-1} , e quaisquer destes

também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos.

Além disso, foi feita uma medição com os cristais de tipo B do Composto 1 da invenção obtidos por um método de acordo com o Exemplo 6, e como uma consequência, foi obtido o espectro mostrado na Fig. 8. Como uma consequência, no espectro de absorção no infravermelho dos cristais de tipo B, foram observadas bandas de absorção no infravermelho significativas aos números de onda 2939, 1720, 1224, 1016 e 751 cm^{-1} . Foram também observadas bandas de absorção no infravermelho a qualquer ou todos de 3407, 3358, 1513, 1476 ou 852 cm^{-1} , e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos. Além disso, foram também observadas bandas de absorção no infravermelho a qualquer ou todos de 3447, 3325, 1615, 1339, 1157, 945, 783 e 617 cm^{-1} e quaisquer destes também podem ser interpretados pelo menos como picos característicos.

(EXEMPLO DE ENSAIO 6)

Medição quantitativa de cristais

Foi colocado 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8 ou 3,2 mg de um material padrão do cristal de tipo A do Composto 1 da invenção num recipiente de alumínio aberto e foi feita a medição numa atmosfera de azoto seco desde 50 °C a 220 °C a uma velocidade de aquecimento de 50 °C/min, utilizando um aparelho de medição calorimétrica de varrimento diferencial DSC PYRIS Diamond fabricado por PerkinElmer, Inc. Deste modo foi determinada a área (mJ) de um pico endotérmico a cerca de 185 °C

e foi preparada uma curva de calibração para quantificação dos cristais de tipo A.

Foi também colocado 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8 ou 3,2 mg de um material padrão do cristal de tipo B do Composto 1 da invenção num recipiente de alumínio aberto e foi feita a medição numa atmosfera de azoto seco desde 50 °C a 220 °C a uma velocidade de aquecimento de 50 °C/min, utilizando um aparelho de medição calorimétrica de varrimento diferencial DSC PYRIS Diamond fabricado por PerkinElmer, Inc. Deste modo foi determinado a área (mJ) de um pico endotérmico a cerca de 205 °C e foi preparada uma curva de calibração para quantificação dos cristais de tipo B.

A curva de calibração para o cristal de tipo A é mostrada na Fig. 9.

Além disso, a curva de calibração para o cristal de tipo B é mostrada na Fig. 10.

Verificou-se que era possível quantificar com ambos os cristais de tipo A e os cristais de tipo B.

Adicionalmente, como material padrão do cristal de tipo A, foi realizada uma medição utilizando cristais que foram obtidos de acordo com o método do Exemplo 3 da presente descrição, tinham em particular uma forma preferida, e apresentaram um único pico endotérmico característico na análise calorimétrica de varrimento diferencial.

Além disso, como material padrão do cristal de tipo B, foi realizada uma medição utilizando cristais que foram obtidos de

acordo com o método do Exemplo 4 da presente descrição, tinham em particular um forma preferida, e apresentaram um único pico endotérmico característico na análise calorimétrica de varrimento diferencial.

(EXEMPLO DE ENSAIO 7)

Quantificação dos compostos da invenção

A detecção e quantificação dos compostos da invenção foram realizadas nas seguintes condições de HPLC.

[Quadro 6] Condições

Concentração da amostra: 0,2 mg/mL

(Compostos 1 da invenção e 3: dissolvidos numa solução mista de água/acetonitrilo (1:1)

Composto 2: dissolvido em acetonitrilo)

Volume de injeção: 10 µL

Detector: Espectrómetro de absorção no ultravioleta (comprimento de onda: 235 nm)

Coluna: YMC-Pack Pro C18, diâmetro interno: 4,6 mm, comprimento: 15 cm (YMC Corporation)

Temperatura da coluna: 40 °C

Fase móvel A: 50 mmol/L de di-hidrogenofosfato de sódio

Fase móvel B: acetonitrilo

Programa de gradiente: O gradiente de concentração é controlado mudando a proporção da mistura de fase móvel A e fase móvel B como se mostra no Quadro 7.

Caudal: 1,0 mL/min

[Quadro 7] Programa de gradiente

Lapso de tempo após injeção (min)	Fase móvel A (%)	Fase móvel B (%)
0-45	65 → 20	35 → 80
45-60	65	35

Como uma consequência, como tempo de retenção, foram observados picos a cerca de 15 minutos para o Composto 1 da invenção, a cerca de 30 minutos para o Composto 2 e a cerca de 25 minutos para o Composto 3.

Foram obtidas curvas de calibração utilizando quantidades conhecidas dos respectivos materiais padrão dos compostos da invenção. As curvas de calibração exibiram linearidade.

Foi confirmado que é possível uma medição quantitativa para os compostos da invenção pelas condições de HPLC da presente invenção.

(EXEMPLO DE ENSAIO 8)

Efeito de supressão da produção de PGE₂ a partir de células MG-63 estimulados com IL-1 β

Para os compostos da invenção, o efeito na supressão da produção de PGE₂ provocada por Interleucina (IL)-1 β , a qual é um material estimulante inflamatório, foi investigado de acordo com o método da Publicação da Patente Internacional n° WO 03/70686.

Como uma consequência, todos os compostos obtidos pelos métodos descritos nos Exemplos 1 a 9 suprimiram a produção de PGE₂ provocada por IL-1 β , em 50% ou mais a 0,1 μ M. Além disso, não foi observado qualquer efeito citotóxico sobre as células para qualquer dos compostos de ensaio a esta concentração. Por conseguinte, os compostos da invenção são úteis como fármacos inibidores contra a produção de prostaglandina inflamatória.

(EXEMPLO DE ENSAIO 9)

Efeito profilático e terapêutico contra artrite adjuvante de rato

Para os compostos da invenção, o efeito supressor contra o edema da planta da pata na artrite adjuvante de rato, o qual é um modelo patológico para a artrite reumatóide crónica como sendo uma das doenças auto-imunes e também uma doença inflamatória crónica, foi investigado de acordo com o método da Publicação da Patente Internacional n° WO 03/70686. O composto de ensaio foi suspenso em água purificada contendo 0,5% de metilcelulose e foi administrado por via oral a animais de ensaio a uma dose de 0,1 a 50 mg/0,2 mL/kg.

Como consequência, ambos os compostos obtidos no Exemplo 3 e Exemplo 6 suprimiram o edema da planta da pata na artrite adjuvante de rato, em comparação com o grupo de controlo positivo.

Além disso, durante o presente ensaio, não foi observada qualquer mortalidade nos animais de ensaio. Por conseguinte, os compostos da invenção são úteis como fármacos profiláticos e/ou

terapêuticos para a artrite reumatóide crónica e doenças auto-imunes.

(EXEMPLO DE ENSAIO 10)

Observação por microscópio de varrimento electrónico (SEM)

Os cristais obtidos no Exemplo 3 ou 4 da presente descrição foram observados por observação.

Foi feita uma medição com os cristais de tipo A do Composto 1 da invenção do Exemplo 3 e, como uma consequência, foi obtida a fotografia de SEM mostrada na Fig. 11.

Foi feita uma medição com os cristais de tipo B do Composto 1 da invenção do Exemplo 4 e, como uma consequência, foi obtida a fotografia de SEM mostrada na Fig. 12.

Não obstante, estas fotografias são apresentadas apenas para efeitos de referência, e as propriedades de qualquer dos cristais da presente invenção não pretendem estar definidas pelas imagens de microscopia electrónica nem precisam de estar limitadas às mesmas.

Breve Descrição dos Desenhos

Fig. 1 é um espectro de difracção de raios X dos cristais do Composto 2. No diagrama, o eixo vertical indica intensidade (CPS) e o eixo horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 2 é um espectro de difracção de raios X dos cristais do Composto 3. No diagrama, o eixo vertical indica intensidade (CPS) e o eixo horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 3 é um espectro de difracção de raios X dos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica intensidade (CPS) e o eixo horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 4 é uma análise calorimétrica de varrimento diferencial de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica mW e o eixo horizontal indica temperatura ($^{\circ}$ C).

Fig. 5 é um espectro de absorção no infravermelho de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica transmitância (%) e o eixo horizontal indica cm^{-1} .

Fig. 6 é um espectro de difracção de raios X de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica intensidade (CPS) e o eixo horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 7 é uma análise calorimétrica de varrimento diferencial de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica mW e o eixo horizontal indica temperatura ($^{\circ}$ C).

Fig. 8 é um espectro de absorção no infravermelho de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica transmitância (%) e o eixo horizontal indica cm^{-1} .

Fig. 9 mostra uma curva de calibração para a análise calorimétrica de varrimento diferencial de cristais de tipo A do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica área (mJ) e o eixo horizontal indica peso (mg).

Fig. 10 mostra uma curva de calibração para a análise calorimétrica de varrimento diferencial de cristais de tipo B do Composto 1 da invenção. No diagrama, o eixo vertical indica área (mJ) e o eixo horizontal indica peso (mg).

Fig. 11 é uma fotografia de microscopia de varrimento electrónico (SEM), a qual é uma fotografia que mostra a forma cristalina dos cristais de tipo A do Composto 1 da invenção.

Fig. 12 é uma fotografia de microscopia de varrimento electrónico (SEM), a qual é uma fotografia que mostra a forma cristalina dos cristais de tipo B do Composto 1 da invenção.

Lisboa, 4 de Abril de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Cristal de tipo B do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo pelo menos um ou mais picos característicos a 2θ seleccionados de $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ e $22,9 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
2. Cristal de tipo B de acordo com a reivindicação 1, em que o cristal tem picos característicos a 2θ de $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ e $22,9 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
3. Cristal de tipo B de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o cristal tem picos característicos a 2θ de $8,6 \pm 0,2^\circ$, $9,8 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $21,2 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$ e $28,4 \pm 0,2^\circ$, num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
4. Cristal de tipo B de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em que o cristal tem um pico endotérmico a cerca de 203°C numa análise calorimétrica de varrimento diferencial (velocidade de aquecimento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
5. Cristal de tipo B de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que o cristal tem bandas de absorção no infravermelho a números de onda de cerca de 2939, 1720,

1224, 1016 e 751 cm^{-1} num espectro de absorção no infravermelho obtido pelo método de disco de KBr.

6. Cristal de tipo A do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico possuindo pelo menos um ou mais picos característicos a 2θ seleccionados de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ e $27,5 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
7. Cristal de tipo A de acordo com a reivindicação 6, em que o cristal tem picos característicos a 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ e $27,5 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
8. Cristal de tipo A de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que o cristal tem picos característicos a 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $20,0 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $25,4 \pm 0,2^\circ$ e $27,5 \pm 0,2^\circ$ num espectro de difracção de raios X obtido utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$.
9. Cristal de tipo A de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8, em que o cristal tem um pico endotérmico a cerca de 182°C numa análise calorimétrica de varrimento diferencial (velocidade de aquecimento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
10. Cristal de tipo A de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9, em que tem bandas de absorção no infravermelho a números de onda de cerca de 3361, 2938, 1712, 1204, 1011 e

746 cm^{-1} num espectro de absorção no infravermelho obtido pelo método de disco de KBr.

11. Composição farmacêutica compreendendo o cristal de tipo B do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, como um ingrediente activo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.
12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que o veículo farmacêuticamente aceitável é um produto seco e a composição farmacêutica é uma preparação seca.
13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que a pureza cristalina do cristal de tipo B é pelo menos de 90% em peso ou maior.
14. Composição farmacêutica compreendendo o cristal de tipo A do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 10, como um ingrediente activo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.
15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que o veículo farmacêuticamente aceitável é um produto seco e a composição farmacêutica é uma preparação seca.
16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 ou 15, em que a pureza cristalina do cristal de tipo A é pelo menos de 90% em peso ou maior.

17. Método de produção de um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, compreendendo o método cristalizar ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a partir de uma solução possuindo ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico dissolvido em qualquer um ou dois ou mais solventes seleccionados do grupo consistindo de acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, solução mista de metanol/ácido acético e acetonitrilo.
18. Método de produção de um cristal de tipo B de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, compreendendo o método adicionar um ácido a uma solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico e adicionar em seguida cristais de tipo B do composto como núcleos de cristalização imediatamente antes de ocorrer a cristalização pela adição do ácido, de acordo com o que são formados cristais de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.
19. Método de produção de um cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, de acordo com a reivindicação 18, em que a solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico é um hidrolisado alcalino de um éster de alquilo C₁₋₄ do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

20. Método de produção de um cristal de tipo A do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, compreendendo o método adicionar um ácido a uma solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico para produzir cristais de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, e obter os cristais.
21. Método de produção de um cristal de tipo A do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, de acordo com a reivindicação 20, em que a solução básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico é um hidrolisado alcalino de um éster de alquilo C₁₋₄ do ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

Lisboa, 4 de Abril de 2013

Figura 1

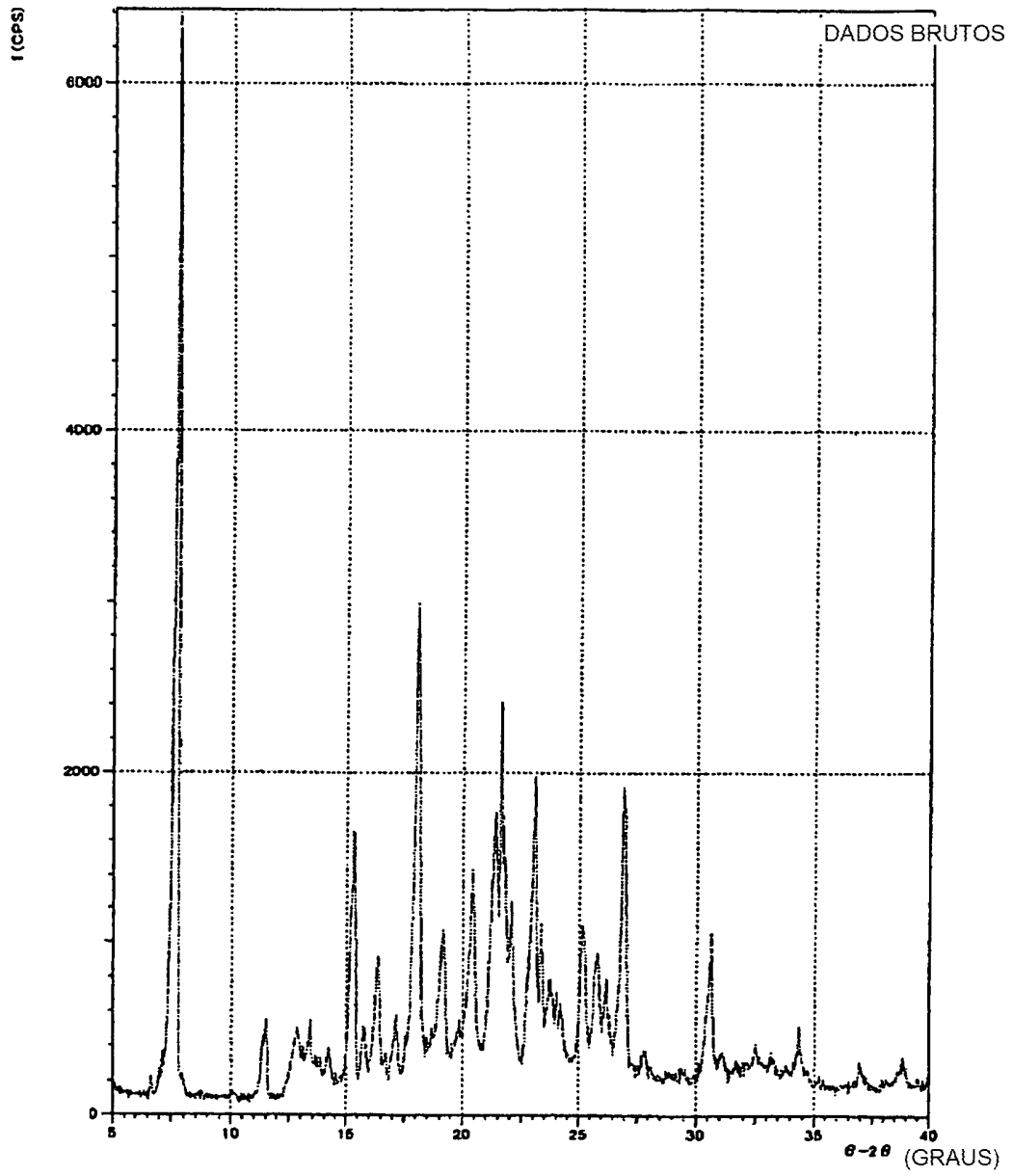


Figura 2

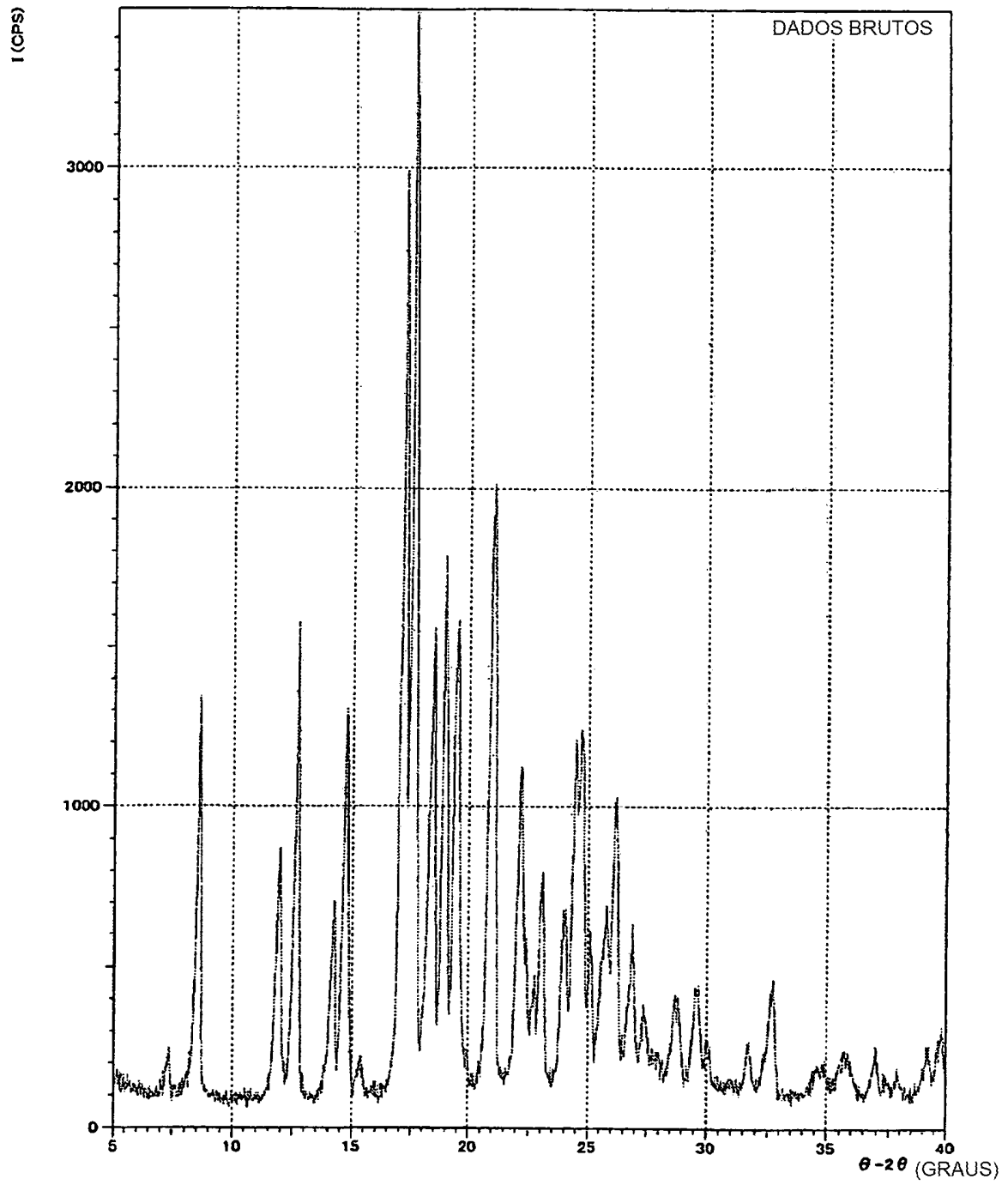


Figura 3

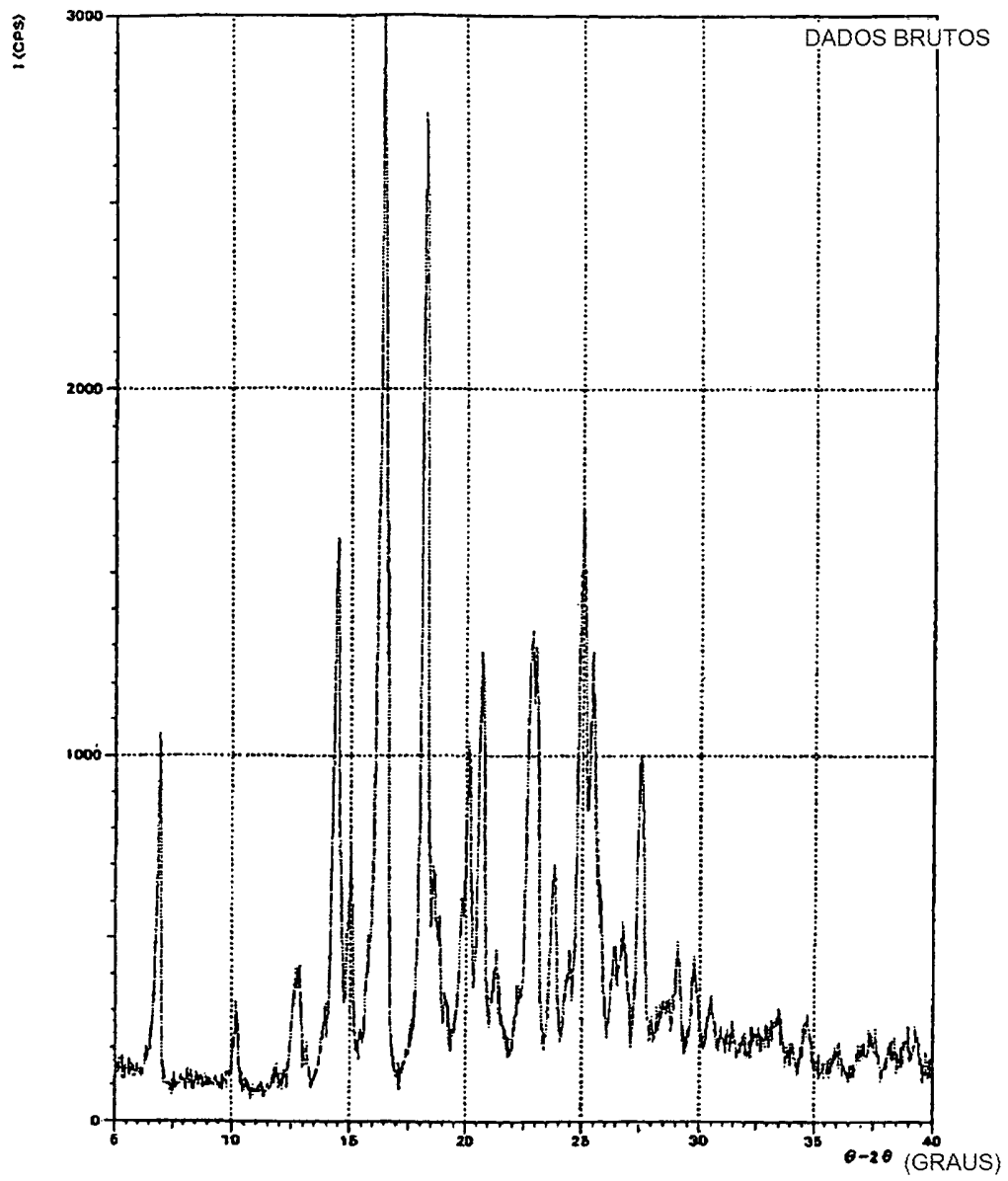


Figura 4

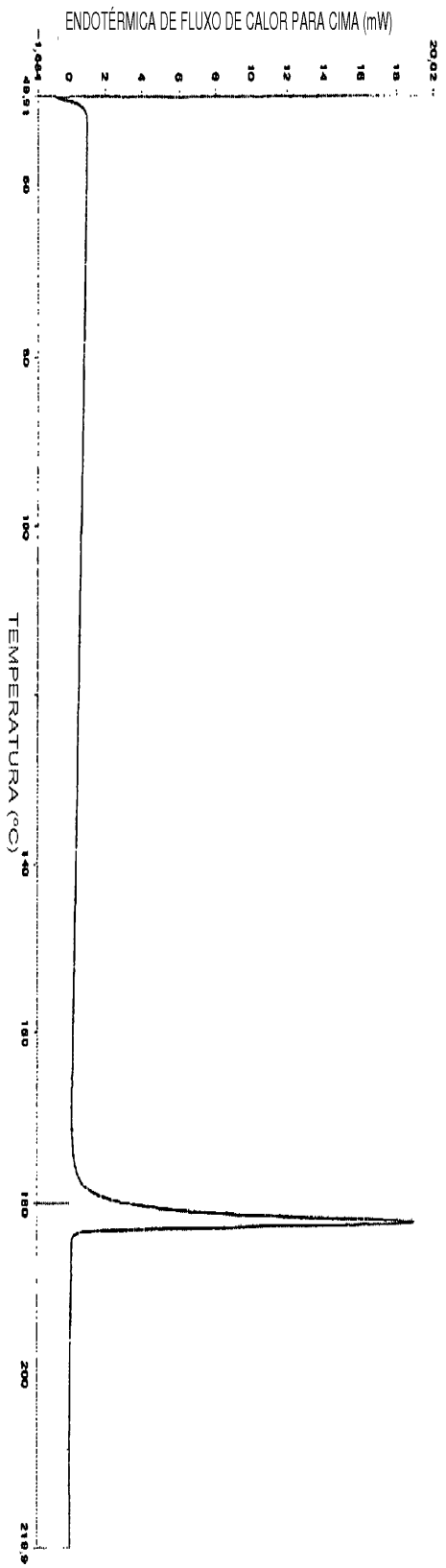


Figura 5

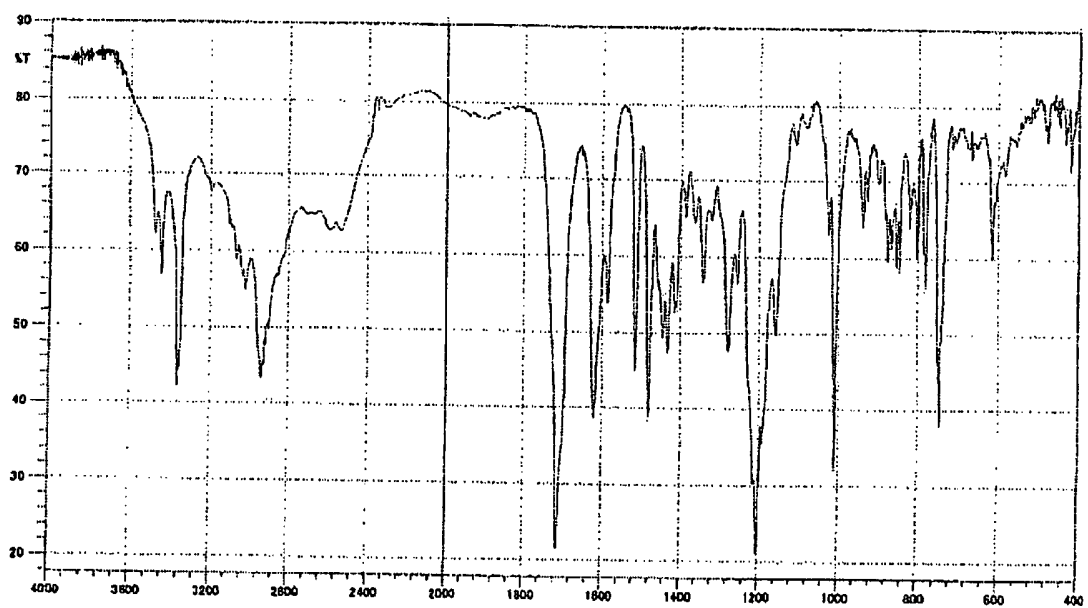


Figura 6

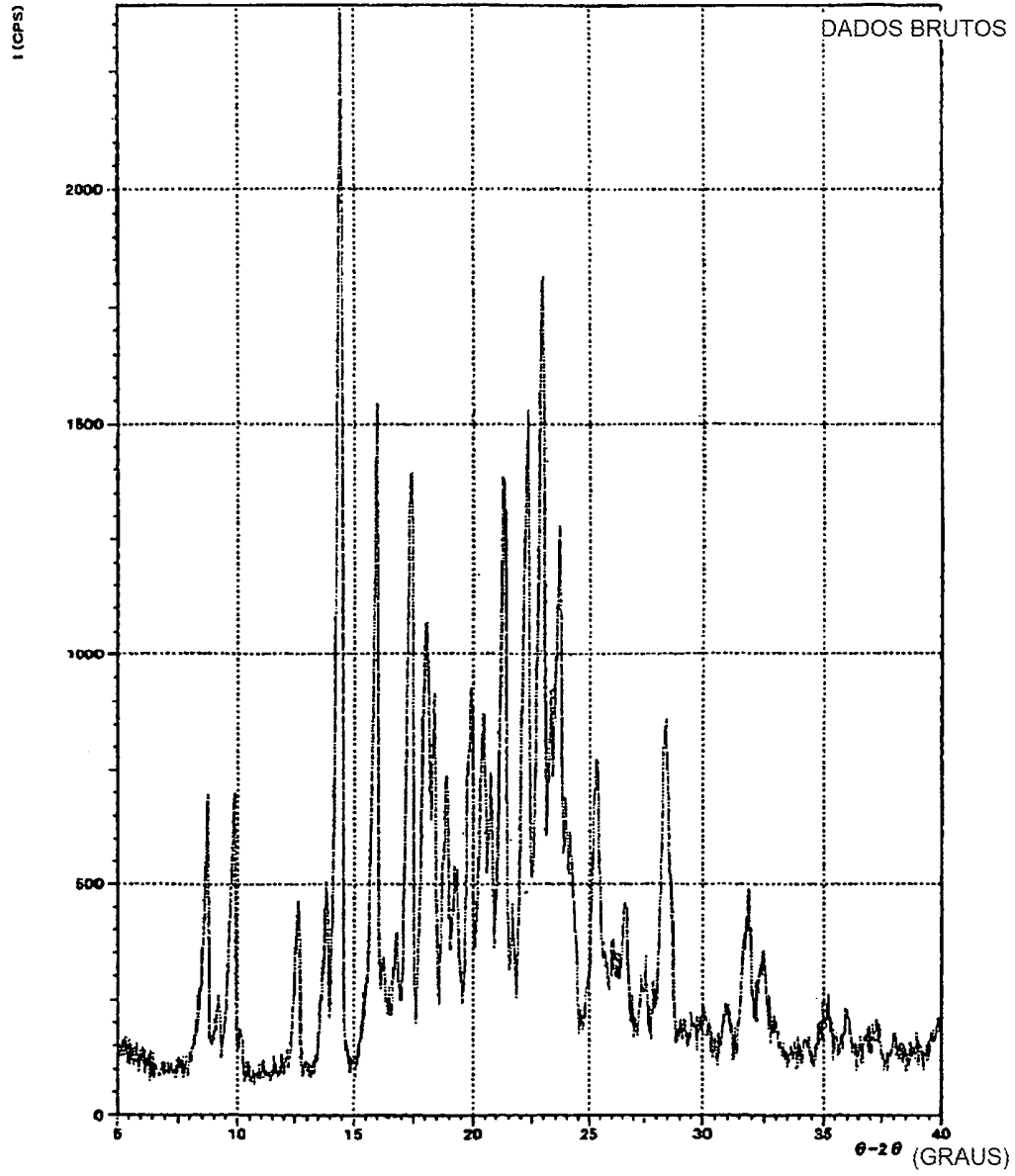


Figura 7

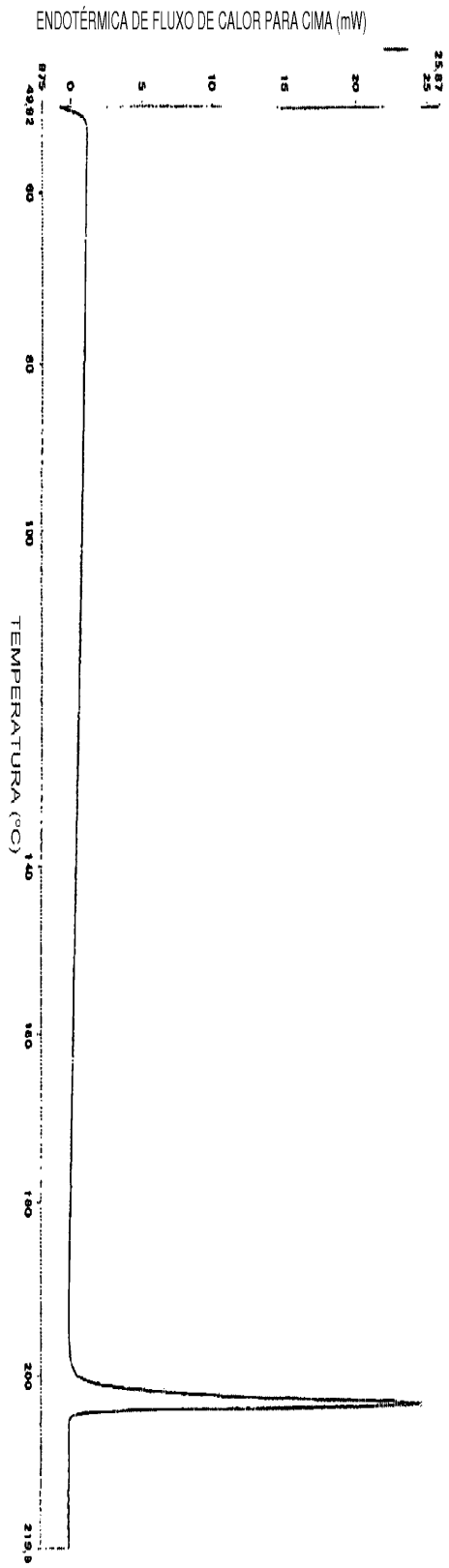


Figura 8

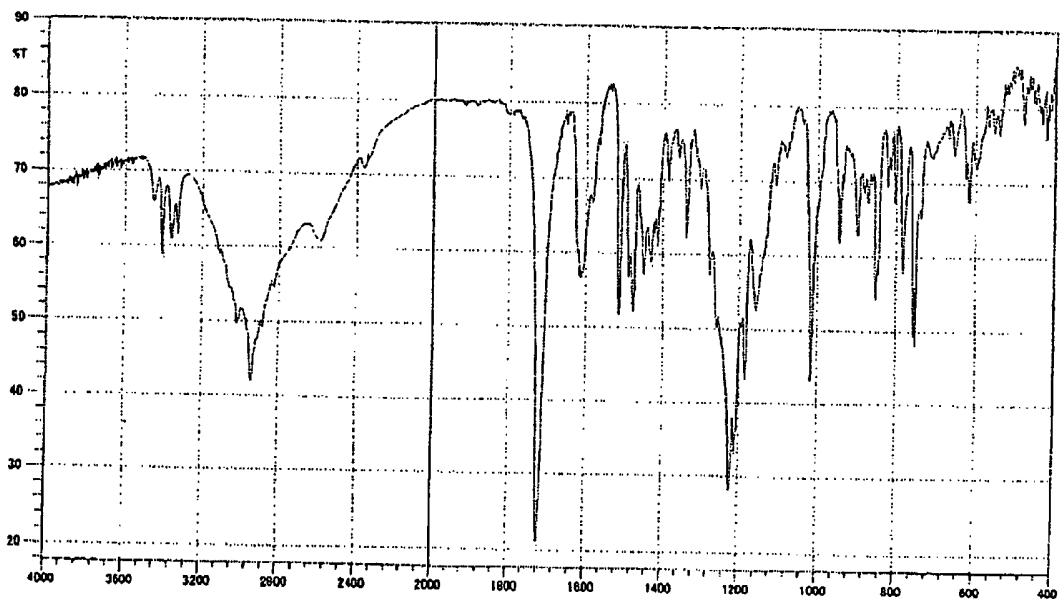


Figura 9

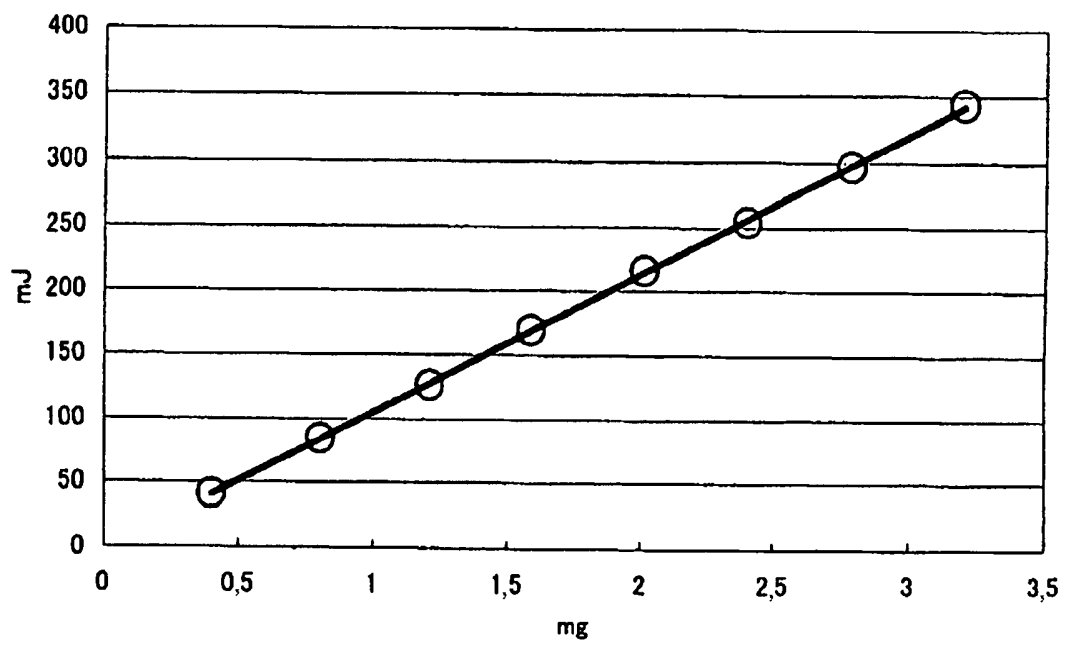


Figura 10

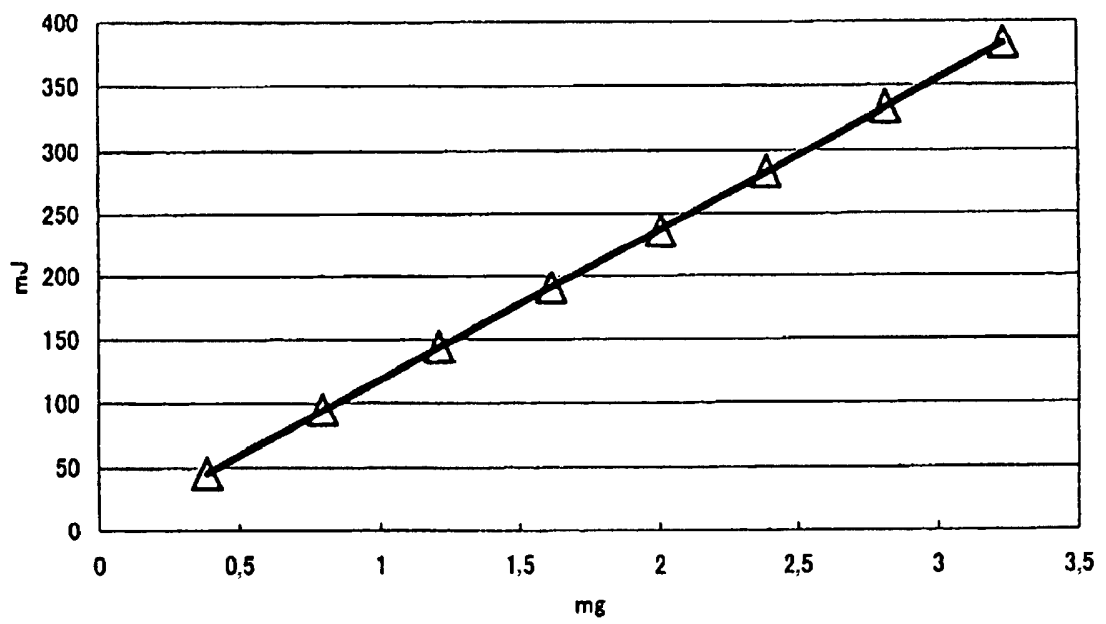


Figura 11

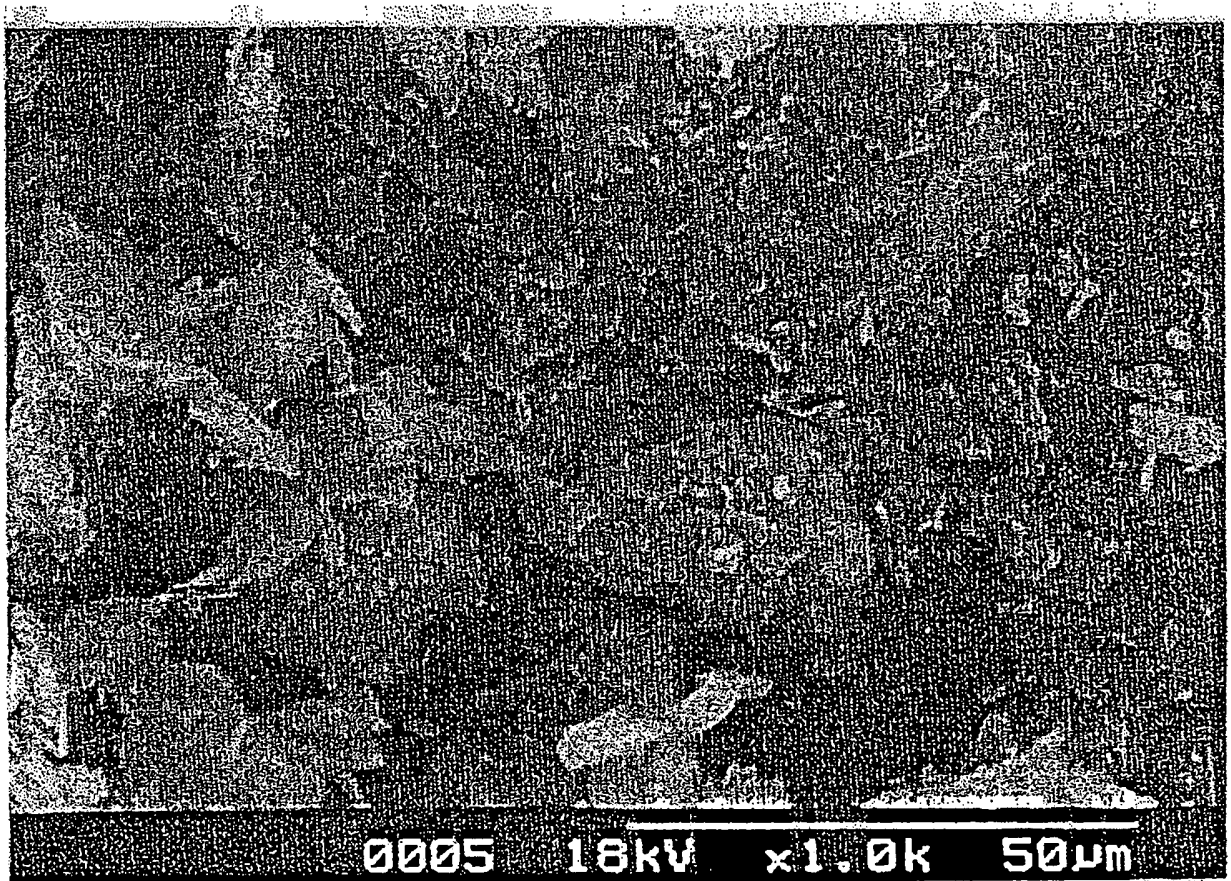


Figura 12

