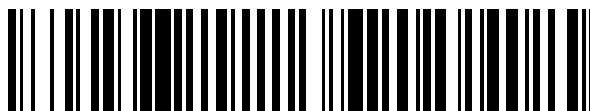


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 782**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 07790690 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2045244**

54 Título: **Cristal novedoso de ácido fenilalcanoico sustituido y procedimientos de preparación**

30 Prioridad:

20.07.2006 JP 2006197637

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

08.05.2013

73 Titular/es:

**ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (100.0%)
1-105 KANDA JINBOCHO CHIYODA-KU
TOKYO 101-8101, JP**

72 Inventor/es:

**ARIMOTO, YUICHI;
ISHII, NAOYUKI y
SHODA, MOTOSHI**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 402 782 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cristal novedoso de ácido fenilalcanoico sustituido y procedimiento de preparación

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a cristales novedosos. Más particularmente, la presente invención se refiere a cristales novedosos del compuesto ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, o a un procedimiento para preparar dichos cristales.

10

Técnica anterior

Se ha documentado el hecho de que el ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico tiene un efecto inhibidor de la producción de prostaglandinas y leucotrienos, de ahí su utilidad en la profilaxis y/o el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias causadas por mediadores lipídicos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas o dolor, y se han dado a conocer procedimientos para preparar dicho compuesto.

15

[Documento de patente 1] WO 03/70686

20

Descripción de la invención

Problemas que pretende resolver la invención

25

Un objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un aspecto preferente o un procedimiento para la mejora en la utilización del compuesto, según la presente invención, como medicamento.

Medios para resolver los problemas

30

El compuesto 1 de la presente invención, el ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico (en lo sucesivo, se puede designar "compuesto 1 de la invención"), se obtiene, según el procedimiento de preparación conocido descrito anteriormente, mediante la adición de una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio a una solución en metanol de 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo, la agitación de la solución de mezcla a 60°C durante 16 horas, la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, la acidificación de la mezcla de reacción con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% con refrigeración con hielo, la extracción de la mezcla de reacción con acetato de etilo, el lavado de la capa orgánica con solución saturada de cloruro sódico, el secado y, a continuación, la destilación del disolvente a presión reducida. Según este procedimiento de preparación conocido, el compuesto de la invención se obtiene en forma de sustancia oleosa entre incolora y marrón. Los presentes inventores de la presente invención se dieron cuenta de que, en la administración del compuesto 1 de la invención como medicamento, era necesaria una nueva mejora con el fin de facilitar más su manipulación. Por consiguiente, llevaron a cabo una amplia investigación y confirmaron que el compuesto 1 de la invención cristaliza, con lo que completaron la presente invención.

35

40

45

Según la presente invención, dado que se proporcionan cristales del compuesto 1 de la invención, se facilita su manipulación en los procedimientos de formulación y resulta sencillo hacer que el contenido del compuesto de la invención sea constante en cada preparación, dos aspectos muy preferentes. Además, los cristales de los compuestos de la invención también permiten, en lo que se refiere a la eliminación de los disolventes y similares, una eliminación sencilla y más completa de los disolventes y similares en comparación con una sustancia oleosa. Los cristales también resultan apropiados para la producción a escala industrial y son altamente preferentes.

50

Además, los presentes inventores de la presente invención llevaron a cabo una investigación sobre los cristales mencionados anteriormente y, como resultado, pusieron de manifiesto que el compuesto 1 de la invención existe en forma de cristales de tipo A y cristales de tipo B, que son novedosos y exhiben las propiedades que se describen a continuación, y que los cristales de los dos tipos exhiben respectivamente propiedades preferentes. Los presentes inventores también establecieron un método de obtención selectiva de dichos cristales y, de este modo, completaron la presente invención.

55

60

Además, según el procedimiento de preparación conocido descrito anteriormente, se obtiene 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo (en lo sucesivo, se puede designar "compuesto 2") mediante la adición de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, tolueno y tetraquitrifenilfosfina-paladio(0), a una solución en etanol de 3-(3-bromo-4-hidroxi-5-nitrofenil)propionato de metilo y ácido 1-metil-1H-indazol-5-bórico, la agitación de la solución de mezcla a 80°C durante 16 horas, la adición posterior de acetato de etilo a la mezcla de reacción y el lavado de la mezcla de reacción sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro sódico, el secado de la capa orgánica y, a continuación, la separación por destilación del disolvente a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna rápida. Con respecto a este procedimiento de preparación conocido, no se

65

menciona nada acerca de la forma de los compuestos de la invención. Según este procedimiento de preparación conocido, no se puede decir necesariamente que la manipulación durante la producción sea sencilla. Además, los presentes inventores de la presente invención confirmaron que, si se utiliza el compuesto 2 como medicamento, se producen problemas a la hora de obtener dicho medicamento con un contenido constante del compuesto, lo que facilita la eliminación del disolvente y similares. Los presentes inventores también confirmaron que el compuesto 2 se puede obtener en una nueva forma cristalina.

Además, según el procedimiento de preparación conocido descrito anteriormente, se obtiene 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo (en lo sucesivo, se puede designar "compuesto 3") mediante la adición de níquel Raney 2800 a una solución en acetato de etilo/metanol del compuesto 2 descrito anteriormente, la agitación de la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas, la filtración posterior de la mezcla de reacción, la separación por destilación del disolvente del filtrado a presión reducida y, a continuación, la purificación del residuo por cromatografía en columna. En este procedimiento de preparación conocido, no se menciona nada acerca de la forma del compuesto 3, pero no se puede decir necesariamente que su manipulación sea sencilla durante la producción. Además, los presentes inventores de la presente invención confirmaron que, si se utiliza el compuesto 3 como medicamento, aparecen problemas a la hora de obtener dicho medicamento con un contenido constante del compuesto, lo que facilita la eliminación del disolvente y similares, y de este modo completaron la presente invención.

De este modo, la presente invención consiste en lo siguiente.

(1) Un cristal de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, en el que dicho cristal es un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta, como mínimo, uno o más picos característicos en 2θ seleccionados entre $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ y $22,9 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, o en el que el cristal es un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta, como mínimo, uno o más picos característicos en 2θ seleccionados entre $6,9 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ y $27,5 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Además, el ángulo 2θ del espectro de difracción de rayos X en polvo puede tener cierto error de medición admisible debido a diversos factores, y los valores reales correspondientes de medición presentan habitualmente fluctuaciones de $\pm 0,3^\circ$, típicamente de $\pm 0,2^\circ$ y de aproximadamente $\pm 0,1^\circ$ para mediciones más preferentes. Por consiguiente, debe entenderse que, en la presente memoria, el ángulo 2θ para una muestra específica obtenida sobre la base de los valores de medición reales puede incluir dicho error admisible.

(2) El cristal, según el punto (1) anterior, en el que el cristal es un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta picos característicos en 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ y $27,5 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo.

(3) El cristal, según los puntos (1) o (2) anteriores, en el que el cristal es un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta un pico endotérmico a aproximadamente 182°C en un análisis por calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

Además, el pico endotérmico del análisis por calorimetría diferencial de barrido es una propiedad intrínseca inherente a los cristales de los compuestos de la invención, pero no se puede negar que, en la medición real, existe una posibilidad de fluctuación en el punto de fusión que es atribuible al error experimental, así como a la incorporación de una cantidad opcionalmente admisible de impurezas y similares. Por consiguiente, el experto en la materia comprenderá en grado suficiente hasta qué punto pueden fluctuar los valores de medición reales de la temperatura del pico endotérmico en la presente invención, siendo previsible habitualmente, por ejemplo, un error de habitualmente $\pm 5^\circ$, típicamente de aproximadamente $\pm 3^\circ$ y de aproximadamente $\pm 2^\circ$ para mediciones preferentes.

(4) El cristal, según cualquiera de los puntos (1), (2) o (3) anteriores, en el que el cristal es un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta bandas de absorción de infrarrojos visibles alrededor de números de onda de 3361, 2938, 1712, 1204, 1011 y 746 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos obtenido por un método de disco de KBr.

Cabe señalar que se permite cierto error de medición en el número de onda del espectro de absorción de infrarrojos, y se considera que la presente invención puede incluir también dicho error. El experto en la materia comprenderá en grado suficiente el alcance del error, y, por ejemplo, en la 4ª edición de la Farmacopea Europea, se indica que, en una prueba de identificación por medio de un espectro de absorción de infrarrojos, los datos deben ser coherentes dentro de un intervalo de $\pm 0,5\%$ de la escala de número de onda cuando se compara con el espectro de referencia. Según la presente invención, no existe ninguna limitación particular, pero se puede asumir dicho intervalo de error considerado convencionalmente, y, por ejemplo, como medida, un cambio de aproximadamente $\pm 0,8\%$, preferentemente de aproximadamente $\pm 0,5\%$ y de forma particularmente preferente de aproximadamente $\pm 0,2\%$ se puede dar como ejemplo para los valores de medición reales en la escala del número de onda.

- (5) El cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en el que la pureza cristalina es, como mínimo, del 90% en peso o mayor.
- 5 (6) El cristal, según el punto (1) anterior, en el que el cristal es un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta picos característicos en 2θ de $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ y $22,9 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo.
- 10 (7) El cristal, según los puntos (1) o (6) anteriores, en el que el cristal es un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta un pico endotérmico a aproximadamente 203°C en un análisis por calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 15 (8) El cristal, según cualquiera de los puntos (1), (6) o (7) anteriores, en el que el cristal es un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta bandas de absorción de infrarrojos visibles alrededor de números de onda de 2939, 1720, 1224, 1016 y 751 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos obtenido por un método de disco de KBr.
- 20 (9) El cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, en el que la pureza cristalina es, como mínimo, del 90% en peso o mayor.
- 25 (10) Una composición farmacéutica, que comprende cualquiera de los cristales de tipo A o de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (9) anteriores, como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 (11) La composición farmacéutica, según el punto (10) anterior, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un producto seco y la composición farmacéutica es una preparación seca.
- 35 (12) La composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en la que la pureza cristalina del cristal de tipo A es, como mínimo, del 90% en peso o mayor, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 (13) La composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) o (6) a (9) anteriores, en la que la pureza cristalina del cristal de tipo B es, como mínimo, del 90% en peso o mayor, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 (14) Un procedimiento para preparar un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a una solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a fin de producir cristales de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, y la obtención de dichos cristales.
- 50 (15) El procedimiento para preparar un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según el punto (14) anterior, en el que la solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico es un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.
- 55 (16) El procedimiento para preparar un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a la solución de reacción obtenida tras una reacción de hidrólisis alcalina de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a fin de producir cristales de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, y la obtención de dichos cristales.
- 60 (17) El procedimiento para preparar un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de los puntos (1) o (6) a (9) anteriores, comprendiendo dicho procedimiento la cristalización de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a partir de una solución que contiene ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico disuelto en uno o dos o más disolventes cualesquiera seleccionados entre el grupo compuesto por acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, solución de mezcla de metanol/ácido acético, y acetonitrilo.
- 65 (18) El procedimiento para preparar un cristal, según cualquiera de los puntos (1) o (6) a (9) anteriores, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a una solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y a continuación la adición de cristales de tipo B del compuesto como

cristales semilla inmediatamente antes de que tenga lugar la cristalización por la adición del ácido, formándose de este modo los cristales de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

5 (19) El procedimiento para preparar un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según el punto (18) anterior, en el que la solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico es un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

10 (20) El procedimiento para preparar un cristal, según cualquiera de los puntos (1) o (6) a (9) anteriores, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a la solución de reacción obtenida tras una reacción de hidrólisis alcalina de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y, a continuación, la adición de cristales de tipo B del compuesto como cristales semilla a la solución de reacción inmediatamente antes de que tenga lugar la cristalización por la adición del ácido, formándose de este modo los cristales de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

15 Los cristales del compuesto 1 según la presente invención son altamente ventajosos en los procedimientos de formulación en el sentido de que resulta sencillo hacer que el contenido del compuesto de la invención sea constante en cada preparación y similares. Además, los cristales también son favorables en el sentido de que resulta sencillo eliminar los disolventes y similares de los mismos en comparación con el caso de una sustancia oleosa, lo que los hace adecuados para la producción a escala industrial.

20 Como cristales del compuesto 1 de la invención utilizados en ciertos aspectos de la presente invención, se puede mencionar favorablemente el cristal de tipo A. El cristal de tipo A del compuesto 1 de la invención es un cristal definido por una o dos o más combinaciones cualesquiera de diversas propiedades descritas en las invenciones descritas anteriormente (1) a (5), o de diversas propiedades confirmadas en los ejemplos, ejemplos de ensayo y similares de la presente memoria. A partir del hecho de que este cristal de tipo A exhibe ciertas propiedades, además de las ventajas que presentan los cristales del compuesto 1 de la invención descritos anteriormente, se confirmó que el cristal de tipo A exhibe propiedades preferentes como preparación o en la manifestación de una acción como medicamento, y en los procedimientos de preparación, en comparación con los cristales simples no controlados. Además, se ha comprobado que el cristal de tipo A descrito anteriormente tiene mayor solubilidad en disolventes acuosos, por ejemplo, en comparación con el cristal de tipo B que se describe a continuación, y por lo tanto resulta preferente en este aspecto.

25 Para manifestar al máximo los efectos preferentes que presenta el cristal de tipo A, es preferente utilizar cristales que son sustancialmente cristales de tipo A, y como tal forma de los cristales de tipo A, se pueden mencionar cristales de tipo A con una pureza cristalina (en porcentaje) que habitualmente es aproximadamente del 90% en peso o mayor, y se pueden mencionar cristales con una pureza cristalina preferentemente del 95% en peso o mayor, más preferentemente del 97% en peso o mayor, aún más preferentemente del 99% en peso o mayor, de forma particularmente preferente aproximadamente del 100% en peso. Además, en algunos casos, una pureza cristalina del 93% en peso o mayor resulta preferente, una del 98% en peso o mayor resulta más preferente y una del 99,5% en peso o mayor resulta particularmente preferente. Además, si se utilizan los cristales como medicamento según la invención, también puede resultar favorable habitualmente una pureza cristalina del 80% en peso o mayor. Además, como aspecto preferente de los cristales de tipo A, se pueden mencionar cristales que no contienen sustancialmente ningún tipo de cristal que no sea del tipo A. El término "que no contienen sustancialmente" significa que los cristales contienen cualquier tipo de cristal que no sea del tipo A preferentemente en una cantidad del 10% en peso o menor, más preferentemente del 5% en peso o menor, aún más preferentemente del 3% en peso o menor, y de forma particularmente preferente del 1% en peso o menor, y de la forma más preferente no contienen ningún otro tipo de cristal.

35 Como cristales utilizados en otro aspecto de la presente invención, también se pueden mencionar los cristales de tipo B como ejemplo preferente. El cristal de tipo B del compuesto 1 de la invención es un cristal definido por una o dos o más combinaciones cualesquiera de diversas propiedades descritas en las invenciones (1) o (6) a (9) descritas anteriormente, o de diversas propiedades confirmadas en los ejemplos, ejemplos de ensayo y similares de la presente memoria. A partir del hecho de que este cristal de tipo B exhibe ciertas propiedades, además de las ventajas que presentan los cristales del compuesto 1 de la invención descrito anteriormente, se confirmó que el cristal de tipo B exhibe propiedades preferentes como preparación o en la manifestación de una acción como medicamento, y en los procedimientos de preparación, en comparación con los cristales simples no controlados. Además, este cristal de tipo B tiene una mayor capacidad de filtración en comparación con el cristal de tipo A y, por otro lado, presenta mejores propiedades de flujo y, por consiguiente, en caso de producción en masa de los cristales de tipo B, por ejemplo, se prevé que se pueda reducir el tiempo necesario para el proceso de filtración y/o deshidratación. Además, el cristal de tipo B resulta más preferente si se elaboran preparaciones secas o preparaciones sólidas. Se confirmó que el cristal de tipo B, tras la filtración y la deshidratación, tiene un contenido de agua menor que el cristal de tipo A tras la filtración y la deshidratación, y, por consiguiente, se espera y se considera que resulta preferente, particularmente en caso de producción en masa, la reducción del tiempo necesario para el secado por la reducción de la energía térmica. Por otro lado, se cree que este cristal de tipo B tiene una estabilidad morfológica sustancialmente más favorable que el cristal de tipo A. Para manifestar al máximo los efectos que

5 presenta el cristal de tipo B, es preferible utilizar cristales que son sustancialmente cristales de tipo B, y como tal forma de los cristales de tipo B, se pueden mencionar cristales de tipo B con una pureza cristalina (en porcentaje) que habitualmente es aproximadamente del 90% en peso o mayor, y se pueden mencionar cristales con una pureza cristalina preferentemente del 95% en peso o mayor, más preferentemente del 97% en peso o mayor, aún más preferentemente del 99% en peso o mayor, de forma particularmente preferente aproximadamente del 100% en peso. En algunos casos, una pureza cristalina del 93% en peso o mayor resulta preferente, una del 98% en peso o mayor resulta más preferente y una del 99,5% en peso o mayor resulta particularmente preferente. Además, si se utilizan los cristales como medicamento según la invención, también puede resultar favorable habitualmente una pureza cristalina del 80% en peso o mayor. Además, como aspecto preferente de los cristales de tipo B, se pueden
10 mencionar cristales que no contienen sustancialmente ningún tipo de cristal que no sea del tipo B. El término "que no contienen sustancialmente" significa que los cristales contienen cualquier tipo de cristal que no sea del tipo B preferentemente en una cantidad del 10% en peso o menor, más preferentemente del 5% en peso o menor, aún más preferentemente del 3% en peso o menor, y de forma particularmente preferente del 1% en peso o menor, y de la forma más preferente no contienen ningún otro tipo de cristal.

15 Adicionalmente, la pureza cristalina (en porcentaje) del cristal de tipo A se puede calcular dividiendo el peso de los cristales de tipo A por el peso total del compuesto 1 de la invención que contiene dichos cristales de tipo A, y multiplicando el resultado por 100. Para ello, como método para medir el peso de los cristales de tipo A o el peso de la presencia del compuesto 1 de la invención, se puede aplicar cualquiera de los siguientes métodos, que se pueden
20 modificar adicionalmente según resulte apropiado.

25 Además, puede haber casos en los que los errores de medición aparecen de forma más excesiva de lo necesario, dependiendo del método de medición, pero en ese caso resulta preferente comprobar la magnitud del error utilizando materiales estándar de cantidades conocidas y corregirlo. Por ejemplo, según la presente invención, resulta particularmente preferente indicar la pureza cristalina utilizando un valor que se calcula dividiendo el valor medido para el cristal obtenido por la medición con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (en particular, las condiciones específicas de medición descritas en la presente memoria se pueden mencionar como ejemplos particularmente preferentes) por el valor medido para el compuesto 1 de la invención obtenido por la medición mediante HPLC (en particular, las condiciones específicas de medición descritas en la presente memoria se pueden
30 mencionar como ejemplos particularmente preferentes), y multiplicando el resultado por 100. Además, el mismo método descrito anteriormente se puede aplicar a la determinación de la pureza cristalina (en porcentaje) del cristal de tipo B, aunque se pueden realizar las modificaciones apropiadas a los métodos de medición. Específicamente, resulta particularmente preferente indicar la pureza cristalina utilizando un valor que se calcula dividiendo el valor medido para el cristal obtenido por la medición con el análisis por calorimetría diferencial de barrido (en particular, las condiciones específicas de medición descritas en la presente memoria se pueden mencionar como ejemplos particularmente preferentes) por el valor medido para el compuesto 1 de la invención obtenido por la medición mediante HPLC (en particular, las condiciones específicas de medición descritas en la presente memoria se pueden
35 mencionar como ejemplos particularmente preferentes), y multiplicando el resultado por 100.

40 En resumen, la cantidad de cada cristal se puede calcular mediante la medición de las intensidades de los picos característicos del análisis por calorimetría diferencial de barrido, el espectro de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción de infrarrojos, el espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido, el espectro de Raman y similares, y particularmente, si se mide la proporción de presencia entre el cristal de tipo A y el cristal de tipo B del compuesto 1 de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, se puede mencionar como ejemplo preferente la medición de las cantidades por análisis por calorimetría diferencial de barrido. En un método específico para determinar la cantidad de cristal de tipo A del compuesto 1 de la invención mediante un análisis por calorimetría diferencial de barrido aplicando una velocidad de calentamiento adecuada (como velocidad de calentamiento adecuada, se puede mencionar, por ejemplo, 50°C/min), se utilizan cristales de tipo A puros como material cristalino estándar y se prepara una curva de calibración representando el peso (mg) del material estándar en función del área del pico endotérmico (mJ) alrededor de aproximadamente 185°C, que indica la fusión de los cristales de tipo A. A continuación, el área del pico endotérmico (mJ) alrededor de aproximadamente 185°C medida para la muestra se compara con la curva de calibración descrita anteriormente. A continuación, se puede calcular la cantidad de cristal de tipo A. Además, para el cristal de tipo B del compuesto 1 de la invención, la cantidad se puede calcular del mismo modo. Es decir, utilizando cristales de tipo B puros como material cristalino estándar, el área del pico endotérmico
50 alrededor de aproximadamente 205°C, por ejemplo, se puede medir habitualmente como el pico endotérmico para el cristal de tipo B en un análisis por calorimetría diferencial de barrido.

60 Además, en métodos de medición distintos del análisis por calorimetría diferencial de barrido, concretamente, métodos de medición tales como espectro de difracción de rayos X en polvo, espectro de absorción de infrarrojos, espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido y espectro de Raman; la cantidad de cristales del tipo deseado se puede calcular obteniendo una curva de calibración del mismo modo que en el análisis por calorimetría diferencial de barrido, utilizando un material estándar.

65 En particular, si se determina la cantidad de cristales del tipo deseado mediante un método de medición que no sea el análisis por calorimetría diferencial de barrido, concretamente, por espectro de difracción de rayos X en polvo, espectro de absorción de infrarrojos, espectro de ^{13}C -RMN de estado sólido, espectro de Raman o similares, se

puede obtener una curva de calibración seleccionando apropiadamente picos característicos de los respectivos tipos de cristales y se puede calcular la cantidad de presencia de los cristales del tipo deseado.

Además, como sistema óptico utilizado en la medición por espectro de difracción de rayos X en polvo, se puede mencionar como ejemplo un sistema óptico para un método general de enfoque, o un sistema óptico para un método de haz paralelo. El sistema óptico a utilizar no está particularmente limitado, pero, cuando resulta deseable garantizar la resolución o la intensidad, es preferible llevar a cabo la medición con un sistema óptico para un método de enfoque. Además, cuando resulta deseable eliminar la orientación, un fenómeno por el que los cristales se orientan en una determinada dirección debido a la forma cristalina (forma de aguja, forma de placa, etc.), es preferible llevar a cabo la medición con un sistema óptico para un método de haz paralelo. En cuanto a los aparatos de medición para el sistema óptico para el método de enfoque, se pueden mencionar XRD-6000 (SHIMADZU CORPORATION), MultiFlex (Rigaku Corporation) y similares. Por otro lado, en cuanto a los aparatos de medición para el sistema óptico para un método de haz paralelo, se pueden mencionar XRD-7700 (SHIMADZU CORPORATION), RINT2200Ultima+/PC (Rigaku Corporation) y similares.

Habitualmente, cuando se necesita medir la cantidad de compuesto 1 de la invención en una preparación, resulta conveniente y preferible utilizar HPLC. Específicamente, por ejemplo, se prepara una curva de calibración tomando mediciones por HPLC, utilizando un material estándar del compuesto 1 de la invención con una pureza conocida, y a partir de dicha curva de calibración se puede determinar la cantidad de compuesto 1 de la invención en la muestra.

El método de cuantificación por HPLC y el método para la medición de cristales con respecto al compuesto 1 de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, se pueden aplicar de forma similar al compuesto 2 o al compuesto 3, descritos a continuación. Por ejemplo, con respecto a las condiciones de la HPLC, es posible llevar a cabo la medición en las mismas condiciones descritas anteriormente, y también para el método de medición por análisis por calorimetría diferencial de barrido, la medición se puede llevar a cabo utilizando picos endotérmicos característicos para los compuestos respectivos. Además, la respectiva pureza cristalina también se puede calcular del mismo modo descrito anteriormente. Los cristales puros de tipo A y de tipo B del compuesto 1 de la invención que se pueden utilizar como material estándar en la medición descrita anteriormente, así como los cristales puros de tipo A y de tipo B del compuesto 1 de la invención que se pueden utilizar como cristales semilla en el método de obtención de cristales que se describe a continuación, se pueden obtener, respectivamente, según los respectivos métodos descritos en los ejemplos 3, 4 y 5, y seleccionando particularmente a continuación entre ellos los cristales de forma preferente, y seleccionando además los cristales que muestran un único pico endotérmico característico por análisis por calorimetría diferencial de barrido. También es posible utilizar los cristales de tipo B obtenidos según los respectivos métodos de los ejemplos 6 y 7 como material estándar. También es posible utilizar los cristales de tipo B obtenidos según los respectivos métodos de los ejemplos 6 y 7 como cristales semilla para la obtención de cristales de tipo B puros. Por otro lado, si los cristales de tipo A están contaminados por cristales de tipo B, existen casos en los que el valor cuantificado de cristales de tipo A obtenido por análisis por calorimetría diferencial de barrido se puede ver subestimado en comparación con el valor cuantificado de los cristales de tipo A de material estándar auténtico. El alcance del error en este caso puede variar en función de la proporción de contaminación de cristales de tipo B en los cristales de tipo A, pero, por ejemplo, si la proporción de contaminación de los cristales de tipo B está dentro del 10%, generalmente existe la posibilidad de observar un error aproximadamente del 10% en el valor cuantificado de cristales de tipo A. Además, si la proporción de contaminación de cristales de tipo B es aproximadamente del 50%, existe la posibilidad de que se produzca un error de hasta aproximadamente el 20% como máximo. En cambio, si los cristales de tipo B están contaminados por cristales de tipo A, existen casos en los que el valor cuantificado de cristales de tipo B se puede ver sobreestimado en comparación con el valor cuantificado de los cristales de tipo B de material estándar auténtico. Aunque el alcance del error en este caso también puede variar en función de la proporción de contaminación de los cristales de tipo A con respecto a los cristales de tipo B, por ejemplo, si la proporción de contaminación de los cristales de tipo A está dentro del 10%, generalmente existe la posibilidad de observar un error aproximadamente del 10% en el valor cuantificado de cristales de tipo B. Además, si la proporción de contaminación de cristales de tipo A es aproximadamente del 50%, existe la posibilidad de que se produzca un error de hasta aproximadamente el 20% como máximo. Particularmente, incluso en el estado normal en el que la proporción de contaminación mutua no es tan elevada, la pureza cristalina calculada para los cristales de tipo A o los cristales de tipo B puede incluir un error aproximadamente del 10%. Por consiguiente, la cuantificación se puede llevar a cabo mediante la preparación de una curva de calibración utilizando un material estándar con una proporción de contaminación esperada. Además, para determinar la proporción de contaminación con más precisión, se preparan una serie de mezclas del cristal de tipo A estándar y del cristal de tipo B estándar con proporciones predeterminadas de mezcla y se genera una curva de calibración para mostrar la relación entre las proporciones (porcentaje) de los cristales mezclados y el área de cada pico endotérmico (mJ) correspondientes a la fusión de cada cristal como porcentaje relativo al área total de los picos. A continuación, se puede evaluar la proporción de contaminación en el producto de muestra a partir de esta curva de calibración.

Con respecto a los métodos de medición distintos del análisis por calorimetría diferencial de barrido, concretamente, métodos de medición tales como espectro de difracción de rayos X en polvo, espectro de absorción de infrarrojos, espectro de ¹³C-RMN de estado sólido y espectro de Raman, también es posible determinar la proporción de contaminación con más precisión a partir de una curva de calibración generada utilizando una serie de mezclas de materiales estándar con proporciones de mezcla predeterminadas.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

[Procedimiento para preparar cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención]

5 Como procedimiento para preparar los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención, se puede mencionar un procedimiento de adición de un ácido a una solución básica del compuesto 1 de la invención a fin de producir cristales del compuesto 1 de la invención, obteniéndose de este modo los cristales.

10 Es decir, la solución básica de compuesto 1 de la invención tal como se utiliza en la presente invención no está particularmente limitada siempre y cuando sea una solución que contenga el compuesto disuelto en condiciones básicas, pudiéndose encontrar el compuesto que se disuelve en estado oleoso, estado sólido (incluidos diversos tipos de cristal y tipos amorfos) y mezclas de los mismos. El compuesto 1 de la invención se puede preparar según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686.

15 Como bases para preparar la solución básica descrita anteriormente resultan preferentes las bases inorgánicas. En este sentido, se pueden mencionar, por ejemplo, bases de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, metóxido de sodio, t-butoxido de potasio y similares. Resultan preferentes el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio y similares, y se puede mencionar el hidróxido de sodio como un ejemplo particularmente preferente. Estas bases se pueden utilizar en forma de solución preparada por disolución de las mismas en agua o un alcohol, tal como metanol, etanol o t-butanol. Resulta particularmente preferente preparar y utilizar una solución acuosa que contenga una base con una concentración predeterminada desde el punto de vista de que es fácil definir la cantidad de ácido que se debe añadir, y similares. En cambio, si se utiliza una solución básica concentrada, existe la preocupante posibilidad de que, al añadirse posteriormente un ácido, se produzca mucho calor debido a la reacción de neutralización, por lo que se puede mencionar la utilización de una solución acuosa con una concentración comprendida entre 0,5 N y 2 N como un ejemplo muy preferente.

20 La cantidad de base que se debe añadir puede ser, como límite inferior, habitualmente de 0,8 equivalentes o más, preferentemente de 0,9 equivalentes o más, y más preferentemente de 1,0 equivalentes o más, con respecto a 1 equivalente del compuesto. Como límite superior, se puede mencionar una cantidad habitualmente de 3,0 equivalentes o menos con respecto a 1 equivalente del compuesto, y se puede mencionar como ejemplo preferente una cantidad de 2,0 equivalentes o menos.

35 Como disolvente que se puede utilizar para disolver el compuesto junto con la base, se pueden mencionar preferentemente disolventes polares, y específicamente agua, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, acetona y similares. Según se requiera, también se pueden utilizar mezclas de estos disolventes. Entre éstos, resultan preferentes el agua, el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano y similares, y resultan particularmente preferentes el agua, el metanol, el etanol y similares. Además, resulta muy preferente utilizar una mezcla de agua y metanol, y la relación de mezcla de agua:metanol que se obtiene tras preparar una solución que contiene una base puede estar comprendida, por ejemplo, entre 1:20 y 10:1, siendo preferente una relación comprendida entre 1:10 y 1:1.

40 La solución básica descrita anteriormente se puede calentar a una temperatura inferior o igual al punto de ebullición del disolvente, y, si están presentes sustancias insolubles, resulta preferente eliminarlas por procedimientos tales como filtración.

45 En cuanto al ácido que se puede añadir a la solución descrita anteriormente, puede encontrarse en estado líquido, sólido o gaseoso, siempre que no se incorpore en el precipitado de cristales generados tras añadir el ácido. Sin embargo, el ácido se encuentra preferentemente en estado de solución o en estado gaseoso, pudiéndose mencionar como ejemplo preferente un ácido en estado de solución.

50 Además, en cuanto al tipo de ácido, se puede tratar de ácidos orgánicos o inorgánicos. Sin embargo, puesto que el ácido debe neutralizar la base, es necesario que la acidez del ácido sea más alta que la de los compuestos de la invención. Así, resultan preferentes ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, siendo particularmente preferente el ácido clorhídrico. Estos ácidos también se pueden utilizar en forma de solución preparada disolviéndolos en agua o un alcohol, tal como metanol, etanol o t-butanol. Resulta preferente preparar y utilizar una solución acuosa que contiene el ácido con una concentración predeterminada desde el punto de vista de que es fácil definir la cantidad de solución que se debe añadir, y similares. Sin embargo, si se utiliza una solución ácida concentrada, existe la preocupante posibilidad de que se produzca mucho calor debido a la reacción de neutralización, por lo que se puede mencionar la utilización de una solución acuosa con una concentración comprendida entre 0,5 N y 2 N como un ejemplo particularmente preferente.

60 En cuanto a la cantidad de ácido que se debe añadir, se puede añadir en la medida en que se generan los cristales en un grado suficiente, por lo que dicha cantidad no está particularmente limitada. Sin embargo, se pueden mencionar, por ejemplo, una cantidad de habitualmente 0,8 equivalentes o más, con respecto a 1 equivalente de base, y resulta preferente añadir 0,9 equivalentes o más. Además, resulta particularmente preferente añadir

aproximadamente 1 equivalente. Además, no existe ninguna limitación particular sobre el límite superior, pero, por ejemplo, se pueden mencionar habitualmente 1,5 equivalentes o menos, y preferentemente 1,2 equivalentes o menos, con respecto a 1 equivalente de base.

5 El procedimiento de adición de ácido se puede ejemplificar mediante (1) la adición de una sola vez, (2) la adición en diversas porciones, (3) la adición continua a lo largo de cierto período por adición gota a gota, o similares, pero resulta preferente un procedimiento de adición continua a lo largo de cierto período por un procedimiento como adición gota a gota. Tras la adición de un ácido, resulta preferente llevar a cabo una agitación. La velocidad de adición puede variar en función de la cantidad de compuesto utilizada, la concentración de la base en la solución
10 básica, el tipo de ácido utilizado o la concentración de la solución ácida. Sin embargo, si se utiliza ácido clorhídrico de 0,5 a 2 N, se puede mencionar un procedimiento de adición de la cantidad total a lo largo de un período comprendido entre 1 hora y 6 horas.

15 Con respecto a la temperatura de adición del ácido, el límite superior es preferentemente de 60°C o inferior, más preferentemente de 50°C o inferior, e incluso más preferentemente de 45°C o inferior, mientras que el límite inferior es preferentemente de 0°C o superior, más preferentemente de 10°C o superior, e incluso más preferentemente de 25°C o superior.

20 La obtención de los cristales generados se puede llevar a cabo habitualmente en un período de hasta 24 horas, preferentemente en un período de hasta 20 horas, y de forma particularmente preferente en un período de hasta 10 horas, tras la adición de ácido. También es posible recoger los cristales inmediatamente después de la adición de ácido, pero resulta preferente recogerlos al cabo de 1 hora de la adición de ácido, y de forma particularmente preferente al cabo de 3 horas de la adición de ácido.

25 En cuanto al procedimiento de recolección de los cristales precipitados, es posible obtenerlos por un método conocido, tal como filtración o decantación, pero habitualmente resulta preferente la filtración. Además, tras la recolección de los cristales por filtración, éstos se pueden lavar con un disolvente polar, por ejemplo, agua, metanol, etanol o una solución de mezcla de los mismos, y dicho procedimiento resulta eficaz como procedimiento para eliminar impurezas. En cuanto al procedimiento de lavado, resulta preferente un procedimiento de lavado de los
30 cristales en el recipiente de filtración con un disolvente polar. También resulta preferente utilizar un procedimiento de introducción de los cristales en un disolvente polar, tal como agua, metanol, etanol o una mezcla de los mismos, a fin de formar una suspensión, agitarla suficientemente y, a continuación, filtrar nuevamente los cristales para obtenerlos. Además, resulta particularmente preferente llevar a cabo los dos procedimientos de lavado descritos anteriormente. Los cristales recogidos se pueden secar por un procedimiento habitual, tal como secado a presión
35 reducida, secado a presión reducida con calentamiento, secado a presión normal con calentamiento o secado al aire.

40 La concentración final del compuesto tras añadir el ácido a la solución básica para completar la precipitación puede variar en función del tipo de disolvente utilizado y, si se utiliza una mezcla de disolventes, también puede depender de la relación de mezcla. Sin embargo, el límite inferior es habitualmente del 1% p/v o más, y preferentemente del 5% p/v o más. Preferentemente, el límite superior puede ser del 30% p/v o menos, y más preferentemente del 20% p/v o menos, por ejemplo.

45 Además, se considera que constituye una realización preferente la adición de una pequeña cantidad de cristales de tipo A como cristales semilla en la generación de los cristales.

50 Como ejemplos preferentes entre los procedimientos de preparación descritos anteriormente, se pueden mencionar los siguientes. En los siguientes tres ejemplos de procedimientos de preparación, se pueden utilizar los ejemplos preferentes descritos anteriormente con respecto a la cantidad de base utilizada, la temperatura de agitación antes de la adición de ácido, la cantidad de ácido añadida y el tiempo de agitación tras la adición de ácido.

55 Un procedimiento de adición a una solución que contiene ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y de 0,8 a 3,0 equivalentes de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con respecto a la cantidad de dicho compuesto en agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla de estos disolventes, de 0,8 a 1,5 equivalentes de una solución acuosa de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico con respecto a 1 equivalente de dicha base de forma continua en el tiempo por un procedimiento tal como la adición gota a gota a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C con agitación; y la agitación posterior durante un período comprendido entre 1 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

60 Un procedimiento de adición a una solución que contiene el compuesto anterior y de 0,9 a 2,0 equivalentes de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente de dicho compuesto en agua, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes, de 0,9 a 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico, con respecto a 1 equivalente de dicha base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C con agitación; y la agitación posterior durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de
65 obtener los cristales.

Un procedimiento de adición a una solución del compuesto anterior en una mezcla de metanol y una solución acuosa de 0,5 a 2 N de hidróxido de sodio en una cantidad adecuada para obtener de 0,9 a 2,0 equivalentes de la base con respecto a 1 equivalente de dicho compuesto, una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico en una cantidad correspondiente a entre 0,9 y 1,2 equivalentes con respecto a 1 equivalente de dicha base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C con agitación; y la agitación posterior durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Además, la solución básica del compuesto 1 de la invención puede ser un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico. Es decir, como otro procedimiento de preparación de cristales de tipo A, se puede mencionar el siguiente.

Un procedimiento que consiste en someter un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a hidrólisis alcalina en un disolvente y, a continuación, añadir un ácido a dicha solución de hidrolizado que se encuentra en condiciones básicas a fin de obtener cristales.

El "éster de alquilo inferior" incluye un éster de ácido carboxílico de un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono puede ser cualquiera de entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo t-butilo. Entre éstos, un grupo metilo y un grupo etilo son ejemplos particularmente preferentes.

El éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico se puede preparar según el procedimiento de la publicación de patente internacional WO 03/70686.

En cuanto a la base utilizada en la preparación del hidrolizado alcalino del compuesto descrito anteriormente, se pueden utilizar las bases utilizadas para preparar la solución básica descrita anteriormente.

Habitualmente, la cantidad de base utilizada se puede ejemplificar mediante 1 equivalente o más con respecto a 1 equivalente del compuesto. Como límite superior, se puede mencionar una cantidad habitualmente de 10 equivalentes o menos con respecto a 1 equivalente del compuesto, y preferentemente de 3 equivalentes o menos, y de forma particularmente preferente se puede mencionar como ejemplo una cantidad de 2 equivalentes o menos.

En cuanto al disolvente, habitualmente resulta preferente un disolvente inerte que no interfiera en la reacción, y preferentemente un disolvente seleccionado entre disolventes polares, que permita que la reacción tenga lugar. Aunque se puede hacer referencia a las condiciones descritas anteriormente, se pueden mencionar como ejemplos de disolventes polares el agua, el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el dioxano y similares, y, si es necesario, los mismos se pueden mezclar y utilizar. Entre estos disolventes, resultan preferentes el agua, el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano y similares, siendo particularmente preferentes el agua, el metanol, el etanol y similares. Además, resulta muy preferente mezclar agua y metanol y, tras la adición de la base, la relación de mezcla agua:metanol como solución de reacción puede estar comprendida entre 1:20 y 10:1, siendo preferente una relación comprendida entre 1:10 y 1:1.

Además, en cuanto a la temperatura de reacción del hidrolizado alcalino, una temperatura apropiada se puede seleccionar, por ejemplo, desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y de forma particularmente preferente, por ejemplo, se puede mencionar un intervalo comprendido entre 50 y 70°C. Habitualmente, por ejemplo, el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 0,5 y 72 horas, y preferentemente entre 1 y 24 horas. Más específicamente, como límite superior, son preferentes 24 horas o menos, son más preferentes 20 horas o menos, y son aún más preferentes 10 horas o menos. Como límite inferior, son preferentes 0,5 horas o más, son más preferentes 1 hora o más, y son aún más preferentes 3 horas o más. Sin embargo, dado que es posible controlar el avance de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o similares, habitualmente la reacción se termina apropiadamente cuando el rendimiento alcanzable de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico alcanza su máximo.

Tras la reacción de hidrólisis alcalina, el ácido que se añade a la solución, que se encuentra en condiciones básicas, las condiciones para la generación de cristales, el procedimiento de recolección y similares son tal como se han descrito anteriormente.

Entre los procedimientos de preparación descritos anteriormente, un ejemplo preferente puede ser el siguiente. Para los siguientes tres ejemplos del procedimiento de preparación, en lo que respecta a la cantidad de base utilizada para la hidrólisis alcalina, la temperatura de reacción de la hidrólisis, el tiempo de reacción de la misma, la temperatura de agitación antes de la adición de ácido, la cantidad de ácido que se debe añadir y el tiempo de agitación tras la adición de ácido, se pueden utilizar los ejemplos preferentes descritos anteriormente.

Un procedimiento que consiste en permitir que un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaccione en agua, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes en presencia de entre 1 y 3 equivalentes de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con respecto a 1 equivalente del éster de alquilo inferior, a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C durante un período comprendido entre 1 y

24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C, con agitación, entre 0,8 y 1,5 equivalentes de una solución acuosa de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico con respecto a 1 equivalente de la base, de forma continua en el tiempo, por un método tal como adición gota a gota; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 1 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en permitir que un éster de metilo o etilo de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaccione en agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla de estos disolventes en presencia de entre 1 y 2 equivalentes de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente del éster de metilo o etilo a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C durante un período comprendido entre 1 y 24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C, con agitación, entre 0,9 y 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en añadir a un éster de metilo o etilo de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico una mezcla de metanol y entre 1 y 2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente del éster de metilo o etilo, dejar que la mezcla reaccione a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C durante un período comprendido entre 1 y 24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C, con agitación, entre 0,9 y 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a 1 equivalente de la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

[Procedimiento para preparar cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención]

En cuanto al procedimiento de preparación de cristales de tipo B del compuesto de la invención, se puede mencionar un procedimiento de cristalización del compuesto 1 de la invención a partir de una solución que contiene el compuesto disuelto en uno o dos o más disolventes cualesquiera de entre el grupo que consiste en acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, una solución de mezcla de metanol/ácido acético y acetonitrilo.

El compuesto 1 de la invención se puede preparar según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686 o similares, tal como se ha descrito anteriormente.

Además, en cuanto al disolvente que se puede utilizar en el procedimiento anterior, se pueden mencionar acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, nitrobenzono, 2,2,2-trifluoroetanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, pudiéndose utilizar también estos disolventes mezclados. Además, se pueden mencionar tetrahidrofurano/agua, N,N-dimetilformamida/agua, N,N-dimetilacetamida/agua, tetrahidrofurano/metanol, éter diisopropílico/ácido acético, metanol/ácido acético y similares. Entre éstos, son preferentes la acetona, el diclorometano, el metanol, el acetato de etilo, el acetonitrilo, metanol/ácido acético y similares, y particularmente preferentes la acetona, el diclorometano y similares.

En la disolución del compuesto en un disolvente, resulta preferente calentar la solución a una temperatura menor o igual al punto de ebullición del disolvente con vistas al rendimiento alcanzable de los cristales resultantes, y similares, y, si están presentes sustancias insolubles, las mismas se pueden eliminar por procedimientos tales como filtración.

La cantidad de disolvente que se debe añadir puede variar en función del tipo de disolvente utilizado y, si se utiliza una mezcla de disolventes, en función de la proporción de mezcla. Sin embargo, resulta preferente utilizar el disolvente en una cantidad que disuelva el compuesto a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente utilizado, y resulta particularmente preferente utilizar una cantidad que disuelva el compuesto alrededor del punto de ebullición del disolvente a la concentración de saturación con vistas al rendimiento alcanzable de los cristales resultantes. Específicamente, por ejemplo, si se utiliza acetona como disolvente, resulta preferente una cantidad comprendida entre 15 y 25 ml con respecto a 1 g del compuesto, y se puede mencionar una cantidad de aproximadamente 15 ml como ejemplo más preferente. Si se utiliza diclorometano, por ejemplo, resulta preferente una cantidad comprendida entre 30 y 50 ml con respecto a 1 g del compuesto, y se puede mencionar una cantidad de aproximadamente 30 ml como ejemplo más preferente.

En cuanto al procedimiento de enfriamiento de la solución de compuesto preparada con calentamiento, se pueden mencionar procedimientos tales como enfriamiento rápido, enfriamiento progresivo, dejar que la solución se enfríe de forma natural y similares. Sin embargo, resultan preferentes un procedimiento de enfriamiento progresivo o un procedimiento de dejar que la solución se enfríe de manera natural.

El grado de enfriamiento puede variar en función de la cantidad de disolvente utilizado, el tipo de disolvente utilizado y, si se utiliza una mezcla de disolventes, la proporción de mezcla, y puede variar en función de la temperatura durante el procedimiento de disolución del compuesto. Sin embargo, resulta preferente enfriar la solución por debajo de una temperatura a la que se alcanza la concentración de saturación del compuesto.

La etapa de enfriamiento se puede llevar a cabo con agitación o sin ella. Sin embargo, resulta preferente llevarla a cabo con agitación con vistas a acelerar la precipitación de los cristales y disminuir el tiempo de operación.

5 Además, en la generación de cristales por el procedimiento descrito anteriormente, la adición de una pequeña cantidad de cristales de tipo B como cristales semilla constituye también un aspecto preferente.

Habitualmente, la recolección de los cristales precipitados se puede llevar a cabo por filtración. Además, para recolectar los cristales por filtración, se pueden lavar con un disolvente utilizado en la disolución del compuesto o un disolvente que no disuelva significativamente los cristales, o una solución de mezcla de los mismos. Esta etapa resulta eficaz para eliminar impurezas.

Los cristales recogidos se pueden secar por un procedimiento habitual, tal como secado a presión reducida, secado a presión reducida con calentamiento, secado a presión normal con calentamiento o secado al aire.

15 Un ejemplo preferente del procedimiento de preparación anterior puede ser el siguiente.

Un procedimiento que consiste en añadir una porción comprendida entre 15 y 25 ml de acetona o una porción comprendida entre 30 y 50 ml de diclorometano a 1 g del compuesto 1 de la invención, calentar la mezcla a una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente a fin de disolver el compuesto y filtrar las sustancias insolubles si es necesario; a continuación, agitar a temperatura ambiente de varias horas a varios días; y, a continuación, obtener los cristales generados.

20 Como otro procedimiento para preparar los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención, se puede mencionar un procedimiento de adición de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención como cristales semilla durante el procedimiento de adición de un ácido a una solución básica del compuesto 1 de la invención, pero inmediatamente antes de que el compuesto 1 de la invención empiece a cristalizar, permitiendo así que el compuesto 1 de la invención cristalice como cristal de tipo B, y la obtención de los cristales.

25 El compuesto 1 de la invención utilizado en la presente invención, su forma y el procedimiento de obtención del compuesto son los mismos que los descritos en la presente descripción en el apartado "Procedimiento para preparar cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención". Además, el mismo procedimiento descrito anteriormente se puede utilizar para preparar una solución básica del compuesto 1 de la invención. Además, es el mismo que se ha descrito anteriormente, en el que la solución básica puede ser un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

30 Además, lo mismo que se ha descrito anteriormente se puede aplicar al tipo, la cantidad añadida o similares de la base utilizada para preparar la solución básica; el tipo, la cantidad añadida o similares del disolvente utilizado para disolver el compuesto junto con la base; y el tipo o la cantidad añadida del ácido que se añade, el procedimiento de adición, la velocidad de adición, la temperatura durante la adición y similares. En cuanto al procedimiento de adición de cristales semilla de cristales de tipo B, resulta preferente que no esté presente ningún cristal en la solución de mezcla cuando se añaden los cristales semilla, y resulta preferente que los cristales semilla añadidos no se disuelvan en la solución. Si se añade un ácido a la solución del compuesto preparado por adición a la misma de una base en una cantidad igual o en exceso con respecto a la cantidad de compuesto, resulta preferente añadir los cristales semilla de cristales de tipo B cuando la base en exceso es neutralizada por el ácido añadido con vistas a evitar la disolución de los cristales semilla. Además, en ese momento, también resulta un procedimiento preferente confirmar la neutralización del exceso de base con un instrumento tal como un pH-metro. Es decir, por ejemplo, si el compuesto se ha disuelto utilizando 1,5 equivalentes de la base con respecto al compuesto, se puede mencionar como ejemplo preferente la introducción de los cristales semilla después de que el pH de la solución indique una basicidad débil, por ejemplo, un valor de pH entre aproximadamente 7 y 9, mediante la adición de un ácido en una cantidad equivalente a 0,5 equivalentes. También resulta preferente añadir los cristales semilla antes de que se generen cristales por la adición de ácido. Cuando se añade ácido clorhídrico 2 N durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas, dado que es muy probable que la cristalización tenga lugar cuando el pH de la solución indica una acidez débil, ya que el exceso de base se neutraliza y se añaden entre 0,1 y 0,2 equivalentes adicionales de ácido, resulta preferente añadir los cristales semilla de cristales de tipo B en una etapa incluso anterior.

35 La cantidad de cristales de tipo B que se deben añadir como semilla no está particularmente limitada, siempre que los cristales añadidos no se disuelvan. Sin embargo, la cantidad puede ser habitualmente del 0,01% o más con respecto al compuesto disuelto, y se puede mencionar, por ejemplo, la adición de preferentemente un 0,05% o más, y de forma particularmente preferente de aproximadamente un 0,1%. Aunque el límite superior no está particularmente limitado, se puede mencionar, por ejemplo, habitualmente el 2% o menos con respecto al compuesto, y preferentemente el 1,5% o menos, más preferentemente el 1,0% o menos, y de forma particularmente preferente el 0,3% o menos. Con respecto al procedimiento de recolección de los cristales precipitados, se puede utilizar el procedimiento de secado de los cristales recogidos, siendo la concentración final de compuesto tras la adición de ácido y condiciones similares las mismas que las descritas en el apartado "Procedimiento para preparar cristales de tipo A del compuesto 1".

Como ejemplos preferentes entre los procedimientos descritos anteriormente para la preparación, se pueden mencionar los siguientes. Para los siguientes tres ejemplos del procedimiento de preparación, se pueden utilizar los ejemplos preferentes descritos anteriormente en lo que respecta a la cantidad de base utilizada, la temperatura de agitación antes de la adición de ácido, la cantidad de ácido añadido, la cantidad de cristales semilla de tipo B y el tiempo de agitación tras la adición de ácido.

Un procedimiento que consiste en añadir, a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C y con agitación, a una solución del compuesto 1 de la invención en agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla de estos disolventes que contiene de 0,8 a 3,0 equivalentes de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con respecto a 1 equivalente de dicho compuesto, una solución acuosa con entre 0,8 y 1,5 equivalentes de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico con respecto a 1 equivalente de la base, de forma continua en el tiempo, por un método tal como adición gota a gota; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 2% con respecto a dicho compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 1 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C y con agitación, a una solución del compuesto 1 de la invención en agua, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes, que contiene de 0,9 a 2,0 equivalentes de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente de dicho compuesto, de 0,9 a 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a 1 equivalente de la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad comprendida entre el 0,05 y el 1,5% con respecto a dicho compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 1 y 5 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C y con agitación, a una solución del compuesto 1 de la invención en una mezcla de metanol y entre 0,9 y 2,0 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente de dicho compuesto, de 0,9 a 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a 1 equivalente de la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad del 0,1% con respecto al compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 1 y 5 horas a fin de obtener los cristales.

Además, como ejemplos preferentes del procedimiento de preparación, se pueden mencionar las siguientes realizaciones. Para los siguientes tres ejemplos del procedimiento de preparación, se pueden utilizar los ejemplos preferentes descritos anteriormente en lo que respecta a la cantidad de base utilizada para la hidrólisis alcalina, la temperatura de reacción de la hidrólisis, el tiempo de reacción de la misma, la temperatura de agitación antes de la adición de ácido, la cantidad de ácido que se debe añadir, la cantidad de cristales semilla de tipo B que se debe añadir y el tiempo de agitación tras la adición de ácido.

Un procedimiento que consiste en permitir que un éster de alquilo inferior de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaccione en agua, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes en presencia de entre 1 y 3 equivalentes de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio con respecto a 1 equivalente del éster de alquilo inferior a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C durante un período comprendido entre 1 y 24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 10 y 50°C, con agitación, entre 0,8 y 1,5 equivalentes de una solución acuosa de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico con respecto a 1 equivalente de la base, de forma continua en el tiempo, por un método tal como adición gota a gota; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 2% con respecto al compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 1 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en permitir que un éster de metilo o etilo de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico reaccione en agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla de estos disolventes en presencia de entre 1 y 2 equivalentes de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente del éster de metilo o etilo, a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C, durante un período comprendido entre 1 y 24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C, con agitación, entre 0,9 y 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad comprendida entre el 0,05 y el 1,5% con respecto al compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

Un procedimiento que consiste en añadir a un éster de metilo o etilo de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico una mezcla de metanol y entre 1 y 2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de hidróxido de sodio con respecto a 1 equivalente del éster de metilo o etilo, dejar que la mezcla reaccione a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C durante un período comprendido entre 1 y 24 horas; y a continuación añadir, a una temperatura comprendida entre 25 y 45°C, con agitación, entre 0,9 y 1,2 equivalentes de una solución acuosa de 0,5 a 2 N de ácido clorhídrico con respecto a 1 equivalente de la base durante un período comprendido entre 1 hora y 6 horas; y a media adición del ácido, y cuando el pH de la solución indica una basicidad débil correspondiente a un valor de pH de entre 7 y 9, añadir a la misma los cristales semilla de tipo B en una cantidad del 0,1% con respecto al compuesto; y a continuación agitar durante un período comprendido entre 3 y 24 horas a fin de obtener los cristales.

[Procedimiento para preparar cristales del compuesto 2]

Por otro lado, el cristal de compuesto 2 es altamente ventajoso en los procedimientos de formulación en el sentido de que resulta sencillo hacer que el contenido del compuesto sea constante en cada preparación y similares. Además, el cristal también es favorable en el sentido de que es fácil eliminar disolventes y similares del mismo en comparación con el caso de una sustancia oleosa, y el descubrimiento del procedimiento de preparación de los cristales permite ventajosamente que el compuesto de la invención se obtenga con una buena pureza sin llevar a cabo la purificación mediante cromatografía en columna, que es necesaria en los procedimientos de preparación conocidos descritos anteriormente. Por consiguiente, el procedimiento resulta adecuado para la preparación a escala industrial, lo que resulta extremadamente deseable.

En cuanto al procedimiento de preparación de los cristales del compuesto 2, se puede mencionar un procedimiento que consiste en añadir a una solución preparada por disolución del compuesto 2 en un buen disolvente, que disuelva fácilmente el compuesto, un mal disolvente en el que el compuesto no se disuelva bien, con lo que se generan y se obtienen cristales del compuesto. En el procedimiento anterior, el compuesto 2 de la invención se puede preparar según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686.

En cuanto al buen disolvente que se utiliza para disolver el compuesto, se pueden mencionar tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona, dimetoxietano, metanol y similares, siendo preferentes la acetona, el tolueno, el tetrahidrofurano y similares, y siendo particularmente preferente la acetona. Además, como mal disolvente que se añade a fin de generar cristales del compuesto, se pueden mencionar heptano, éter diisopropílico, isopropanol, t-butil metil éter, agua y similares. Sin embargo, si se utiliza acetona como buen disolvente, resulta preferente el agua, y, si se utiliza tolueno o tetrahidrofurano como buen disolvente, resulta preferente el heptano. Se puede mencionar una combinación de acetona como buen disolvente y agua como mal disolvente como ejemplo particularmente preferente.

En cuanto a la concentración de la solución preparada con el buen disolvente, el límite superior es preferentemente del 20% p/v o menos, y más preferentemente del 10% p/v o menos, mientras que el límite inferior es preferentemente del 5% p/v o más. En cuanto a la cantidad de mal disolvente que se debe añadir, el límite superior es preferentemente de 2,0 veces o menos, preferentemente de 1,5 veces o menos, y más preferentemente de 1,1 veces o menos la cantidad de buen disolvente, mientras que el límite inferior es preferentemente de 0,8 veces o más, y más preferentemente de 0,9 veces o más la cantidad de buen disolvente. Particularmente, resulta preferente añadir una cantidad de 1,0 veces. Además, añadir una cantidad de 1,05 veces es otro aspecto particularmente preferente. En cuanto al procedimiento de adición del mal disolvente, resulta preferente un procedimiento de adición continua en el tiempo por un método tal como adición gota a gota. Cuando se añade un mal disolvente, resulta preferente llevar a cabo una agitación. La velocidad de adición puede variar en función de la cantidad de compuesto utilizada, la concentración del compuesto en la solución, el buen disolvente utilizado y el tipo de mal disolvente, pero si se añade agua como mal disolvente a una solución en acetona del compuesto, se puede mencionar como ejemplo un procedimiento de adición durante un período comprendido entre 1 hora y 3 horas.

Con respecto a la temperatura durante la adición del mal disolvente, el límite superior es preferentemente de 50°C o menos, más preferentemente de 40°C o menos, e incluso más preferentemente de 30°C o menos, mientras que el límite inferior es preferentemente de 0°C o más, más preferentemente de 10°C o más, e incluso más preferentemente de 20°C o más.

Habitualmente, los cristales generados se pueden recolectar, por ejemplo, al cabo de un período comprendido entre 1 hora y 24 horas después de la adición de mal disolvente, y preferentemente al cabo de un período comprendido entre 1 hora y 5 horas después de la adición.

En cuanto al procedimiento de recolección de los cristales precipitados, los mismos se pueden obtener por métodos conocidos, tales como filtración y decantación, aunque habitualmente resulta preferente la filtración. Además, tras recolectar los cristales por filtración, los mismos se pueden lavar con un disolvente polar, tal como agua, acetona o una solución de mezcla de los mismos, siendo eficaz este procedimiento para eliminar impurezas.

Los cristales recogidos se pueden secar por un procedimiento habitual, tal como secado a presión reducida, secado a presión reducida con calentamiento, secado a presión normal con calentamiento o secado al aire.

[Procedimiento para preparar cristales del compuesto 3]

5 Por otro lado, el cristal de compuesto 3 es altamente ventajoso en los procedimientos de formulación en el sentido de que resulta sencillo hacer que el contenido del compuesto sea constante en cada preparación y similares. Además, el cristal también es favorable en el sentido de que es fácil eliminar disolventes y similares del mismo en comparación con el caso de una sustancia oleosa, y el descubrimiento del procedimiento de preparación de los
10 cristales permite ventajosamente que el compuesto de la invención se obtenga con una buena pureza sin llevar a cabo la purificación mediante cromatografía en columna, que es necesaria en los procedimientos de preparación conocidos descritos anteriormente. Por consiguiente, el procedimiento resulta adecuado para la preparación a escala industrial, lo que resulta extremadamente preferente.

15 En cuanto al procedimiento de preparación de los cristales del compuesto 3, se puede mencionar un procedimiento que consiste en añadir a una solución preparada por disolución del compuesto 3 en un buen disolvente, que disuelva fácilmente el compuesto, un mal disolvente en el que el compuesto no se disuelva bien, con lo que se generan y se obtienen cristales del compuesto.

20 En el procedimiento anterior, el compuesto 3 se puede preparar según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686. Además, el compuesto se puede preparar mediante una reacción de esterificación metílica convencional, por ejemplo, por esterificación metílica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico en metanol como disolvente en condiciones ácidas, o similar.

25 En cuanto al buen disolvente que se utiliza para disolver el compuesto, se pueden mencionar tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona y similares, siendo preferentes la acetona, el tetrahidrofurano y similares, y siendo particularmente preferente el tetrahidrofurano. Además, como malos disolventes se pueden mencionar heptano, isopropanol, metanol, agua y similares. Sin embargo, si se utiliza acetona como buen disolvente, resultan preferentes el agua o el heptano, y, si se utiliza tetrahidrofurano como buen disolvente, resultan preferentes el
30 heptano, el isopropanol o el agua. Se puede mencionar una combinación de tetrahidrofurano como buen disolvente y agua como mal disolvente como ejemplo particularmente preferente.

35 En cuanto a la concentración de la solución preparada con el buen disolvente, el límite superior es preferentemente del 20% p/v o menos, y más preferentemente del 10% p/v o menos, mientras que el límite inferior es preferentemente del 5% p/v o más. En cuanto a la cantidad de mal disolvente que se debe añadir, el límite superior es preferentemente de 2,0 veces o menos, preferentemente de 1,5 veces o menos, y más preferentemente de 1,1 veces o menos la cantidad de buen disolvente, mientras que el límite inferior es preferentemente de 0,8 veces o más, y más preferentemente de 0,9 veces o más la cantidad de buen disolvente. Particularmente, resulta preferente
40 añadir una cantidad de 1,0 veces. Además, añadir una cantidad de 1,05 veces es otro aspecto particularmente preferente. En cuanto al procedimiento de adición del mal disolvente, resulta preferente un procedimiento de adición continua en el tiempo por un método tal como adición gota a gota. Cuando se añade un mal disolvente, resulta preferente llevar a cabo una agitación. La velocidad de adición puede variar en función de la cantidad de compuesto utilizada, la concentración del compuesto en la solución, el buen disolvente utilizado y el tipo de mal disolvente, pero si se añade agua como mal disolvente a una solución en tetrahidrofurano del compuesto, se puede mencionar como
45 ejemplo un procedimiento de adición durante un período comprendido entre 1 hora y 3 horas.

50 Con respecto a la temperatura durante la adición del mal disolvente, el límite superior es preferentemente de 50°C o menos, más preferentemente de 40°C o menos, e incluso más preferentemente de 35°C o menos, mientras que el límite inferior es preferentemente de 0°C o más, más preferentemente de 10°C o más, e incluso más preferentemente de 25°C o más.

Habitualmente, los cristales generados se pueden recolectar, por ejemplo, al cabo de un período comprendido entre 1 hora y 24 horas después de la adición de mal disolvente, y preferentemente al cabo de un período comprendido entre 1 hora y 5 horas después de la adición.

55 En cuanto al procedimiento de recolección de los cristales precipitados, los mismos se pueden obtener por métodos conocidos, tales como filtración y decantación, aunque habitualmente resulta preferente la filtración. Además, tras recolectar los cristales por filtración, los mismos se pueden lavar con un disolvente polar, tal como agua, acetona o una solución de mezcla de los mismos, siendo eficaz este procedimiento para eliminar impurezas.

60 Los cristales recogidos se pueden secar por un procedimiento habitual, tal como secado a presión reducida, secado a presión reducida con calentamiento, secado a presión normal con calentamiento o secado al aire.

65 Los compuestos de la invención inhiben el edema inflamatorio en el ratón, el edema alérgico, la reacción de contorsión inducida por ácido acético y la artritis inducida por adyuvantes en ratas mediante la administración oral en una dosis comprendida entre 0,1 y 500 mg/kg, mientras que no provocan la muerte de los ratones con una

administración oral en una dosis de 500 mg/kg/día durante 3 días. Por lo tanto, los compuestos son compuestos seguros como fármacos para mamíferos, preferentemente seres humanos, mascotas o animales de compañía, tales como perros o gatos, y animales de granja, y son sustancias útiles como ingredientes activos de productos farmacéuticos. Como medicamentos para mamíferos, preferentemente seres humanos, mascotas o animales de compañía, tales como perros o gatos, o animales de granja, se pueden citar como ejemplos preferentes cualquiera de los agentes profilácticos y/o terapéuticos para trastornos, diversas enfermedades y estados patológicos en los que se observan diversas reacciones inflamatorias agudas o crónicas resultantes de la producción de prostaglandina y/o leucotrienos, y específicamente enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y dolor.

A fin de utilizar los compuestos de la invención como los medicamentos descritos anteriormente, se puede utilizar directamente una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, o se pueden mezclar con un vehículo farmacéuticamente aceptable a fin de obtener una composición farmacéutica. Dicho vehículo se puede ejemplificar mediante un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa, o también se pueden utilizar otros vehículos conocidos. Por ejemplo, se puede mencionar un método de suspensión de los compuestos de la presente invención en agua purificada que contiene un 0,5% de carboximetilcelulosa.

Entre los ejemplos de formas de dosificación para formular la composición farmacéutica mencionada anteriormente se incluyen comprimidos, polvos, gránulos, jarabes, suspensiones, cápsulas, inyecciones y similares. Teniendo en cuenta la naturaleza de los cristales de los compuestos de la invención, resulta particularmente preferente que la composición farmacéutica sea una preparación seca. Para la obtención de dichas preparaciones, se utilizan diversos vehículos de acuerdo con dichas preparaciones. Por ejemplo, como vehículo para las preparaciones orales, se pueden mencionar excipientes, aglutinantes, lubricantes, promotores de la fluidez y colorantes.

Cuando los compuestos de la presente invención se formulan en forma de preparación parenteral, tal como una inyección, generalmente se puede utilizar como diluyente agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, aceites vegetales para inyección, propilenglicol, polietilenglicol y similares. Según resulte necesario, también se pueden añadir desinfectantes, antisépticos, estabilizantes, agentes isotónicos, agentes calmantes y similares.

En la administración de los compuestos de la presente invención a mamíferos, por ejemplo seres humanos, los compuestos se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, polvos, gránulos, suspensiones, cápsulas o similares, y también se pueden administrar por vía parenteral en forma de inyección, incluyéndose una infusión por goteo, un supositorio, un gel, una loción, una pomada, una crema o un spray. La dosis puede variar en función de la enfermedad, la vía de administración, la edad, el peso y la gravedad de los síntomas del paciente, y similares, pero, en general, un ejemplo de dosis para un adulto puede ser una dosis comprendida entre 1 y 1.000 mg por día, que se administra a razón de entre 1 y 3 porciones. Generalmente, el período de administración es una administración diaria durante un período de entre varios días y dos meses. Sin embargo, en función de los síntomas del paciente, se pueden aumentar o disminuir tanto la dosis diaria como el período de administración.

Como compuestos análogos a los compuestos descritos en el presente documento, se pueden mencionar los siguientes compuestos, pudiéndose preparar los mismos también según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686 o mediante los procedimientos descritos en la presente memoria.

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;

ácido 3-[3-amino-4-(4-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;

ácido 3-[3-amino-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus 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 y sus isómeros;

ácido 3-[3-amino-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;

ácido 3-[3-amino-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;

ES 2 402 782 T3

- ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dihidroxiindan-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 y sus isómeros;
- 5 ácido 3-[3-amino-4-(5-metoxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dimetoxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;
- 10 ácido 3-[3-amino-4-(4-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(4-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 15 ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenciloxiindan-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 y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 20 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 y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 25 ácido 3-[3-amino-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dihidroxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico;
- 30 ácido 3-[3-amino-5-(1H-indazol-5-il)-4-(4-metoxiindan-2-il oxo)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-5-(1H-indazol-5-il)-4-(5-metoxiindan-2-il oxo)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 35 ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dimetoxiindan-2-iloxi)-5-(indazol-5-il)fenil]propiónico;
- ácido 3-[3-amino-4-(4-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-4-(4-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 40 ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenciloxiindan-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 y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-fluoroindan-2-iloxi)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 45 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 y sus isómeros;
- 50 ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(4-hidroxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-hidroxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 55 ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dihidroxiindan-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 y sus isómeros;
- ácido 3-[3-amino-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)-4-(5-metoxiindan-2-iloxi)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 60 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-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros;
- 65 ácido 3-[3-amino-4-(4-benciloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y sus isómeros; y
- ácido 3-[3-amino-4-(5,6-dibenciloxiindan-2-iloxi)-5-(1-etil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se describe con más detalle a través de los ejemplos y ejemplos de ensayo, aunque en ningún caso pretende limitarse a los mismos.

(EJEMPLO 1)

Ejemplo de preparación 1 para cristales de 3-[4-(indan-2-iloxi)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-nitrofenil]propionato de metilo (compuesto 2)

Se añadió THF (40 ml) a 3-[3-bromo-4-(indan-2-iloxi)-5-nitrofenil]propionato de metilo (14,00 g, preparado según el procedimiento de la publicación de patente internacional WO 03/70686), ácido 1-metil-1H-indazol-5-borónico (7,62 g, preparado según el procedimiento de la publicación de patente internacional WO 03/70686), acetato de paladio (75 mg, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trifetilfosfina (0,17 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la solución de mezcla se agitó. A continuación, se añadió a la mezcla anterior una solución con fosfato de tripotasio (16,97 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) disuelto en agua (27 ml) y la solución de mezcla se purgó con nitrógeno. A continuación, esta solución de mezcla se agitó durante 4 horas a 60°C para llevar a cabo la reacción. Tras confirmar la finalización de la reacción, la solución de reacción se dejó separar para obtener la capa superior. La capa superior se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron acetato de etilo (40 ml) y carbón activado (2,8 g, Japan Envirochemicals, Ltd.) y la solución de mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para obtener un filtrado y el residuo se lavó en el mismo filtro con acetato de etilo (20 ml) a fin de obtener la solución de lavado. El filtrado y la solución de lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida a fin de obtener un concentrado (44 g). A continuación, se añadió acetona (140 ml) a dicho concentrado. La solución de mezcla se agitó y se le añadió agua (140 ml) durante 1 hora con agitación. La solución de mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, dicha solución de mezcla se filtró, los sólidos se lavaron en el mismo filtro con agua (70 ml) y se obtuvieron los sólidos húmedos. Estos sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C a fin de obtener cristales del compuesto del título (15,7 g).

(EJEMPLO 1-A, B)

Ejemplo de preparación 2 para cristales del compuesto 2

Se pueden obtener cristales del compuesto según los procedimientos del ejemplo 1, excepto por la adición de tolueno en lugar de acetona al concentrado y la adición de heptano en lugar de agua.

También se pueden obtener cristales del compuesto 2 mediante la adición de tetrahidrofurano en lugar de acetona y utilizando heptano en lugar de agua, como en el ejemplo 1.

(EJEMPLO 2)

Ejemplo de preparación 1 de 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propionato de metilo (compuesto 3)

Al compuesto 2 (13,0 g) preparado según el ejemplo 1, se añadieron THF (138 ml), níquel estabilizado (4,42 g, NIKKI CHEMICAL CO., LTD.) y agua (4 ml), la solución de mezcla se agitó, a continuación se purgó el interior del sistema con hidrógeno y el sistema se dejó reaccionar en atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 7 horas con agitación. Tras confirmar la finalización de la reacción, la solución de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró para obtener un filtrado, y el residuo se lavó en el mismo filtro con THF (34 ml) para obtener una solución de lavado. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, se añadió carbón activado (2,6 g, Japan Envirochemicals Co., Ltd.) a la solución combinada y la solución de mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para obtener un filtrado y el residuo se lavó en el mismo filtro con THF (34 ml) a fin de obtener una solución de lavado. A continuación, se combinaron el filtrado y la solución de lavado obtenidos, se añadió agua (207 ml) a la solución combinada durante 1 hora y la solución de mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora con enfriamiento con hielo. A continuación, dicha solución de mezcla se filtró y los sólidos se lavaron en el mismo filtro con agua (68 ml) para obtener sólidos húmedos. Estos sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C a fin de obtener cristales del compuesto del título (10,3 g).

(EJEMPLO 2-A, B)

Ejemplo de preparación 2 para el compuesto 3

Se pueden obtener cristales del compuesto 3 mediante la adición de heptano a la solución combinada de filtrado y solución de lavado en lugar de agua, como en el ejemplo 2.

Además, se pueden obtener cristales del compuesto 3 mediante la utilización de isopropanol como disolvente.

(EJEMPLO 3)

Ejemplo de preparación 1 de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención

5 Se añadió metanol (45 ml) al compuesto 3 (10,0 g) obtenido en el ejemplo 2 y la solución se agitó. Se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (17,0 ml) a la solución anterior y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C para llevar a cabo una hidrólisis alcalina. Tras la reacción, la solución de reacción se enfrió a 35°C y se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (17,0 ml) durante 2 horas, agitándose posteriormente durante otras 16 horas a 35°C. A continuación, la solución de mezcla se filtró y los sólidos se lavaron en el mismo filtro con una mezcla de agua (27 ml) y metanol (13 ml) para obtener sólidos húmedos. Estos sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 9,2 g de cristales.

(EJEMPLO 4)

15 Ejemplo de preparación 1 de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención

Se añadió acetona (17 ml) a los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (1,0 g) preparados según el ejemplo 3 y la mezcla se calentó en un baño de agua a 60°C para disolver los cristales. A continuación, la solución se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El precipitado generado se filtró, obteniéndose los sólidos en el filtro. A continuación, dichos sólidos se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 0,55 g de cristales.

(EJEMPLO 5)

25 Ejemplo de preparación 2 de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención

Se añadió diclorometano (31 ml) a los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (1,0 g) preparados según el ejemplo 3 y la mezcla se calentó en un baño de agua a 40°C para disolver los cristales. A continuación, la solución se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. El precipitado generado se filtró, obteniéndose los sólidos en el filtro. A continuación, dichos sólidos se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 0,81 g de cristales.

30 Los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 7 en un análisis por calorimetría diferencial de barrido según el ejemplo de ensayo 4, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención.

(EJEMPLO 6)

35 Ejemplo de preparación 3 de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención

Se añadió metanol (45 ml) a los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (10,0 g) preparados según el ejemplo 3 y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (17,0 ml) a la mezcla y la solución de mezcla se agitó durante 1 hora a 60°C. Esta solución de mezcla se enfrió a 35°C y se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (7,0 ml) durante 30 minutos. Tras confirmar que el pH de la solución de mezcla había alcanzado un valor comprendido entre 7 y 9, se añadieron inmediatamente cristales semilla de los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención (0,1 g) preparados según el ejemplo 4 y la solución de mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10,0 ml) a esta solución de mezcla durante 1 hora y la misma se agitó durante 2 horas a 35°C. A continuación, esta solución de mezcla se filtró y los sólidos se lavaron en el mismo filtro con una solución de mezcla de agua (27 ml) y metanol (13 ml) para obtener sólidos húmedos. Estos sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 9,7 g de cristales blancos.

50 Los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 6 en una medición de difracción de rayos X en polvo según el ejemplo de ensayo 3, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. Además, los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 7 en un análisis por calorimetría diferencial de barrido según el ejemplo de ensayo 4, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención.

(EJEMPLO 7)

60 Ejemplo de preparación 4 de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención

Se añadió metanol (360,0 ml) al compuesto 3 (80,0 g) obtenido por un procedimiento según el ejemplo 2 y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron agua (36,2 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (99,7 ml) a la mezcla y la solución resultante se sometió a hidrólisis alcalina con agitación a 60°C durante 3 horas. Tras la reacción, se separaron por filtración las impurezas de la solución de reacción, tales como polvo fino, se añadió agua (180,2 ml) y a continuación se ajustó la solución de mezcla a 35°C. Se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10,7 ml) a la solución de mezcla durante 8 minutos y, tras confirmar que el pH de la solución de mezcla

había alcanzado un valor de 7,9, se añadieron inmediatamente cristales semilla de los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención (0,08 g) preparados según el ejemplo 4 y la mezcla resultante se agitó durante 4 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (89,0 ml) a esta solución de mezcla durante 111 minutos y la misma se agitó durante 14,3 horas a 35°C. A continuación, esta solución de mezcla se filtró y los sólidos se lavaron en el mismo filtro con una solución de mezcla de agua (213,4 ml) y metanol (106,7 ml) para obtener sólidos húmedos. A estos sólidos húmedos se les añadió de nuevo agua (213,4 ml) y metanol (106,7 ml) a fin de formar una solución de mezcla, y ésta se agitó durante 37 minutos a una temperatura comprendida entre 18 y 20°C. A continuación, esta solución de mezcla se filtró y los sólidos se lavaron en el mismo filtro con una solución de mezcla de agua (21,3 ml) y metanol (10,7 ml) para obtener sólidos húmedos. Estos sólidos húmedos se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 76,28 g de cristales blancos.

Estos cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 7 en un análisis por calorimetría diferencial de barrido según el ejemplo de ensayo 4, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención.

(EJEMPLO 8)

Ejemplo de preparación 1 de cristales mixtos del compuesto 1 de la invención

Se mezclaron 0,9 g de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención preparados según el ejemplo 3 y 0,1 g de cristales de tipo B preparados según el ejemplo 4 utilizando un mortero y una mano de mortero, y se obtuvo una mezcla que contenía un 90% de cristales de tipo A y un 10% de cristales de tipo B.

(EJEMPLO 9)

Ejemplo de preparación 2 de cristales mixtos del compuesto 1 de la invención

Se mezclaron 0,1 g de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención preparados según el ejemplo 3 y 0,9 g de cristales de tipo B preparados según el ejemplo 4 utilizando un mortero y una mano de mortero, y se obtuvo una mezcla que contenía un 10% de cristales de tipo A y un 90% de cristales de tipo B.

(EJEMPLO 10)

Ejemplo de preparación 2 de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención

Se introdujo compuesto 3 (3,92 kg) obtenido por un procedimiento según el ejemplo 2 en un aparato de reacción A (número de instrumento: BD-1, aparato de reacción de tipo elevación de 30 l, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION), se añadió metanol (14,08 kg) y la solución de mezcla se agitó. Tras añadir una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (6,76 kg), la solución de mezcla se calentó a 60,6°C durante 27 minutos. La solución de mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 4 horas y 9 minutos y a continuación se enfrió a 35°C durante 19 minutos, y la solución de reacción se filtró a través de un filtro de membrana a fin de preparar una solución de reacción 1. Además, se introdujo el compuesto 3 (3,92 kg) obtenido según un procedimiento según el ejemplo 2 en el aparato de reacción A, se añadió metanol (14,25 kg) y la solución de mezcla se agitó. Tras añadir una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (6,70 kg), la solución de mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. La solución de mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 4 horas y 30 minutos y a continuación se enfrió a 34,6°C durante 17 minutos, y la solución de reacción se filtró a través de un filtro de membrana y el filtrado se combinó con la solución de reacción 1 en un aparato de reacción B (número de instrumento: BD-2, aparato de reacción de tipo elevación de 100 l, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION) a fin de preparar una solución de reacción 2. Dicha solución de reacción 2 se mantuvo a una temperatura comprendida entre 30 y 35°C y se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (13,30 kg) gota a gota durante 5 horas y 48 minutos con agitación a fin de precipitar los cristales, preparándose de este modo una solución de precipitado. A continuación, manteniendo dicha solución de precipitado a aproximadamente 35°C, la misma se agitó durante 10 horas y 5 minutos y a continuación se introdujo en un recipiente de filtrado (número de instrumento: F-9, filtro Nutsche de \square 600 mm, ASAHI ENGINEERING CO., LTD.), y se llevó a cabo una filtración por aspiración a fin de obtener cristales húmedos. Sobre dichos cristales húmedos del recipiente de filtrado se vertió una solución de mezcla de agua (20,00 kg) y metanol (7,88 kg) y se aspiró, lavándose de este modo los cristales húmedos. Además, la aspiración se prosiguió hasta deshidratar suficientemente, y se obtuvieron cristales húmedos de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (15,571 kg). En este instante, el tiempo necesario para obtener los cristales húmedos a partir de la solución de precipitado por filtración fue de 1 hora y 5 minutos, el tiempo necesario para lavar los cristales húmedos en el recipiente de filtrado con una solución de mezcla de agua y metanol fue de 1 hora y 44 minutos, y el tiempo necesario para la deshidratación fue de 50 minutos. Estos cristales húmedos se extendieron sobre una bandeja y se colocaron en un secador (número de instrumento: BM-6, secador de bandejas al vacío, VAC-300PR, Espec Corporation), y se secaron a presión reducida a 50°C durante 3 días (más de 65 horas y 52 minutos) hasta obtener cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (7,402 kg).

Los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 3 en una medición de difracción de rayos X en polvo según el ejemplo de ensayo 3, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención. Además, los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 4 en un análisis por calorimetría diferencial de barrido según el ejemplo de ensayo 4, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención.

(EJEMPLO 11)

Ejemplo de preparación 5 de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención

Se introdujo compuesto 3 (3,90 kg) obtenido por un procedimiento según el ejemplo 2 en un aparato de reacción A (número de instrumento: BD-1, aparato de reacción de tipo elevación de 30 l, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION), se añadió metanol (13,75 kg) y la solución de mezcla se agitó. Tras añadir una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (5,20 kg) y agua (1,75 kg), la solución de mezcla se calentó a 60°C durante 42 minutos. La solución de mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 2 horas y 29 minutos y, a continuación, se enfrió a 35,0°C durante 13 minutos, y la solución de reacción se filtró a través de un filtro de membrana a fin de preparar una solución de reacción 1. Además, se introdujo el compuesto 3 (3,90 kg) obtenido según un procedimiento según el ejemplo 2 en el aparato de reacción A, se añadió metanol (13,97 kg) y la solución de mezcla se agitó. Tras añadir una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (5,20 kg) y agua (1,75 kg), la solución de mezcla se calentó a 60°C durante 40 minutos. La solución de mezcla se agitó a aproximadamente 60°C durante 2 horas y 34 minutos y a continuación se enfrió a 35,0°C durante 19 minutos, y la solución de reacción se filtró a través de un filtro de membrana y el filtrado se combinó con la solución de reacción 1 en un aparato de reacción B (número de instrumento: BD-2, aparato de reacción de tipo elevación de 100 l, ASAHI TECHNO GLASS CORPORATION) a fin de preparar una solución de reacción 2. Tras añadir agua (17,36 kg) a la solución de reacción 2, dicha solución de reacción 2 se mantuvo a una temperatura comprendida entre 30 y 35°C, se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (0,92 kg) gota a gota durante 38 minutos con agitación, y la adición gota a gota se detuvo en el momento en que el pH alcanzó un valor de 7,90. A continuación, se añadieron cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención (7,795 g) y posteriormente se añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (9,08 kg) gota a gota durante 3 horas y 50 minutos, precipitándose de este modo cristales y obteniéndose una solución de precipitado. A continuación, dicha solución de precipitado se agitó durante 8 horas y 42 minutos manteniendo la temperatura de 35°C y a continuación se introdujo en un recipiente de filtrado (número de instrumento: F-9, filtro Nutsche de 600 mm, ASAHI ENGINEERING CO., LTD.), y se llevó a cabo una filtración por aspiración del mismo modo en el ejemplo 10 a fin de obtener cristales húmedos. Sobre dichos cristales húmedos del recipiente de filtrado se vertió una mezcla de agua (20,78 kg) y metanol (8,10 kg) y se aspiró a fin de lavar los cristales húmedos. Además, la aspiración se prosiguió hasta deshidratar suficientemente, y se obtuvieron cristales húmedos de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. En este instante, el tiempo necesario para obtener los cristales húmedos a partir de la solución de precipitado por filtración fue de 8 minutos, el tiempo necesario para lavar los cristales húmedos en el recipiente de filtrado con una solución de mezcla de agua y metanol fue de 10 minutos y el tiempo necesario para la deshidratación fue de 37 minutos. A fin de aumentar la pureza de estos cristales húmedos, se añadió una mezcla de agua (21,00 kg) y metanol (8,18 kg) para obtener una suspensión, y dicha suspensión se agitó durante 34 minutos y se lavó. Entonces, la suspensión se introdujo en un recipiente de filtrado (número de instrumento: F-9, filtro Nutsche de 600 mm, ASAHI ENGINEERING CO., LTD.). A continuación, se introdujo una solución de mezcla de agua (2,10 kg) y metanol (0,80 kg) en el recipiente de filtrado y se llevó a cabo una filtración por aspiración a fin de obtener cristales húmedos. A continuación, la aspiración se prosiguió hasta deshidratar suficientemente, y se obtuvieron cristales húmedos de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención (12,211 kg). En este instante, el tiempo necesario para obtener los cristales húmedos a partir de la suspensión por filtración fue de 4 minutos y el tiempo necesario para la deshidratación fue de 16 minutos. Estos cristales húmedos se extendieron sobre una bandeja y se colocaron en un secador (número de instrumento: BM-6, secador de bandejas al vacío, VAC-300PR, Espec Corporation), y se secaron a presión reducida a 50°C durante 3 días (más de 71 horas y 3 minutos) hasta obtener cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención (7,412 kg).

Los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 6 en una medición de difracción de rayos X en polvo según el ejemplo de ensayo 3, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. Además, los cristales mostraron un espectro sustancialmente idéntico a la figura 7 en un análisis por calorimetría diferencial de barrido según el ejemplo de ensayo 4, que se describe a continuación, y con ello se confirmó que se trataba de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención.

(EJEMPLO DE ENSAYO 1)

Medición de la velocidad de filtración 1

A los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención (5,0 g) preparados según el ejemplo 3, se añadió una solución de mezcla de metanol y agua (relación de mezcla 1:2) (50 ml), la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C y a continuación se utilizaron un embudo Kiriya (diámetro interior de 40 mm, papel de filtro para embudo Kiriya número 3) y un aspirador para la filtración. En este instante, fueron necesarios 2 minutos y 37 segundos para obtener 10 ml de un filtrado, 7 minutos y 45 segundos para obtener 20 ml de un filtrado, 15 minutos y

14 segundos para obtener 30 ml de un filtrado, y finalmente 25 minutos y 24 segundos para obtener 40 ml de un filtrado. A continuación, los sólidos del embudo se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 4,9 g de cristales.

5 A los cristales de tipo B del compuesto 1 de la presente invención (5,0 g) preparados según el ejemplo 4, se añadió una solución de mezcla (50 ml) de metanol:agua (1:2), la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C y se llevó a cabo una filtración utilizando un embudo Kiriyaama (diámetro interior de 40 mm, papel de filtro para embudo Kiriyaama número 3) y un aspirador. En este instante, fueron necesarios 8 minutos y 10 segundos para obtener 10 ml de un filtrado, 17 segundos para obtener 20 ml de un filtrado, 28 segundos para obtener 30 ml de un filtrado, y finalmente 2 minutos para obtener 42 ml de un filtrado. A continuación, los sólidos del embudo se secaron a presión reducida a 50°C y se obtuvieron 4,7 g de cristales.

15 Tal como se ha descrito anteriormente, el tiempo necesario para la obtención de cristales de tipo B puede ser una décima parte o menos en comparación con el tiempo necesario para obtener cristales de tipo A y, por consiguiente, se confirmó la excelente capacidad de filtración del cristal de tipo B de la presente invención.

(EJEMPLO DE ENSAYO 1-2)

Medición de la velocidad de filtración 2

20 Se comparó la capacidad de filtración del cristal de tipo A del compuesto 1 de la invención del ejemplo 10 con la capacidad de filtración del cristal de tipo B del compuesto 1 de la invención del ejemplo 11. Para cada uno de ellos, se comparó el período de tiempo necesario en tres etapas, es decir (1) el tiempo necesario para separar cristales húmedos de las aguas madres por aspiración desde la introducción de la solución de precipitado en un recipiente de filtrado, (2) a continuación, el tiempo necesario para lavar los cristales depositados en el recipiente de filtrado por aspiración desde la introducción de una mezcla de lavado de agua y metanol, y (3) finalmente, el tiempo necesario para reducir suficientemente la humedad de los cristales húmedos mediante aspiración continuada desde la finalización de lavado. Para los cristales de tipo A, fueron necesarios (1) 1 hora y 5 minutos, (2) 1 hora y 44 minutos, y (3) 50 minutos, mientras que para los cristales de tipo B, fueron necesarios (1) 8 minutos, (2) 10 minutos y (3) 37 minutos. Por consiguiente, se confirmó la excelente capacidad de filtración del cristal de tipo B de la invención.

(EJEMPLO DE ENSAYO 1-3)

Medición del contenido de agua tras la filtración

35 Los respectivos contenidos de agua de los cristales obtenidos en el ejemplo 10 y el ejemplo 11 se calcularon a partir del peso de los cristales húmedos y el peso de los cristales tras el secado. Dichos contenidos de agua fueron del 52,5% y el 39,3% para el cristal de tipo A y el cristal de tipo B, respectivamente. Por consiguiente, las propiedades de secado del cristal de tipo B de la presente invención fueron excelentes. Los resultados se indican en la tabla 1. En el ejemplo 10 y el ejemplo 11, los dos se secaron durante 3 días, pero en la práctica se puede asumir fácilmente que el cristal de tipo B, que tiene un contenido de agua bajo, requiere menos tiempo y energía para el secado.

[Tabla 1]

45

Resultados de medición de contenido de agua			
Cristal	Peso de los cristales húmedos (kg)	Peso de los cristales tras el secado (kg)	Contenido de agua (%)
Cristal de tipo A (Ejemplo 10)	15,571	7,402	52,5
Cristal de tipo B (Ejemplo 11)	12,211	7,412	39,3

(EJEMPLO DE ENSAYO 2)

Ensayo de solubilidad

50 Los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención preparados según el ejemplo 3 y los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención preparados según el ejemplo 4 se pesaron respectivamente hasta 10 mg en un tubo de centrifuga de 10 ml, a cada uno se le añadieron respectivamente 3 ml del primer líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 1,2), y las soluciones de mezcla se agitaron durante 24 horas a 37°C. Tras la agitación, las soluciones se filtraron, se pipeteó exactamente 1 ml de cada filtrado y se añadió exactamente 1 ml de acetonitrilo a fin de obtener una solución de muestra.

60 Las soluciones de muestra se analizaron mediante la técnica de HPLC en las siguientes condiciones y se determinó la concentración del compuesto en la solución de muestra por comparación con la de una solución estándar con una concentración previamente conocida en las siguientes condiciones de HPLC, a fin de determinar la solubilidad.

El mismo ensayo se llevó a cabo con el segundo líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 6,8), a fin de determinar la solubilidad.

5 Los resultados se indican en la tabla 3.

[Tabla 2] Condiciones

10 Volumen de inyección: 10 μ l
 Detector: Espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda: 235 nm)
 Fase móvil: 50 mmol/l dihidrógenofosfato de sodio/acetonitrilo (55:45)
 Columna: YMC-Pack Pro C18, diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm (YMC Corporation)
 Temperatura de la columna: 40°C
 Caudal: 1,0 ml/min

15

[Tabla 3] Resultados del ensayo de solubilidad

Cristal	Solubilidad con respecto al primer líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 1,2) (mg/ml)	Solubilidad con respecto al segundo líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 6,8) (mg/ml)
Cristal de tipo A	0,03	0,06
Cristal de tipo B	0,01	0,02

20 Tal como se muestra en la tabla 3, las solubilidades del cristal de tipo A con respecto al primer líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 1,2) y al segundo líquido para ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa (pH 6,8) fueron tres veces superiores a las de los cristales de tipo B, y se pudo confirmar la elevada solubilidad del cristal de tipo A de la presente invención.

(EJEMPLO DE ENSAYO 3)

25

Difracción de rayos X en polvo

Se llevó a cabo un análisis por difracción de rayos X en polvo para los cristales obtenidos en los respectivos ejemplos de la presente memoria.

30

[Tabla 4] Condiciones de medición

35 Aparato de difracción de rayos X: XRD-6000, fabricado por SHIMADZU CORPORATION
 Fuente de rayos X: CuK α (40 kV, 30 mA)
 Modo de barrido: continuo
 Velocidad de barrido: 2°/min
 Paso de barrido: 0,02°
 Eje de dirección del barrido: θ -2 θ
 Intervalo de barrido: 5° a 40°
 40 Ranura de dispersión: 1°
 Ranura incidente: 0,30 mm

Los resultados de la medición son los siguientes.

45 Se midieron cristales del compuesto 2 obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 1 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 1. Para el espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales del compuesto 2, se observaron picos característicos en 2θ de 7,6°, 15,3°, 18,0°, 21,3° y 26,9°. También se observaron picos en algunos o todos los ángulos 16,3°, 20,4°, 23,0° o 30,5°, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron picos en algunos o todos los ángulos 11,5°, 19,1°, 25,1° o 25,8°, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico. Estos cristales se juzgaron como cristales incluso a partir de la observación morfológica a simple vista, y también se confirmó que eran cristales a partir de los datos de análisis descritos anteriormente.

50

55 Además, se midieron cristales del compuesto 3 obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 2 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 2. Para el espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales del compuesto 3, se observaron picos característicos en 2θ de 8,6°, 12,7°, 17,2°, 17,6°, 18,9° y 21,0°. También se observaron picos en algunos o todos los ángulos 14,7°, 18,4°, 19,4° o 22,1°, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron picos en algunos o todos los ángulos 11,9°, 14,2°, 23,0°, 24,7°, 26,1°, 26,8° o 32,6°, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como

pico característico. Estos cristales se juzgaron como cristales incluso a partir de la observación morfológica a simple vista, y también se confirmó que eran cristales a partir de los datos de análisis descritos anteriormente.

Además, se midieron cristales del compuesto 1 de la invención obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 3 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 3. Para el espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales de tipo A del compuesto 1, se observaron picos característicos en 2θ de $6,9^\circ$, $14,4^\circ$, $16,4^\circ$, $18,2^\circ$, $25,0^\circ$ y $27,5^\circ$. También se observaron picos en algunos o todos los ángulos $20,0^\circ$, $20,7^\circ$, $22,9^\circ$ o $25,4^\circ$, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron picos en algunos o todos los ángulos $10,2^\circ$, $12,7^\circ$, $15,0^\circ$ o $23,8^\circ$, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico.

Se midieron cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 6 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 6. Para el espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención, se observaron picos característicos en 2θ de $14,4^\circ$, $15,9^\circ$, $17,3^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,9^\circ$. También se observaron picos en algunos o todos los ángulos $8,6^\circ$, $9,8^\circ$, $21,2^\circ$, $23,6^\circ$ o $28,4^\circ$, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron picos en algunos o todos los ángulos $12,6^\circ$, $18,0^\circ$, $18,3^\circ$, $18,8^\circ$, $19,2^\circ$, $19,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,3^\circ$, $26,6^\circ$ o $31,8^\circ$, y cualquiera de ellos puede ser también interpretado, como mínimo, como pico característico.

(EJEMPLO DE ENSAYO 3-2)

Método para la medición de la pureza cristalina

Para el cálculo de la proporción de contaminación cuando un tipo de cristal del compuesto 1 de la invención contamina el otro tipo de cristal, se propone llevar a cabo una medición espectroscópica de difracción de rayos X en polvo en las siguientes condiciones, utilizando un sistema óptico de haz paralelo con una capa de muestra giratoria. Para una descripción específica, se toma el ejemplo del caso en el que el cristal de tipo A contamina los cristales de tipo B, y los cristales de tipo A puros en forma de cristales se utilizan como material estándar y se selecciona un pico apropiado de entre los picos característicos del cristal de tipo A (un ejemplo de pico adecuado es un pico en $6,9 \pm 0,2^\circ$). Con respecto a dicho pico, se comparan la intensidad de pico del material estándar y la intensidad de pico de la muestra que se pretende medir; es decir, la intensidad de pico de la muestra que se pretende medir se divide por la intensidad de pico del material estándar, con lo que se puede calcular la proporción de contaminación de cristales de tipo A en la muestra.

[Tabla 5] Condiciones de medición

Aparato de difracción de rayos X: RINT 2200 Ultima+/PC, fabricado por Rigaku Corporation

Método de medición: Método de haz paralelo con portamuestras giratorio

Fuente de rayos X: $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 50 mA)

Modo de barrido: continuo

Velocidad de barrido: $2^\circ/\text{min}$

Paso de barrido: $0,02^\circ$

Eje de dirección del barrido: θ - 2θ

Intervalo de barrido: 3° a 40°

Ranura de dispersión: abierta

Ranura incidente: abierta

Velocidad de rotación del portamuestras: 120 rpm

(EJEMPLO DE ENSAYO 4)

Análisis por calorimetría diferencial de barrido

De 1 a 3 mg de los cristales obtenidos en el ejemplo 3 ó 4 de la presente memoria se colocaron en una bandeja de aluminio abierta y se llevó a cabo la medición en una atmósfera de nitrógeno seco a una temperatura desde 50°C hasta 220°C , a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, utilizando un aparato de medición por calorimetría diferencial de barrido PYRIS Diamond DSC, fabricado por PerkinElmer, Inc. Alternativamente, se llevó a cabo la medición desde 50°C hasta 220°C a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, utilizando aparatos de medición por calorimetría diferencial de barrido DSC3200, fabricado por Bruker AXS K.

Los resultados son los siguientes.

Se midieron los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención obtenido por un procedimiento según el ejemplo 3 y se obtuvo el gráfico mostrado en la figura 4. En el análisis por calorimetría diferencial de barrido de los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención, se observó un pico endotérmico aproximadamente a 182°C . Además, no se observó ningún pico en particular que sugiriera la existencia de un hidrato o un solvato.

Además, se midieron los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención obtenido por un procedimiento según el ejemplo 4 y se obtuvo el gráfico mostrado en la figura 7. En el análisis por calorimetría diferencial de barrido de los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención, se observó un pico endotérmico aproximadamente a 203°C. Además, no se observó ningún pico en particular que sugiriera la existencia de un hidrato o un solvato.

Además, se puso de manifiesto que el gráfico de los cristales preparados en el ejemplo 10 era sustancialmente idéntico al de la figura 4, por lo que eran cristales de tipo A. Además, los gráficos de los cristales preparados en los Ejemplos 5 a 7 y 11, respectivamente, también eran sustancialmente idénticos a los de la figura 7, lo que sugiere que se trataba de cristales de tipo B.

Según la presente invención, no hay ningún problema en particular en que los compuestos de la invención se encuentren en forma de hidrato o solvato, pero resulta más preferente que sean anhídridos o no solvatos.

(EJEMPLO DE ENSAYO 5)

Análisis espectroscópico por absorción de infrarrojos

Con respecto a los cristales obtenidos por procedimientos según el ejemplo 3 ó 6 de la presente memoria, se llevó a cabo la medición por un método de disco de bromuro de potasio.

Los resultados son los siguientes.

Se llevó a cabo la medición con los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 3 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 5. En el espectro de absorción de infrarrojos de los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención se observaron bandas de absorción de infrarrojos significativas en los números de onda 3361, 2938, 1712, 1204, 1011 y 746 cm^{-1} . También se observaron bandas de absorción de infrarrojos en algunos o todos los números de onda 3443, 3349, 1620, 1515, 1480 ó 1278 cm^{-1} , y cualquiera de ellas puede ser también interpretada, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron bandas de absorción de infrarrojos en algunos o todos los números de onda 3473, 1585, 1432, 1343, 1159, 781 ó 615 cm^{-1} , y cualquiera de ellas puede ser también interpretada, como mínimo, como pico característico.

Por otro lado, se llevó a cabo la medición con los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención obtenidos por un procedimiento según el ejemplo 6 y se obtuvo el espectro mostrado en la figura 8. En el espectro de absorción de infrarrojos de los cristales de tipo B se observaron bandas de absorción de infrarrojos significativas en los números de onda 2939, 1720, 1224, 1016 y 751 cm^{-1} . También se observaron bandas de absorción de infrarrojos en algunos o todos los números de onda 3407, 3358, 1513, 1476 ó 852 cm^{-1} , y cualquiera de ellas puede ser también interpretada, como mínimo, como pico característico. Además, también se observaron bandas de absorción de infrarrojos en algunos o todos los números de onda 3447, 3325, 1615, 1339, 1157, 945, 783 y 617 cm^{-1} , y cualquiera de ellas puede ser también interpretada, como mínimo, como pico característico.

(EJEMPLO DE ENSAYO 6)

Medición cuantitativa de cristales

Se colocaron 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8 ó 3,2 mg de un material estándar del cristal de tipo A del compuesto 1 de la invención en una bandeja de aluminio abierta y se llevó a cabo la medición en una atmósfera de nitrógeno seco desde 50°C hasta 220°C a una velocidad de calentamiento de 50°C/min, utilizando un aparato de medición por calorimetría diferencial de barrido Pyris Diamond DSC, fabricado por PerkinElmer, Inc. De este modo, se determinó el área (mJ) de un pico endotérmico a aproximadamente 185°C y se obtuvo una curva de calibración para la cuantificación de los cristales de tipo A.

Por otro lado, se colocaron 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8 ó 3,2 mg de un material estándar del cristal de tipo B del compuesto 1 de la invención en una bandeja de aluminio abierta y se llevó a cabo la medición en una atmósfera de nitrógeno seco desde 50°C hasta 220°C a una velocidad de calentamiento de 50°C/min, utilizando un aparato de medición por calorimetría diferencial de barrido Pyris Diamond DSC, fabricado por PerkinElmer, Inc. De este modo, se determinó el área (mJ) de un pico endotérmico a aproximadamente 205°C y se obtuvo una curva de calibración para la cuantificación de los cristales de tipo B.

La curva de calibración para el cristal de tipo A se muestra en la figura 9.

Por otro lado, la curva de calibración para el cristal de tipo B se muestra en la figura 10.

Se verificó que la cuantificación era posible tanto con los cristales de tipo A como con los cristales de tipo B.

Además, como material estándar del cristal de tipo A, la medición se llevó a cabo utilizando cristales obtenidos según el procedimiento del ejemplo 3 de la presente memoria que presentaban una forma preferente en particular y mostraron un único pico endotérmico característico en el análisis por calorimetría diferencial de barrido.

5 Por otro lado, como material estándar del cristal de tipo B, la medición se llevó a cabo utilizando cristales obtenidos según el procedimiento del ejemplo 4 de la presente memoria que presentaban una forma preferente en particular y mostraron un único pico endotérmico característico en el análisis por calorimetría diferencial de barrido.

(EJEMPLO DE ENSAYO 7)

10 Cuantificación de los compuestos de la invención

La detección y cuantificación de los compuestos de la invención se llevó a cabo en las siguientes condiciones de HPLC.

15 [Tabla 6] Condiciones

Concentración de la muestra: 0,2 mg/ml
 (Compuestos 1 de la invención y 3: se disolvieron en una solución de mezcla de agua/acetonitrilo (1:1)
 20 Compuesto 2: se disolvió en acetonitrilo)
 Volumen de inyección: 10 µl
 Detector: Espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda: 235 nm)
 Columna: YMC-Pack Pro C18, diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm (YMC Corporation)
 Temperatura de la columna: 40°C
 25 Fase móvil A: 50 mmol/l de dihidrógenofosfato de sodio
 Fase móvil B: acetonitrilo
 Programa de gradiente: El gradiente de concentración se controla cambiando la relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B tal como se muestra en la tabla 7.
 Caudal: 1,0 ml/min

30 [Tabla 7] Programa de gradiente

Tiempo transcurrido tras la inyección (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0-45	65 → 20	35 → 80
45-60	65	35

35 Como tiempo de retención, se observaron picos a aproximadamente 15 minutos para el compuesto 1 de la invención, a aproximadamente 30 minutos para el compuesto 2 y a aproximadamente 25 minutos para el compuesto 3.

Las curvas de calibración se obtuvieron utilizando cantidades conocidas de los respectivos materiales estándar de los compuestos de la invención. Las curvas de calibración mostraron linealidad.

40 Se confirmó que es posible la medición cuantitativa para los compuestos de la invención en las condiciones de HPLC según la presente invención.

(EJEMPLO DE ENSAYO 8)

45 Efecto de la inhibición de la producción de PGE₂ en células MG-63 estimuladas con IL-1β

Para los compuestos de la invención, se investigó el efecto de la inhibición de la producción de PGE₂ provocada por la interleucina (IL)-1β, que es un material estimulante de la inflamación, según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686.

50 Como resultado, todos los compuestos obtenidos por los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 9 inhibieron la producción de PGE₂ provocada por IL-1β en un 50% o más a una concentración de 0,1 µM. Además, no se observó ningún efecto citotóxico sobre las células para ninguno de los compuestos de ensayo a esta concentración.
 55 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como fármacos inhibidores contra la producción de prostaglandinas inflamatorias.

(EJEMPLO DE ENSAYO 9)

60 Efecto profiláctico y terapéutico contra la artritis inducida por adyuvantes en ratas

Para los compuestos de la invención, se investigó el efecto inhibitorio contra el edema plantar en la artritis inducida

por adyuvantes en ratas, que es un modelo de enfermedad para la artritis reumatoide crónica, que es una enfermedad autoinmunitaria y una enfermedad inflamatoria crónica, según el procedimiento descrito en la publicación de patente internacional WO 03/70686. El compuesto de ensayo se suspendió en agua purificada que contenía un 0,5% de metilcelulosa y se administró por vía oral a los animales de ensayo en una dosis comprendida entre 0,1 y 50 mg/0,2 ml/kg.

Los dos compuestos obtenidos en el ejemplo 3 y el ejemplo 6 inhibieron el edema plantar en la artritis inducida por adyuvantes en ratas, en comparación con el grupo de control positivo.

Además, en el transcurso del presente ensayo, no se observó ninguna mortalidad en los animales de ensayo. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como fármacos profilácticos y/o terapéuticos para la artritis reumatoide crónica y enfermedades autoinmunitarias.

(EJEMPLO DE ENSAYO 10)

Observación al microscopio electrónico de barrido (SEM)

Los cristales obtenidos en el ejemplo 3 ó 4 de la presente memoria se observaron con microscopia.

Se llevó a cabo una medición con los cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención del ejemplo 3 y, como resultado, se obtuvo la fotografía SEM que se muestra en la figura 11.

Se llevó a cabo una medición con los cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención del ejemplo 4 y, como resultado, se obtuvo la fotografía SEM que se muestra en la figura 12.

Sin embargo, estas fotografías se muestran únicamente como referencia, y en ningún caso se pretende que las propiedades de cualquiera de los cristales de la presente invención estén definidas por las imágenes de microscopia electrónica ni queden limitadas por las mismas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales del compuesto 2. En el diagrama, el eje vertical indica la intensidad (CPS) y el eje horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

La figura 2 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de los cristales del compuesto 3. En el diagrama, el eje vertical indica la intensidad (CPS) y el eje horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica la intensidad (CPS) y el eje horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

La figura 4 es un análisis por calorimetría diferencial de barrido de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica mW y el eje horizontal indica la temperatura ($^{\circ}$ C).

La figura 5 es un espectro de absorción de infrarrojos de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica la transmitancia (%) y el eje horizontal indica cm^{-1} .

La figura 6 es un espectro de difracción de rayos X en polvo de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica la intensidad (CPS) y el eje horizontal indica 2θ ($^{\circ}$).

La figura 7 es un análisis por calorimetría diferencial de barrido de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica mW y el eje horizontal indica la temperatura ($^{\circ}$ C).

La figura 8 es un espectro de absorción de infrarrojos de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica la transmitancia (%) y el eje horizontal indica cm^{-1} .

La figura 9 muestra una curva de calibración para el análisis por calorimetría diferencial de barrido de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica el área (mJ) y el eje horizontal indica el peso (mg).

La figura 10 muestra una curva de calibración para el análisis por calorimetría diferencial de barrido de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención. En el diagrama, el eje vertical indica el área (mJ) y el eje horizontal indica el peso (mg).

La figura 11 es una fotografía realizada por microscopio electrónico de barrido (SEM) que muestra la forma cristalina de cristales de tipo A del compuesto 1 de la invención.

La figura 12 es una fotografía realizada por microscopio electrónico de barrido (SEM) que muestra la forma cristalina de cristales de tipo B del compuesto 1 de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta, como mínimo, uno o más picos característicos en 2θ seleccionados entre $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ y $22,9 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 10 2. Cristal de tipo B, según la reivindicación 1, en el que el cristal presenta picos característicos en 2θ de $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$ y $22,9 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 15 3. Cristal de tipo B, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el cristal presenta picos característicos en 2θ de $8,6 \pm 0,2^\circ$, $9,8 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $21,2 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $23,6 \pm 0,2^\circ$ y $28,4 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 20 4. Cristal de tipo B, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cristal presenta un pico endotérmico a aproximadamente 203°C en un análisis por calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 25 5. Cristal de tipo B, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el cristal presenta bandas de absorción de infrarrojos alrededor de números de onda de 2939 , 1720 , 1224 , 1016 y 751 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos obtenido por un método de disco de KBr .
- 30 6. Cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico que presenta, como mínimo, uno o más picos característicos en 2θ seleccionados entre $6,9 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ y $27,5 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 35 7. Cristal de tipo A, según la reivindicación 6, en el que el cristal presenta picos característicos en 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$ y $27,5 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 40 8. Cristal de tipo A, según la reivindicación 6 ó 7, en el que el cristal presenta picos característicos en 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $14,4 \pm 0,2^\circ$, $16,4 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $20,0 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $25,4 \pm 0,2^\circ$ y $27,5 \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X en polvo obtenido utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.
- 45 9. Cristal de tipo A, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el cristal presenta un pico endotérmico a aproximadamente 182°C en un análisis por calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 50 10. Cristal de tipo A, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el cristal presenta bandas de absorción de infrarrojos alrededor de números de onda de 3361 , 2938 , 1712 , 1204 , 1011 y 746 cm^{-1} en un espectro de absorción de infrarrojos obtenido por un método de disco de KBr .
- 55 11. Composición farmacéutica que comprende el cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un producto seco y la composición farmacéutica es una preparación seca.
- 65 13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11 ó 12, en la que la pureza cristalina del cristal de tipo B es, como mínimo, del 90% en peso o mayor.
14. Composición farmacéutica, que comprende el cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Composición farmacéutica, según la reivindicación 14, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un producto seco y la composición farmacéutica es una preparación seca.
16. Composición farmacéutica, según la reivindicación 14 ó 15, en la que la pureza cristalina del cristal de tipo A es, como mínimo, del 90% en peso o mayor.
17. Procedimiento para preparar un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho procedimiento la cristalización de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a partir de una solución que contiene ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico disuelto en uno o dos o más

disolventes cualesquiera seleccionados entre el grupo compuesto por acetona, diclorometano, metanol, acetato de etilo, solución de mezcla de metanol/ácido acético y acetonitrilo.

- 5 18. Procedimiento para preparar un cristal de tipo B, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a una solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico y, a continuación, la adición de cristales de tipo B del compuesto como cristales semilla inmediatamente antes de que tenga lugar la cristalización por la adición del ácido, formándose de este modo los cristales de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.
- 10 19. Procedimiento para preparar un cristal de tipo B de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según la reivindicación 18, en el que la solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico es un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo C₁₋₄ de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.
- 15 20. Procedimiento para preparar un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, comprendiendo dicho procedimiento la adición de un ácido a una solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico a fin de producir cristales de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, y la obtención de dichos cristales.
- 20 21. Procedimiento para preparar un cristal de tipo A de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico, según la reivindicación 20, en el que la solución básica de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico es un hidrolizado alcalino de un éster de alquilo C₁₋₄ de ácido 3-[3-amino-4-(indan-2-iloxi)-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]propiónico.
- 25

Figura 1

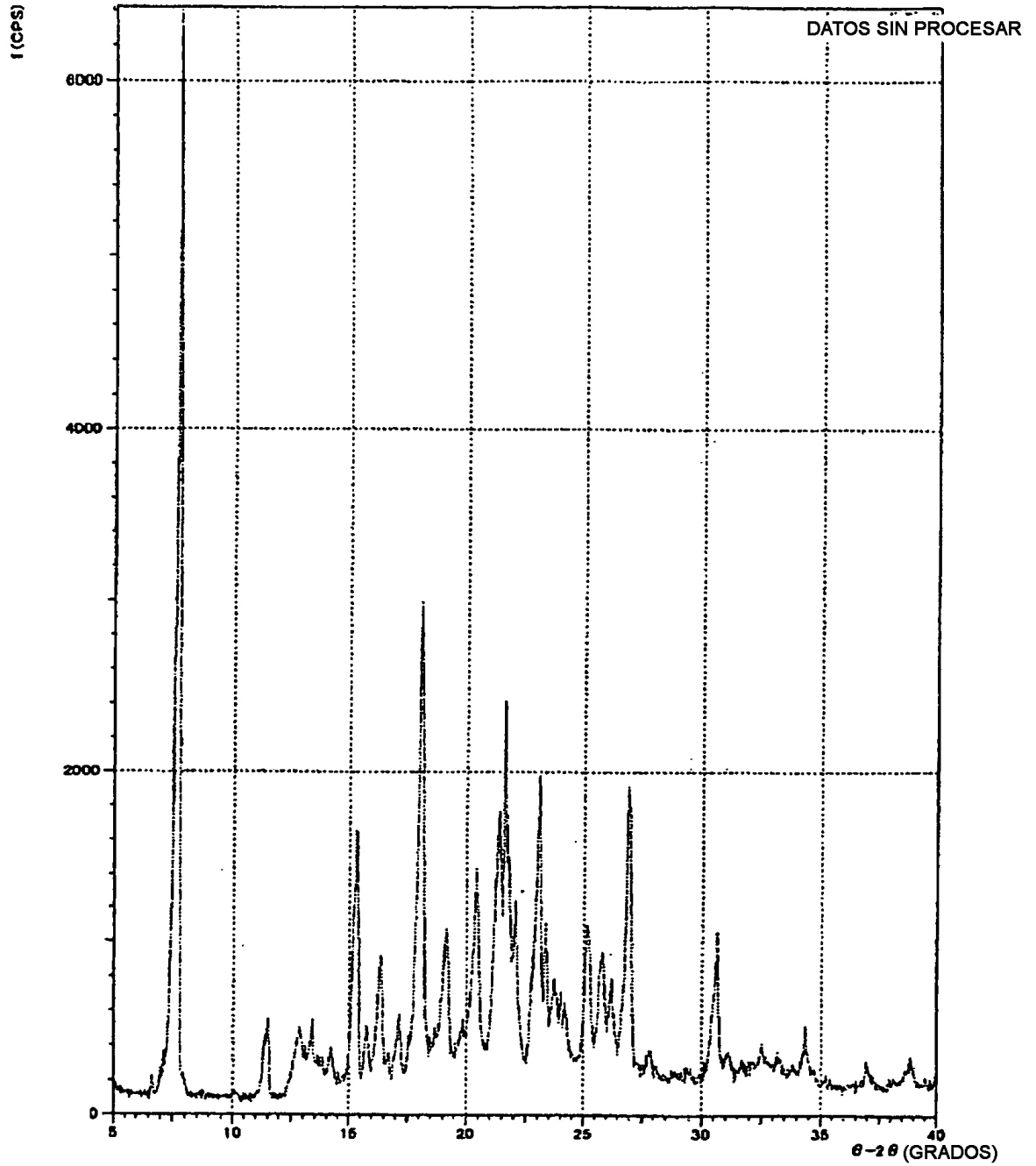


Figura 2

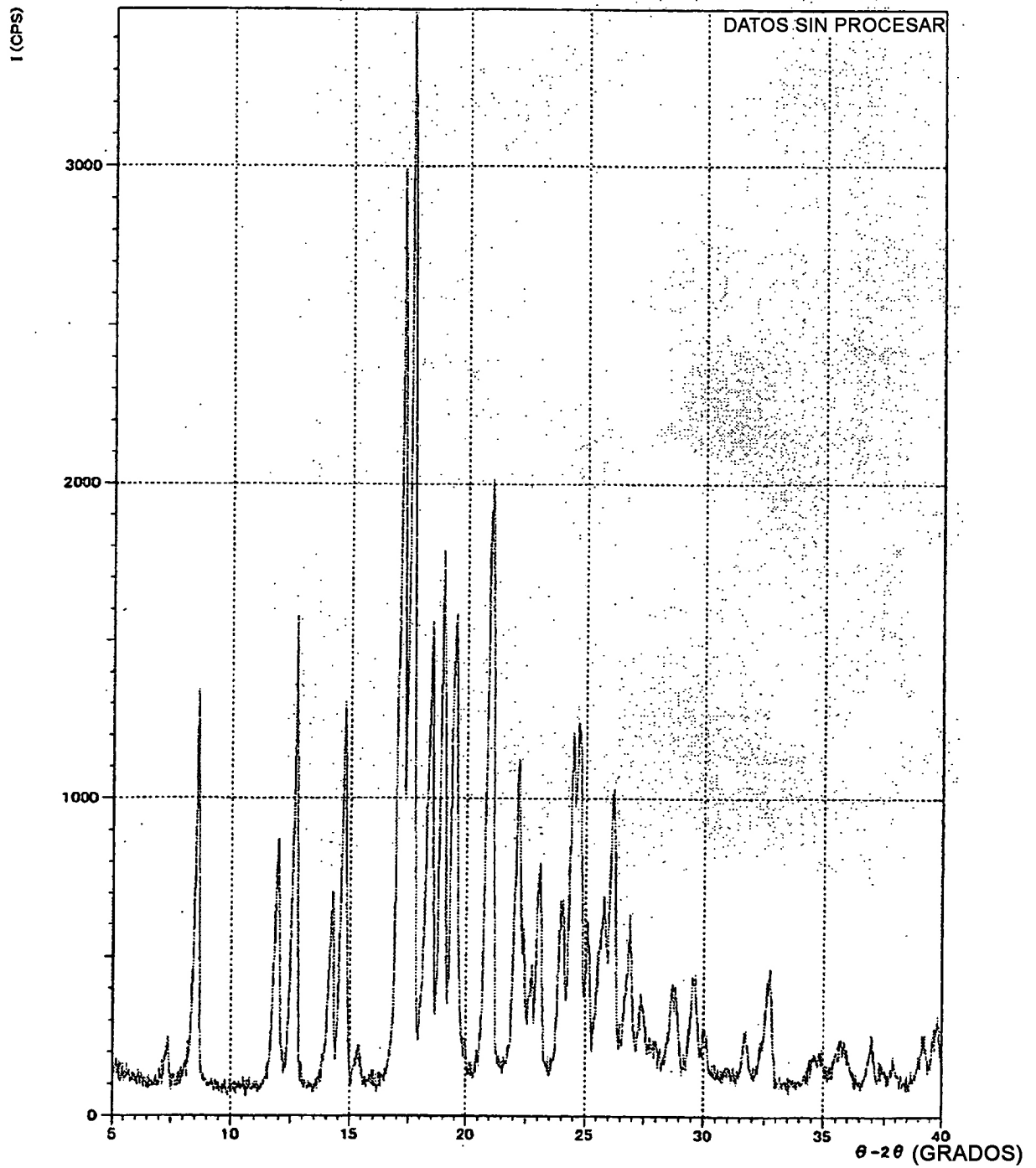


Figura 3

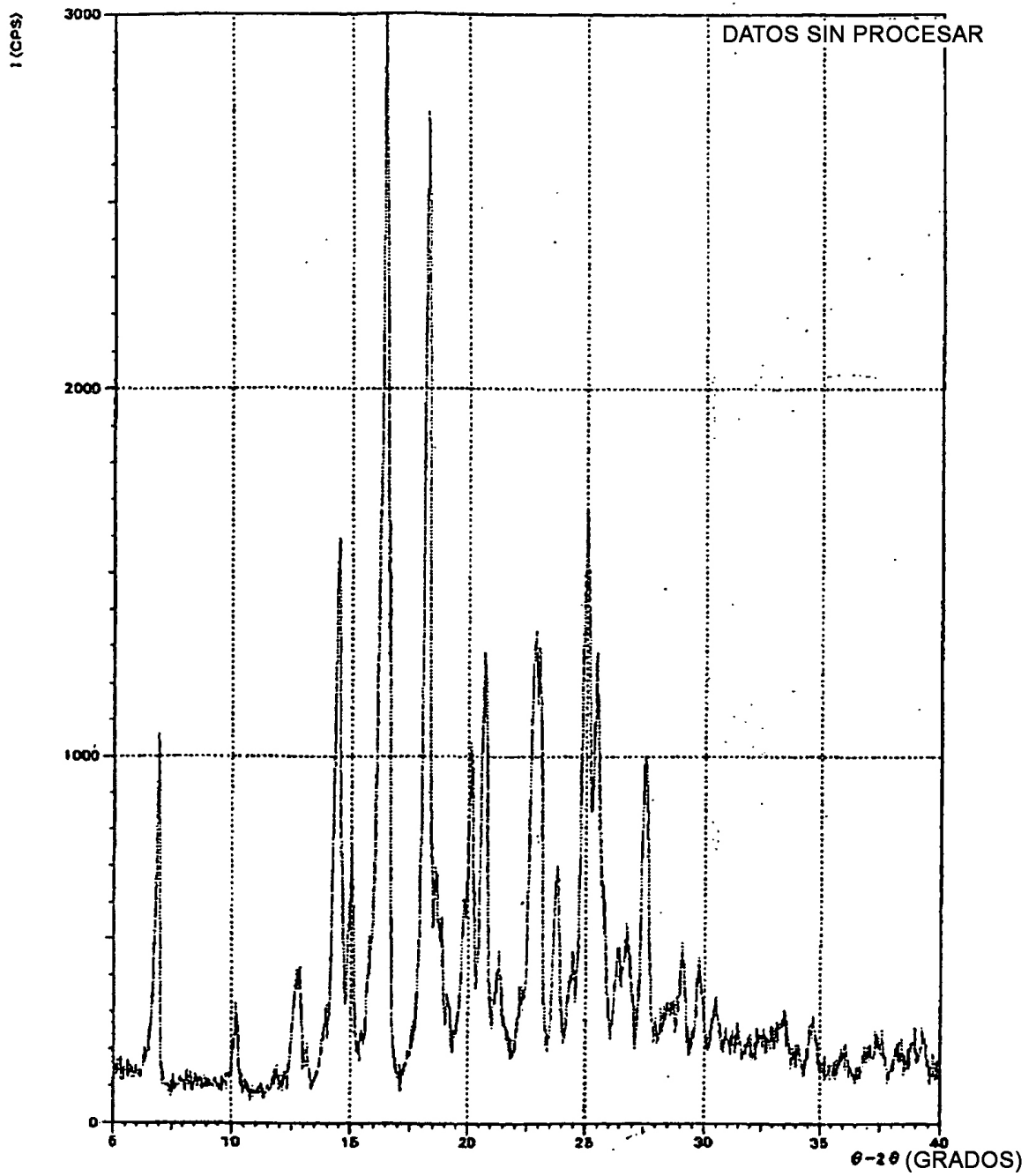


Figura 4

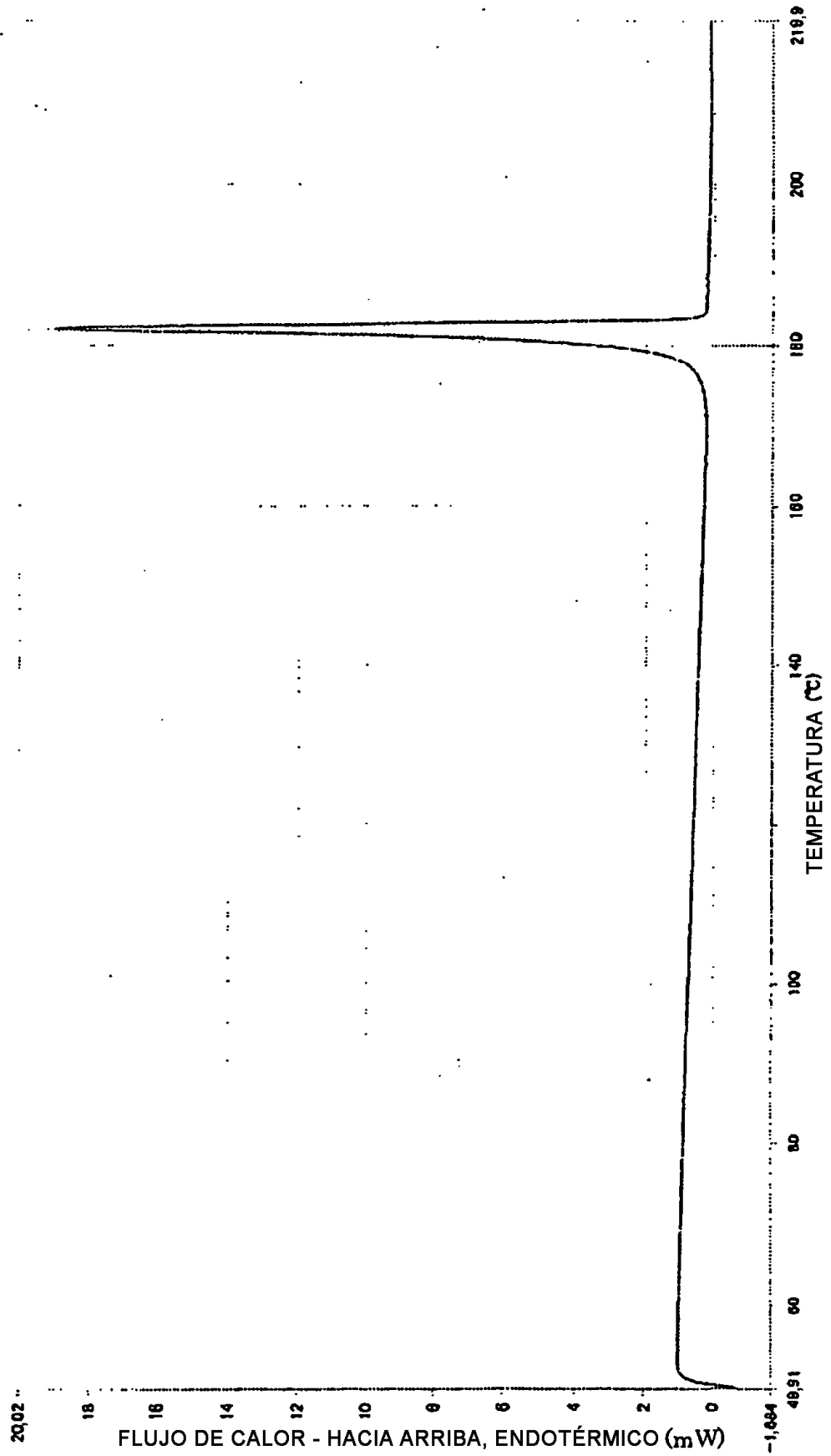


Figura 5

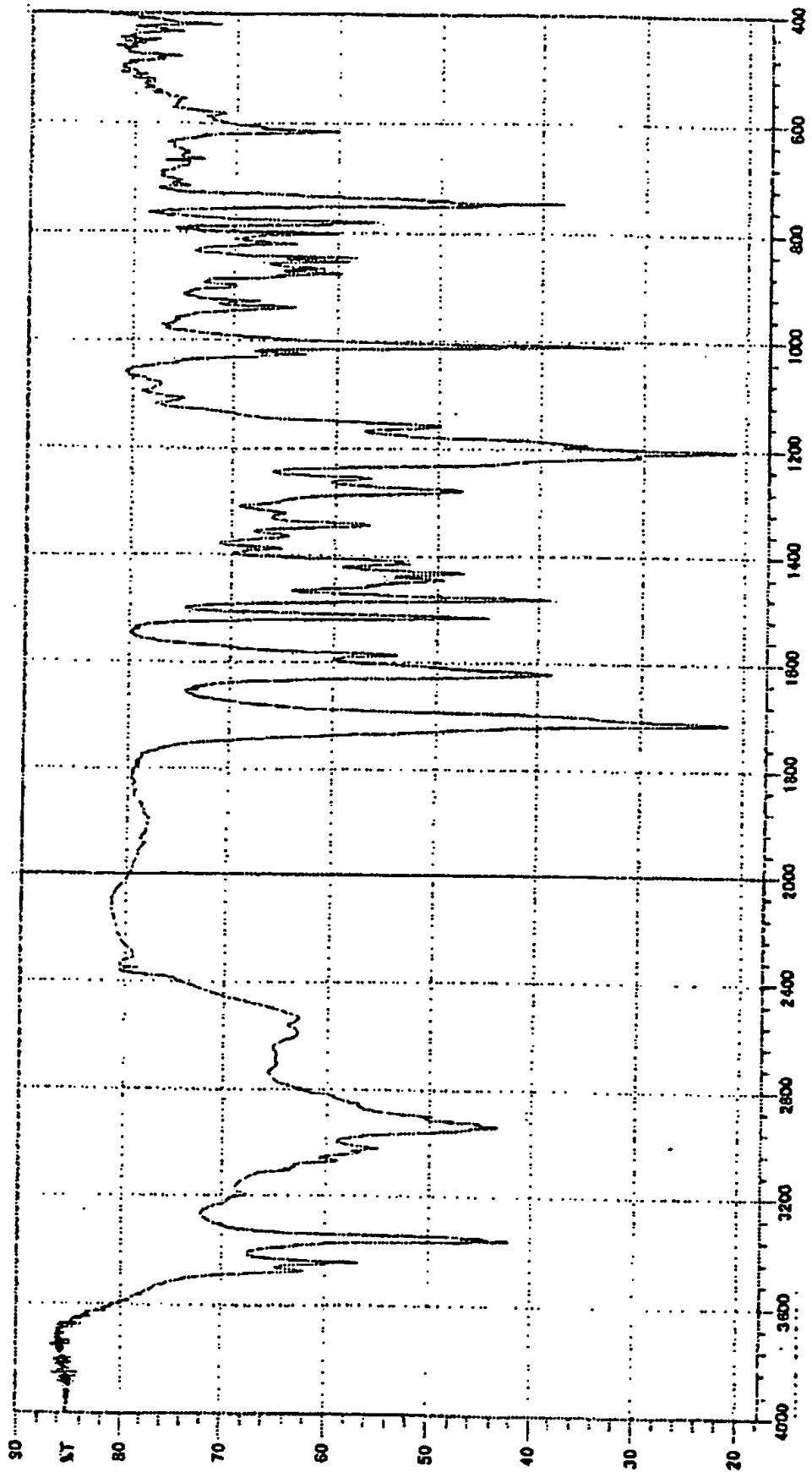


Figura 6

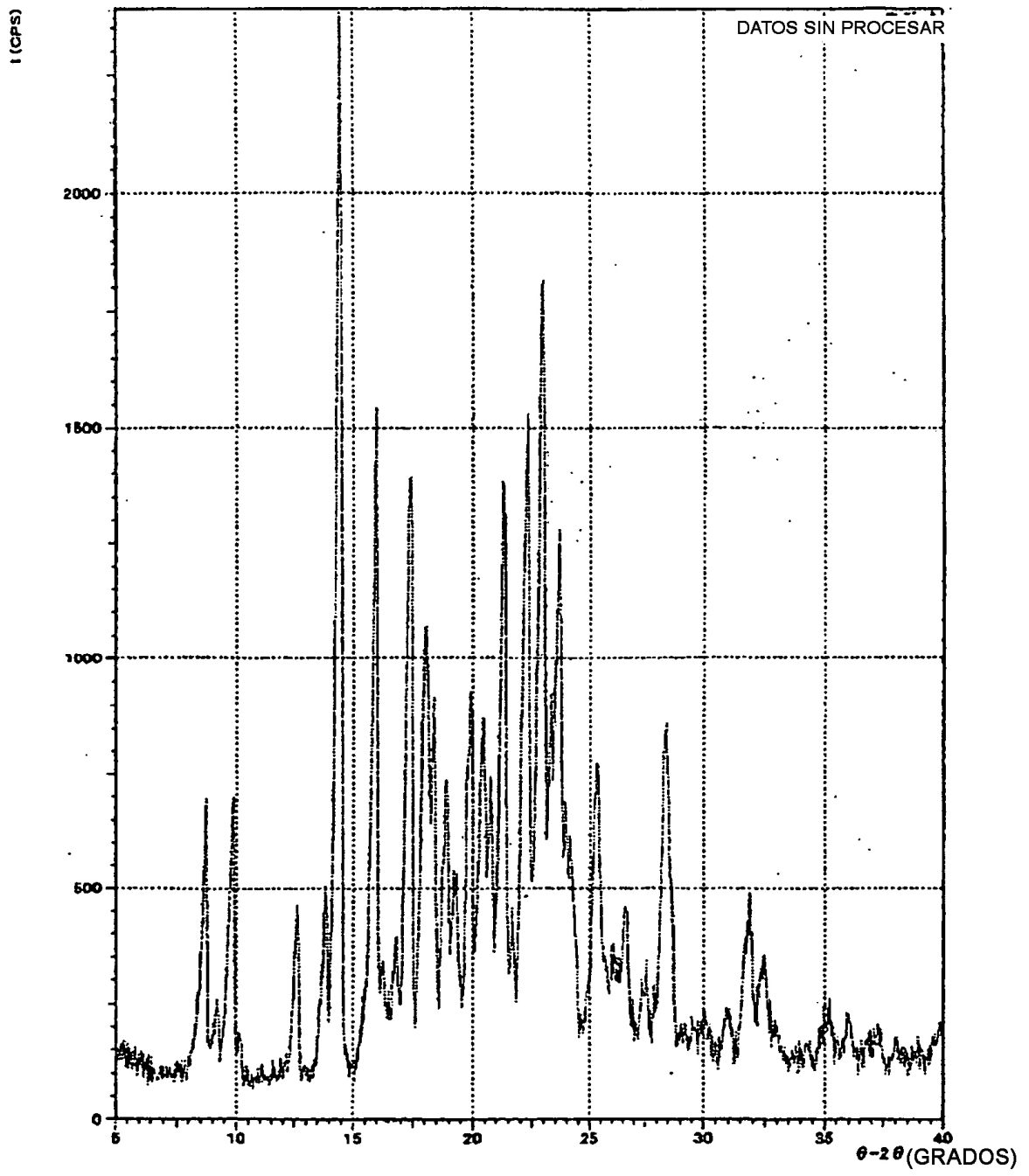


Figura 7

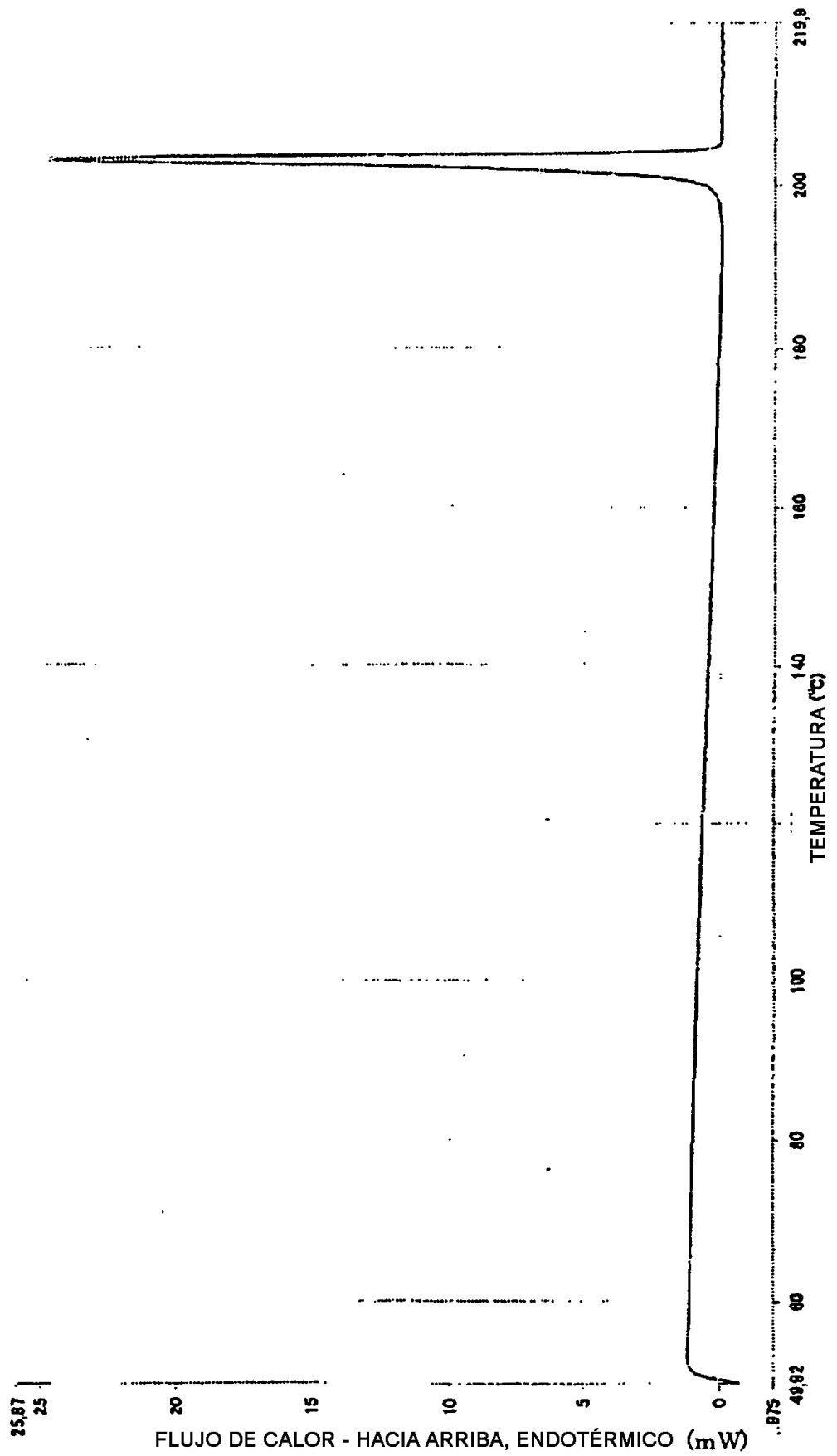


Figura 8

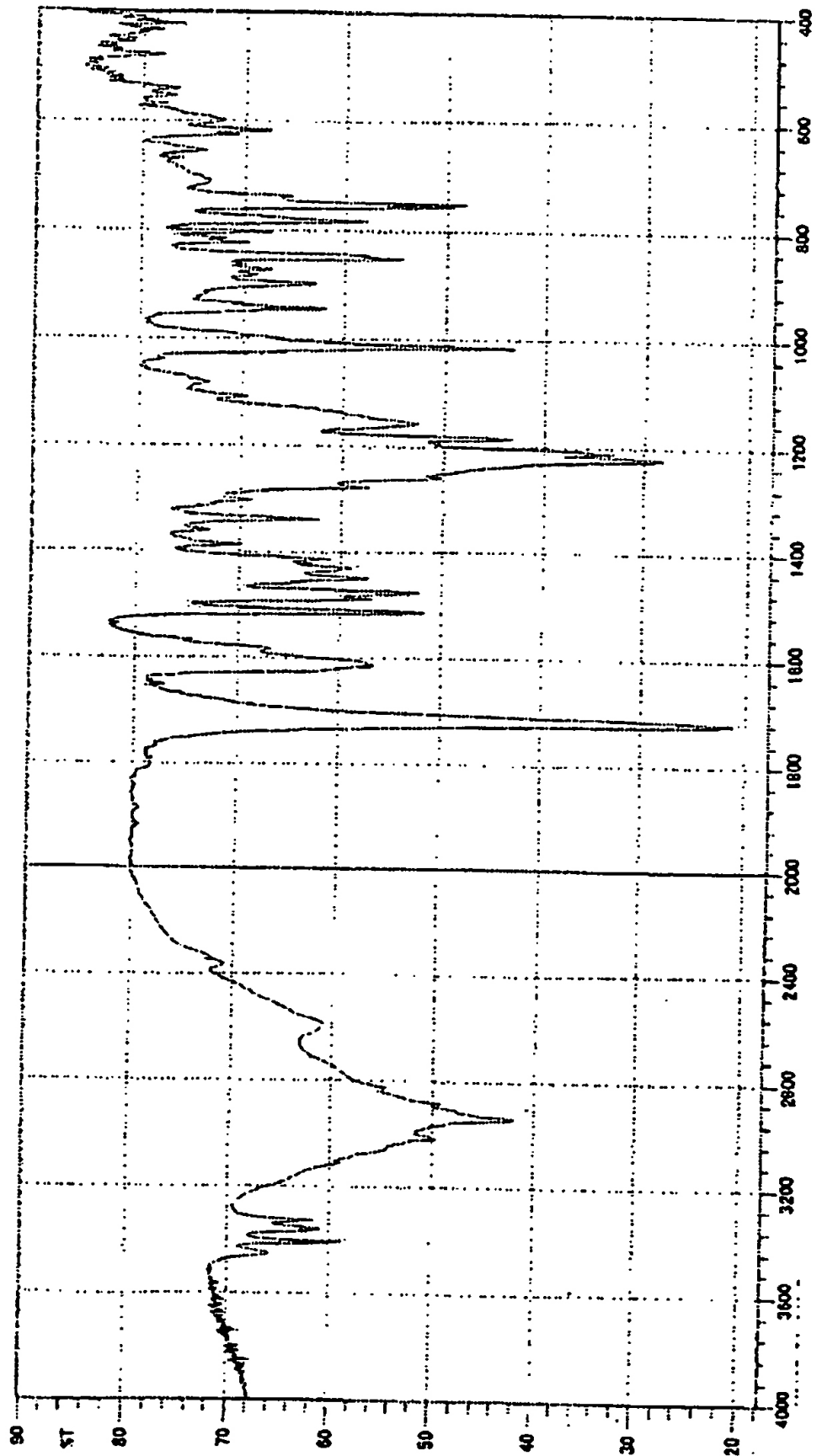


Figura 9

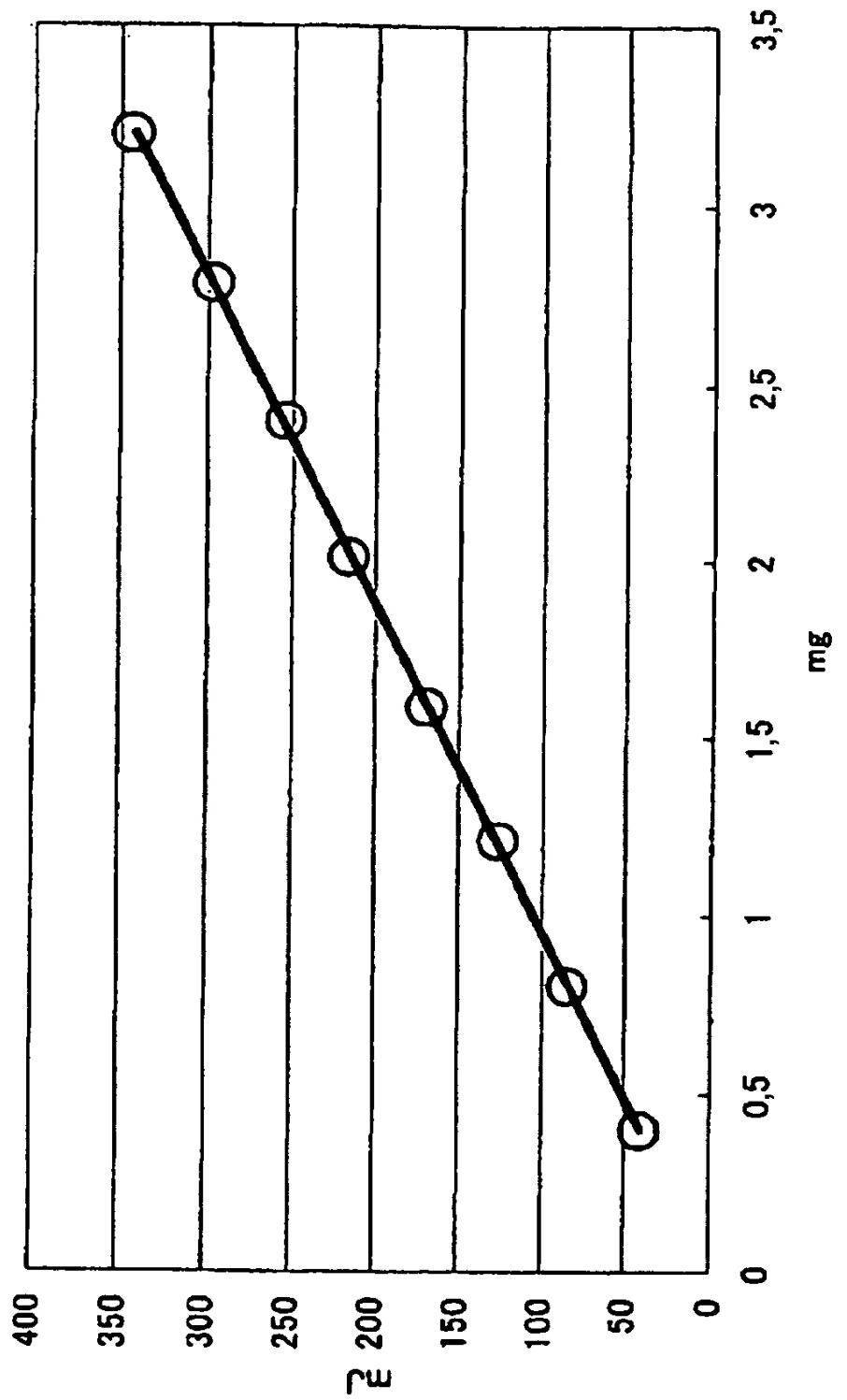


Figura 10

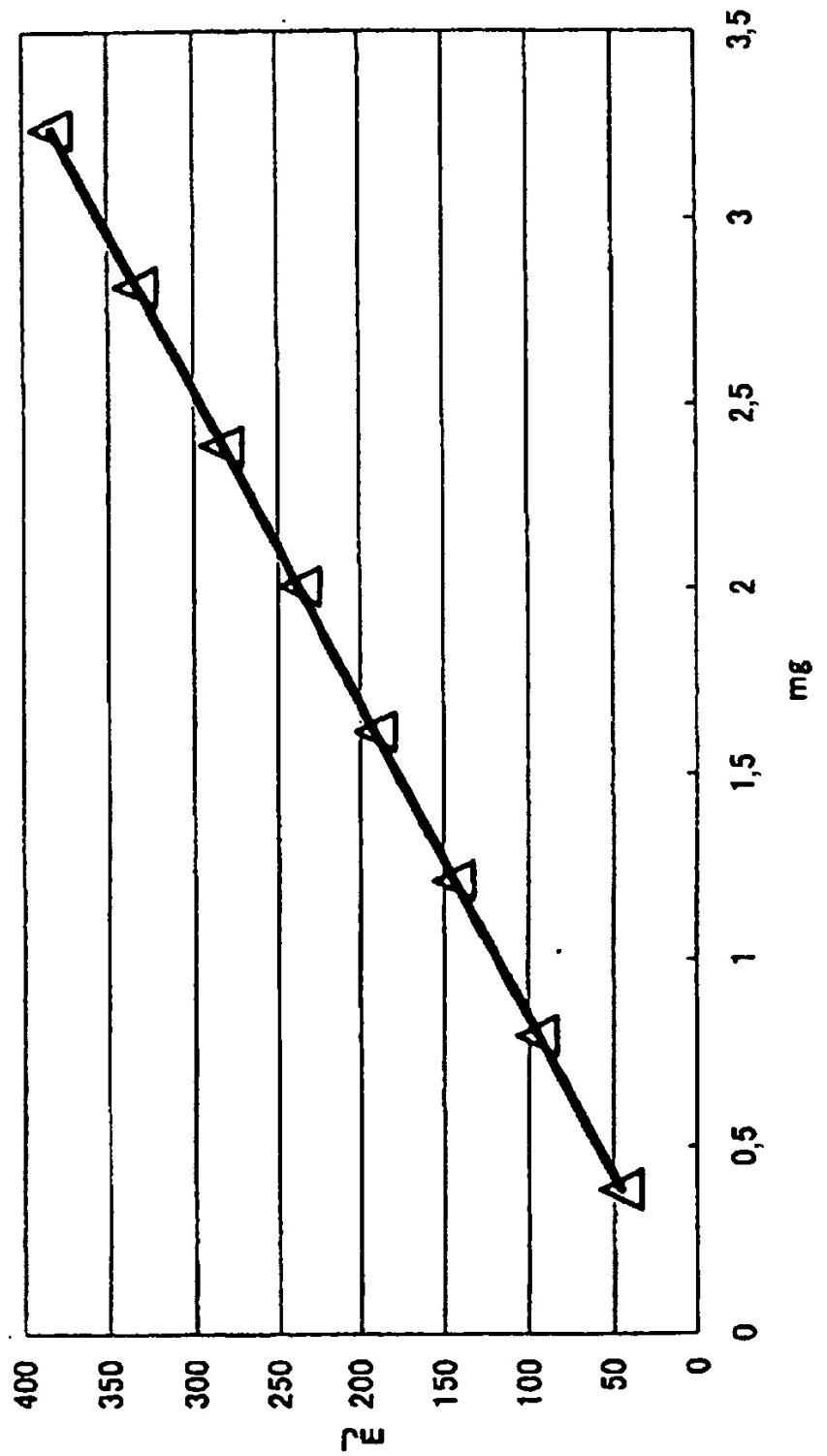


Figura 11



Figura 12

