



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 30510 B1

(51) Cl. internationale :
C07D 261/12

(43) Date de publication :
01.06.2009

(21) N° Dépôt :
31468

(22) Date de Dépôt :
12.12.2008

(30) Données de Priorité :
26.05.2006 JP 2006-146220

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/JP2007/060670 25.05.2007

(71) Demandeur(s) :
**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., 2-5, NISHISHINJUKU 3-CHOME, SHINJUKU-KU
TOKYO 1600023 (JP)**

(72) Inventeur(s) :
YONEZAWA, Kenji ; KOTSUBO, Hironori ; BABA, Yasutaka ; TADA, Yukie

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **NOUVEAU CRISTAL D'ACIDE 3-[5-[4-(CYCLOPENTYLOXY)-2-HYDROXYBENZOYL]-2-[(3-HYDROXY-1,2-BENZISOXAZOL-6-YL)METHOXY]PROPIONIQUE**

(57) Abrégé : Le cristal de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique ayant des pics à la position 14.0, 16.0, 23.3, 23.7 et 26.3° et le cristal de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy] phényl}propionique ayant des pics à la position 14.6, 23.1, 24.7, 25.6 et 26.0° de l'angle de diffraction 2(teta) dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre ont un petit volume spécifique, sont difficiles à charger électriquement, sont faciles à manipuler et sont utiles à titre d'ingrédients pharmaceutiques actifs pour d'excellents agents antirhumatismaux.

ABREGE

Le cristal de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique ayant des pics à la position 14.0, 16.0, 23.3, 23.7 et 26.3° et le cristal de l'acide 3-{5-[4-

5 (cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique ayant des pics à la position 14.6, 23.1, 24.7, 25.6 et 26.0° de l'angle de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre ont un petit volume spécifique, sont difficiles à charger électriquement, sont faciles à manipuler et sont utiles à titre d'ingrédients pharmaceutiques actifs pour

10 d'excellents agents antirhumatismaux.

3 0 5 1 0
0 1 JUIN 2009

DESCRIPTION

NOUVEAU CRISTAL D'ACIDE 3-[5-[4-(CYCLOPENTYLOXY)-2-HYDROXYBENZOYL]-2-[(3-HYDROXY-1,2-BENZISOXAZOL-6-YL)METHOXY]PHENYL]PROPIONIQUE5 **DOMAINE DE L'INVENTION****[0001]**

La présente invention concerne de nouveaux cristaux d'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique développés à titre de médicaments antirhumatismaux.

10 **ART ANTERIEUR****[0002]**

L'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique (dénommé ci-après "T-5224") exerce une excellente action antiarthritique et une action de suppression de l'ostéoclasie par une activité arthritique, et a été développé à titre d'agent antirhumatismal (document de brevet 1).

Le document de brevet 1 décrit un procédé de fabrication au moyen d'une cristallisation du T-5224 à partir de solvants mixtes à base de chloroforme et de méthanol.

20 Cependant, le cristal de T-5224 (dénommé ci-après "cristal de type I") produit par ce procédé de fabrication présente les défauts suivants, (1) son volume spécifique est grand, (2) il est facilement chargé électriquement, (3) sa manipulation n'est pas aisée, (4) dans le cristal, il contient du chloroforme et du méthanol à titre de solvants (classe 2), dont la quantité de résidu dans un médicament doit être
25 ajustée, et ainsi de suite.

En plus, on ne peut affirmer que ce procédé de fabrication est un procédé économe sur le plan industriel en raison de (5) la présence de grandes quantités de déchets liquides contenant du chloroforme et de charges environnementales importantes.

30 Par conséquent, le cristal de type I ne peut pas être envisagé à titre d'ingrédient pharmaceutique actif.

[0003]

[Document de brevet 1] Prospectus d'information concernant la publication internationale No. WO03/042,150

35

DIVULGATION DE L'INVENTION**PROBLEME A RESOUDRE PAR L'INVENTION****[0004]**

5 En tant qu'ingrédient pharmaceutique actif, on prévoit un cristal de T-5224, qui (1) a un petit volume spécifique, (2) est difficile à charger électriquement, (3) est facile à manipuler, (4) est produit en utilisant un solvant qui est sans risque pour le corps humain, (5) est produit dans des conditions de faibles charges environnementales et (6) dont la production en masse est possible.

MOYEN DE RESOUDRE LE PROBLEME**10 [0005]**

Dans ces circonstances, les inventeurs de la présente invention ont mené avec zèle des recherches approfondies et ont conclu finalement que le cristal de T-5224 ayant des pics aux positions 14.0, 16.0, 23.3, 23.7 et 26.3° des angles de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre (dénommé ci-après "cristal de type II") et que le cristal de T-5224 ayant des pics aux positions 14.6, 23.1, 24.7, 25.6 et 26.0° des angles de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre (dénommé ci-après "cristal de type III") sont excellents en tant qu'ingrédients pharmaceutiques actifs car (1) leur volume spécifique est petit, (2) ils sont difficiles à charger électriquement, (3) ils sont faciles à manipuler, (4) ils sont produits en utilisant un solvant sans risque pour le corps humain, (5) ils sont produits dans des conditions de faibles charges environnementales et (6) leur production en masse est possible, et ont ainsi réalisé l'invention.

EFFET DE L'INVENTION**25 [0006]**

Les cristaux de la présente invention, qui (1) ont un petit volume spécifique, (2) sont difficiles à charger électriquement, (3) sont faciles à manipuler, (4) sont produits en utilisant un solvant sans risque pour le corps humain, (5) sont produits dans des conditions de faibles charges environnementales et (6) dont la production en masse est possible, sont utiles en tant qu'ingrédients pharmaceutiques actifs.

MEILLEUR MODE DE REALISATION DE L'INVENTION**[0007]**

La présente invention est décrite en détail comme suit.

35 La présente invention a trait au cristal de type II ayant des pics aux positions 14.0, 16.0, 23.3, 23.7 et 26.3° des angles de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre et au cristal de type III ayant des pics aux positions 14.6, 23.1, 24.7, 25.6 et 26.0° des angles de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre.

Les cristaux de la présente invention étaient totalement inconnus jusqu'à la présente invention, ne sont pas décrits dans le document de brevet 1 et sont des cristaux nouveaux.

5 En plus, les pics caractéristiques de la diffraction de rayons X sur poudre peuvent changer en fonction des conditions de mesure.

Par conséquent, les pics de diffraction de rayons X sur poudre des composés de la présente invention ne sont pas strictement interprétés.

[0008]

10 Le procédé de fabrication des composés de la présente invention est expliqué.

Par exemple, le cristal de type II peut être produit par un procédé de fabrication expliqué ci-après.

En plus, une abréviation "Tr" désigne le "triphénylméthyle" ci-après.

[0009]

15 [Procédé de fabrication 1]

Le cristal de type II peut être produit en recristallisant le cristal de type I à partir de solvants mixtes comprenant un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi le 2-propanol, le butanol et l'acétone ; l'eau ; et le diméthylsulfoxyde.

20 Le procédé de dissolution du cristal de type I n'est pas particulièrement limité, par exemple, l'invention présente (1) un procédé qui consiste à chauffer et à dissoudre le cristal de type I dans des solvants mixtes comprenant un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi le 2-propanol, le butanol et l'acétone ; l'eau ; et le diméthylsulfoxyde, (2) un procédé qui consiste à chauffer et à dissoudre le cristal de type I dans des solvants mixtes comprenant un ou plusieurs solvants sélectionnés
25 parmi le 2-propanol, le butanol et l'acétone ; et le diméthylsulfoxyde, et à ajouter de l'eau afin de maintenir l'état dissous.

Par la suite, le cristal de type II peut être produit en refroidissant cette solution.

Un germe cristallin du cristal de type II peut être ajouté au besoin.

30 Au cas où un germe cristallin du cristal de type II est ajouté, la température de l'ajout peut être la température du cristal de type I à l'état dissous, et est de préférence 60-65°C.

La quantité ajoutée de germe cristallin n'est pas limitée.

35 La quantité d'eau utilisée est de préférence un volume de 7.5 à 15 fois (v/w) le poids normal du cristal de type I.

La quantité de diméthylsulfoxyde utilisée est de préférence un volume de 0.3 à 0.6 fois (v/v) le volume normal de l'eau.

La quantité utilisée de solvant (ou de solvants) sélectionné parmi le 2-propanol, le butanol et l'acétone est de préférence comprise dans la marge où le

rapport (du solvant ou des solvants sélectionnés parmi le 2-propanol, le butanol et l'acétone et le diméthylsulfoxyde)/(l'eau) est 70/30 à 75/25.

En plus, le cristal de type II peut être produit en utilisant le cristal de type III au lieu du cristal de type I conformément au procédé décrit ci-dessus.

5 [0010]

[Procédé de fabrication 2]

Le cristal de type II peut être produit par la neutralisation-cristallisation avec un acide après la dissolution de la suspension du cristal de type I par l'ajout d'une base.

10 La neutralisation-cristallisation peut être effectuée par l'ajout de germe cristallin du cristal de type II, au besoin.

A titre de solvants utilisés dans cette production, l'invention présente des solvants mixtes comprenant des cétones comme l'acétone et le 2-butanone ; et l'eau.

15 A titre de base par exemple, l'invention présente des hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de césium et l'hydroxyde de baryum ; des hydrogénocarbonates de métaux alcalins comme l'hydrogénocarbonate de sodium et l'hydrogénocarbonate de potassium ; des carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux comme le carbonate de sodium, le
20 carbonate de potassium et le carbonate de baryum ; et l'ammoniac, et semblables.

A titre de base préférable, l'invention présente un hydroxyde de métal alcalin ; l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium sont préférés.

Une base peut être ajoutée en forme solide, mais il est préférable que la base soit dissoute dans l'eau puis ajoutée.

25 A titre d'acide par exemple, l'invention présente un acide minéral comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique et l'acide bromhydrique ; l'acide chlorhydrique est préférable.

A titre de cétones, l'acétone est préférable.

30 Les sulfoxydes comme le diméthylsulfoxyde et les amides comme le N,N-diméthylformamide peuvent être mélangés à titre de solubilisants.

A titre de solubilisant, le diméthylsulfoxyde est préférable.

La quantité de solvants mixtes utilisés est de préférence un volume de 15 à 100 fois (v/w) le poids normal du cristal de type I, et est fort préférablement un volume de 15 à 30 fois (v/w).

35 Le rapport de solvants mixtes est de préférence compris dans la marge où (les cétones et le solubilisant)/(l'eau) est 60/40 à 90/10, et est fort préférablement compris dans la marge où (les cétones et le solubilisant)/(l'eau) est 65/35 à 75/25.

La quantité de solubilisant utilisé est de préférence comprise dans la marge où (les cétones)/(le solubilisant) est 100/0 à 70/30.

La température de neutralisation n'est pas limitée en particulier, mais la température est de préférence 10°C jusqu'à la température du reflux, et est fort préférablement 10-60°C.

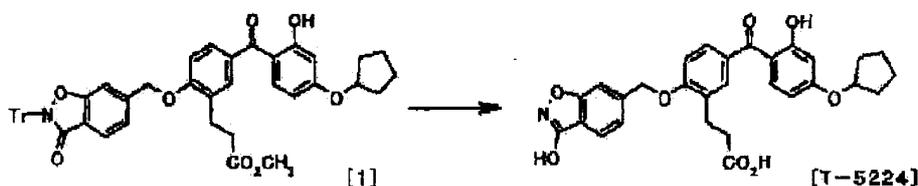
5 Au cas où un germe cristallin du cristal de type II est ajouté, il est préférable de l'ajouter au liquide au pH 6.0 à 7.5.

La quantité ajoutée de germe cristallin n'est pas particulièrement limitée.

En plus, le cristal de type II peut être produit en utilisant le cristal de type III au lieu du cristal de type I conformément au procédé décrit ci-dessus.

[0011]

10 [Procédé de fabrication 3]



15 Lorsque le composé de formule [1] est soumis à une réaction de déprotection, le cristal de type II peut être produit en ajoutant une base au mélange réactif pour dissoudre le T-5224, et par la suite en neutralisant et en recristallisant avec un acide.

La neutralisation-cristallisation peut être effectuée par l'ajout d'un germe cristallin du cristal de type II, au besoin.

20 La réaction de déprotection peut être effectuée par le procédé décrit, par exemple, dans Protective Groups In Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons INC., 1999, troisième édition, pages 369-387, 583-584 et semblables.

A titre de solvants utilisés dans cette réaction, l'invention présente des solvants mixtes comprenant des cétones comme l'acétone et le 2-butanone ; et l'eau.

Les sulfoxydes comme le diméthylsulfoxyde et les amides comme le N,N-diméthylformamide peuvent être ajoutés à titre de solubilisants.

25 A titre de solubilisant, le diméthylsulfoxyde est préférable.

L'ajout de la base et la neutralisation-cristallisation peuvent être réalisés conformément au procédé de fabrication 2.

[0012]

30 Le cristal de type III peut être produit par exemple par un procédé de fabrication montré ci-après.

[0013]**[Procédé de fabrication 4]**

Lorsque la suspension du cristal de type I est dissoute par l'ajout d'une base, le cristal de type III peut être produit par une neutralisation-cristallisation avec un acide et un chauffage et une agitation ultérieurs.

La neutralisation-cristallisation peut être effectuée par l'ajout d'un germe cristallin du cristal de type III, au besoin.

A titre de solvant utilisé dans cette production, l'invention présente des solvants mixtes comprenant un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le 4-méthyl-2-pentanone ; un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi l'acétone et le 2-butanone ; et l'eau.

A titre de base, l'invention présente des hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de césium et l'hydroxyde de baryum ; des hydrogénocarbonates de métaux alcalins comme l'hydrogénocarbonate de sodium et l'hydrogénocarbonate de potassium ; des carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux comme le carbonate de sodium, le carbonate de potassium et le carbonate de baryum ; et l'ammoniac.

A titre de base, on mentionne l'hydroxyde d'un métal alcalin ; l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium sont fort préférés.

Une base peut être ajoutée en forme solide, mais il est préférable que la base soit dissoute dans l'eau puis ajoutée.

A titre d'acide par exemple, l'invention présente un acide minéral comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique et l'acide bromhydrique ; l'acide chlorhydrique est préférable.

La quantité de solvant ou de solvants utilisés sélectionnés parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le 4-méthyl-2-pentanone est de préférence un volume de 5 à 10 fois (v/w) le poids normal du cristal de type I.

La quantité de solvant ou de solvants utilisés sélectionnés parmi l'acétone et le 2-butanone est de préférence un volume de 0.5 à 1.0 fois (v/v) le volume normal du solvant ou des solvants sélectionnés parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le 4-méthyl-2-pentanone.

La quantité d'eau utilisée est de préférence un volume de 0.5 à 2.0 fois (v/v) le volume normal du solvant ou des solvants sélectionnés parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le 4-méthyl-2-pentanone.

La température de neutralisation n'est pas particulièrement limitée, mais la température est de préférence 10°C jusqu'à la température de reflux, et est fort préférablement 10-60°C.

Si un germe cristallin du cristal de type III est ajouté, il est préférable de l'ajouter au liquide au pH 6.0 à 7.5.

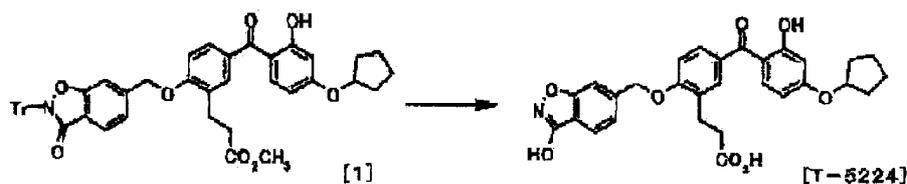
La quantité ajoutée de germe cristallin n'est pas particulièrement limitée.

Le cristal de type III de pureté élevée peut être produit en remuant à 50°C ou plus pendant 1 heure ou plus, de préférence en remuant à 50-70°C pendant 1 heure ou plus, et fort préférentiellement en remuant à 50-70°C pendant 1 à 3 heures après la neutralisation-cristallisation.

En plus, le cristal de type III peut être produit en utilisant le cristal de type II au lieu du cristal de type I conformément au procédé décrit ci-dessus.

[0014]

[Procédé de fabrication 5]



10

Lorsque le composé de formule [1] est soumis à une réaction de déprotection, le cristal de type III peut être produit en ajoutant une base au mélange réactif pour dissoudre le T-5224, en neutralisant et en cristallisant par la suite avec un acide, puis en chauffant et en remuant.

La neutralisation-cristallisation peut être effectuée par l'ajout d'un germe cristallin du cristal de type III, au besoin.

La réaction de déprotection peut être effectuée conformément au procédé de fabrication 3.

A titre de solvant utilisé dans cette réaction, l'invention présente des solvants mixtes comprenant un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le 4-méthyl-2-pentanone ; un ou plusieurs solvants sélectionnés parmi l'acétone et le 2-butanone ; et l'eau.

L'ajout d'une base, la neutralisation-cristallisation et le chauffage-agitation peuvent être effectués conformément au procédé de fabrication 4.

25 [0015]

Au cas où les composés de la présente invention (le cristal de type II et le cristal de type III) sont utilisés en tant que médicaments, ils peuvent être utilisés seuls ou mélangés.

En plus, le composé de la présente invention peut être mélangé avec des substances auxiliaires pharmaceutiques comme un excipient, un transporteur et un diluant, utilisés dans la formulation.

Ces composés peuvent être administrés par voie orale ou parentérale en formes de comprimés, de capsules, de poudres, de sirops, de granulés, de pilules, de suspensions, d'émulsions, de liquides, de particules fines, de suppositoires ou d'onguents conformément à des procédés conventionnels.

Même fort particulièrement, le composé de la présente invention est mélangé avec le cristal de type I et peut être utilisé.

[0016]

Par la suite, l'utilité du composé de la présente invention est expliquée dans les essais suivants.

[0017]

Exemple d'essai 1

Mesure du volume spécifique

Les matières d'essai sont les composés de la présente invention (le cristal de type II et le cristal de type III) et le cristal de type I.

3.0 g de matière d'essai sont mis dans une éprouvette graduée qui est secouée pendant une minute, puis le volume est mesuré. Après avoir secoué l'éprouvette graduée pendant une minute jusqu'à ce que le volume de la matière d'essai ne diminue plus, la procédure de mesure du volume est répétée. Le volume de la matière d'essai est mesuré et le volume spécifique est calculé. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

[0018]

[TABLEAU 1]

Forme cristalline	Volume spécifique (cm ³ /g)
Cristal de type I	5.0
Cristal de type II	1.3
Cristal de type III	2.5

20 **[0019]**

Le volume spécifique des composés de la présente invention (le cristal de type II et le cristal de type III) est petit par comparaison à celui du cristal de type I.

[0020]

Exemple d'essai 2

25 Quantité de charge électrostatique

Les matières d'essai sont les composés de la présente invention (le cristal de type II et le cristal de type III) et le cristal de type I.

20 g de matière d'essai sont mis sur un papier, et le potentiel électrique de charge est mesuré. La mesure est effectuée 3 fois, et la valeur moyenne est celle du potentiel électrique de la charge. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Instrument de mesure : Mesure électrostatique

Instrument FMX-003 (Simucojapan Co., Ltd.)

Distance de mesure : 25 mm

[0021]**[TABLEAU 2]**

Forme cristalline	Potentiel électrique de charge (V)
Cristal de type I	-3270
Cristal de type II	+30
Cristal de type III	-560

[0022]

5 La quantité de charge électrostatique des composés de la présente invention (le cristal de type II et le cristal de type III) est petite par comparaison à celle du cristal de type I, et il est difficile de les charger d'électricité statique.

Anticathode de diffraction : Cu, tension du tube : 40 kV, intensité du courant : 20 mA

[0025]

10 Exemple 1

Production du cristal de type II (1)

15 6.0 mL de diméthylsulfoxyde, 10 mL d'eau et 20 mL d'acétone sont ajoutés à 1.00 g de cristal de type I, puis chauffés et dissous. Après le refroidissement, le cristal qui est séparé est filtré, recueilli et séché à l'air pour donner 0.85 g de cristal de type II.

Les données de diffraction de rayons X sur poudre sont présentées dans le tableau 3, et le diagramme est montré dans la figure 1.

IR (ATR) : 1,704 cm^{-1}

[0026]

20 **[TABLEAU 3]**

2θ	d	Intensité relative
5.5000	16.0539	17.4
11.0800	7.9789	30.2
13.9800	6.3295	70.3
16.0400	5.5209	52.0
17.1200	5.1752	42.2
18.4800	4.7971	18.9
19.2600	4.6047	27.6
19.8000	4.4803	49.3
20.8800	4.2508	18.6
22.1600	4.0082	39.3
23.2600	3.8210	89.4
23.6800	3.7542	100.0
26.3400	3.3808	68.5
28.4000	3.1400	32.4
29.8600	2.9898	21.3

[0027]

Exemple 2

Production du cristal de type II (2)

12 mL de diméthylsulfoxyde et 40 mL d'acétone sont ajoutés à 2.00 g de cristal de type I, puis sont dissous. 20 mL d'eau sont ajoutés goutte-à-goutte à 60-61°C. Après le refroidissement, le cristal séparé est filtré, recueilli et séché à l'air pour donner 1.66 g de cristal de type II. Le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre est conforme à celui de l'exemple 1.

IR (ATR) : 1,703 cm⁻¹10 **[0028]**

Exemple 3

Production du cristal de type II (3)

0.50 g de cristal de type I est ajouté à 2.0 mL de diméthylsulfoxyde, 8.0 mL d'acétone et 5.0 mL d'eau. 0.40 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% est ajouté, puis dissous. Le mélange est chauffé à 40°C, puis 0.45 mL d'acide chlorhydrique 6 mol/L est ajouté goutte-à-goutte. Après le refroidissement, le cristal qui est séparé est filtré, recueilli et séché à l'air pour donner 0.47 g de cristal de type II.

Le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre est conforme à celui de l'exemple 1.

IR (ATR) : 1,703cm⁻¹**[0029]**

Exemple 4

Production du cristal de type III (1)

0.50 g de cristal de type I est ajouté à 5.0 mL d'acétate de butyle, 2.5 mL d'acétone et 5.0 mL d'eau. 0.43 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% est ajouté, puis dissous. 0.37 mL d'acide chlorhydrique 6 mol/L est ajouté goutte-à-goutte, il est chauffé à 50°C et remué pendant 2.5 heures. Après le refroidissement, le cristal qui est séparé est filtré, recueilli et séché à l'air pour donner 0.45 g de cristal de type III.

Les données de diffraction de rayons X sur poudre sont présentées dans le tableau 4, et le diagramme est montré dans la figure 2.

IR (ATR) : 1,743cm⁻¹

35

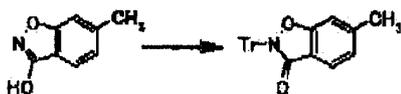
[0030]

[TABLEAU 4]

2θ	d	Intensité relative
13.6000	6.5053	68.5
14.6000	6.0621	93.6
15.5000	5.7120	40.4
15.8600	5.5832	70.2
17.1400	5.1690	73.4
21.0000	4.2269	57.3
21.5000	4.1297	47.6
21.9000	4.0552	31.8
23.0600	3.8537	95.6
23.8800	3.7232	83.8
24.7399	3.5957	94.7
25.5600	3.4821	100.0
26.0200	3.4216	87.9
26.8600	3.3165	56.4
28.6000	3.1186	49.9

[0031]

Préparation 1



5

20.0 g de 6-méthyl-1,2-benzisoxazol-3-ol, 9.93 g de pyridine et 35.0 g de chlorure de triphénylméthyle sont ajoutés à 100 mL de chlorure de méthylène, et le mélange est remué pendant 1 heure à 35-45°C. 40 mL d'eau et 24 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% sont ajoutés au mélange réactif, et la couche organique est séparée. La couche aqueuse est extraite avec 20 mL de chlorure de méthylène, les couches organiques sont combinées, 70 mL de solvant sont distillés sous une pression atmosphérique, 100 mL de 2-propanol sont ajoutés, et 40 mL de solvant sont distillés sous pression atmosphérique. 40 mL d'eau sont ajoutés au mélange réactif, et après une agitation de 30 minutes à 10-25°C, le solide est filtré et recueilli, obtenant 46.0 g d'un solide jaune clair de 6-méthyl-2-triphenylméthyl-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one.

10

15

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) valeur δ :2.36 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.33 (10H, m), 7.43-7.47 (7H, m).

[0032]

20 Préparation 2



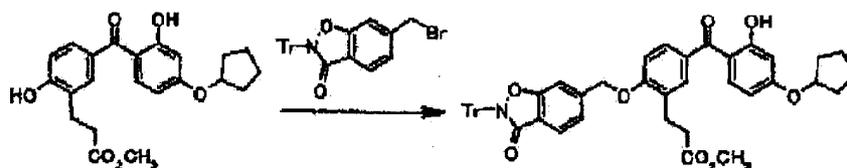
24.0 kg de 6-méthyl-2-triphénylméthyl-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one et 18.6 kg de N-bromosuccinimide sont ajoutés à 48 L de chlorobenzène. Une solution de 0.30 kg de 2,2'-azobis(2,4-diméthylvaléronitrile) dans 4.8 L de chlorure de méthylène est ajoutée goutte-à-goutte 5 fois chaque heure à 70-80°C. A la fin de
 5 l'instillation, le mélange est remué pendant 1 heure à la même température. 96 L de chlorure de méthylène, 2.40 kg de célite, 24 L d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20%, 0.77 kg de sulfite de sodium et 48 L d'eau sont ajoutés au mélange réactif. La matière insoluble est enlevée par filtration, et le gâteau est lavé avec 72 L de chlorure de méthylène. Le filtrat et la solution de lavage sont
 10 combinés, et la couche organique est séparée. 24 L de chlorure de méthylène, 12.7 kg de carbonate de potassium et 6.07 kg de diméthylester de l'acide phosphonique sont ajoutés à la couche organique, et le mélange est remué pendant 4 heures à 40-50°C. 48 L d'eau et 14 L d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% sont ajoutés au mélange réactif, et la couche organique est séparée. La couche
 15 aqueuse est extraite avec 24 L de chlorure de méthylène, les couches organiques sont combinées, 24 L de chlorure de méthylène sont ajoutés et 210 L de solvant sont distillés sous pression atmosphérique. 24 L d'acétone sont ajoutés au mélange réactif et 40 L de solvant sont distillés sous pression atmosphérique. 96 L de 2-propanol et 24 L d'eau sont ajoutés goutte-à-goutte, le solide est filtré et recueilli, obtenant 25.2
 20 kg d'un solide blanc de 6-(bromométhyl)-2-triphénylméthyl-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one.

¹H-NMR (DMSO-d₆) valeur δ :

4.72 (2H, s), 7.22-7.34 (10H, m), 7.44-7.49 (7H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz).

[0033]

25 Préparation 3



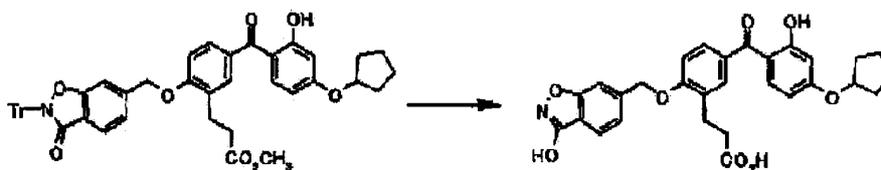
12.5 kg d'ester méthylique de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-hydroxyphényl}propionique, 15.6 kg de 6-(bromométhyl)-2-triphénylméthyl-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one et 4.49 kg de carbonate de potassium
 30 sont ajoutés à 125 L d'acétone. Le mélange est remué pendant 5 heures sous un chauffage à reflux. Après le refroidissement du mélange réactif, 29 L d'eau sont ajoutés, 2.9 L d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte-à-goutte, et les solides sont filtrés. Ceci produit 19.7 kg d'ester méthylique de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-oxo-2-triphénylméthyl-2,3-dihydro-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique en forme d'un solide blanc jaunâtre clair.
 35

¹H-NMR (DMSO-d₆) valeur δ :

1.55-1.78 (6H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.49 (3H, s), 4.88-4.94 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.46-6.51 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.30-7.34 (7H, m), 7.42-7.56 (10H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 12.00 (1H, s).

5 [0034]

Préparation 4



(1) 100 g d'ester méthylique de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-oxo-2-triphenylmethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique sont suspendus dans 500 mL d'acétone ; 240 mL d'eau et 60 mL d'eau de 15.5 g d'hydroxyde de sodium sont ajoutés, ils sont remués à 20-30°C pendant 2 heures et remués à 5-15°C pendant 1 heure, puis le solide est filtré et recueilli pour donner 146 g d'un solide jaune.

(2) 146 g de solide jaune sont suspendus dans une solution mélangée de 130 mL de 4-méthyl-2-pentanone et de 300 mL d'acétone, par la suite 50 mL d'acide chlorhydrique et 25 mL d'eau sont ajoutés goutte-à-goutte, et ils sont remués à 45-55°C pendant 2 heures.

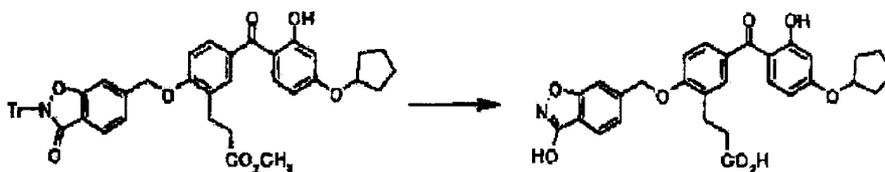
Après l'ajout de 40 mL de 4-méthyl-2-pentanone, de 130 mL d'eau, de 90 mL de diméthylsulfoxyde et de 117 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% au mélange réactif, 13 mL d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte-à-goutte à 45-55°C. La couche aqueuse est séparée et recueillie, 100 mL d'acétone sont ajoutés, la matière insoluble est filtrée, et le résidu est lavé avec un mélange de 120 mL d'acétone et de 80 mL d'eau, puis lavé avec 200 mL d'acétone. Le filtrat et les lavages sont combinés, et 21 mL d'acétone sont ajoutés. Un germe cristallin du cristal de type II est ajouté à 45-55°C, 50 mL d'une solution de diméthylsulfoxyde de 29 mL d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte-à-goutte à la même température, ils sont remués par la suite à 5-15°C pendant 1 heure, et le solide est filtré et recueilli pour donner le cristal de type II jaune clair (59.0 g).

Le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre est conforme à celui de l'exemple 1.

IR (ATR) : 1,704 cm^{-1}

[0035]

Préparation 5



- (1) 270 g d'ester méthylique de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-oxo-2-triphénylméthyl-2,3-dihydro-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique sont suspendus dans 1.35 L d'acétone ; 540 mL d'eau et 270 mL d'eau de 41.9 g d'hydroxyde de sodium sont ajoutés, ils sont remués à 25-35°C pendant 3 heures et remués à 5-15°C pendant 30 minutes, le solide est filtré et recueilli pour donner 315 g d'un solide jaune.
- (2) 5.84 g de solide jaune sont suspendus dans une solution mélangée de 10 mL de 4-méthyl-2-pentanone, 10 mL de 2-butanone et 1.5 mL d'eau, ensuite 2.5 mL d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte-à-goutte et remués à 45-55°C pendant 3 heures. 15 mL d'eau et 7 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% sont ajoutés au mélange réactif, et ils sont remués à 30-40°C. La couche aqueuse est séparée et recueillie, 7.5 mL d'eau, 20 mL de 4-méthyl-2-pentanone, 10 mL de 2-butanone et 0.7 mL d'acide chlorhydrique sont ajoutés, ensuite 1 mL d'acide chlorhydrique et un germe cristallin du cristal de type III sont ajoutés à 60-70°C, 1 mL d'acide chlorhydrique est ajouté goutte-à-goutte et remué à 60-70°C pendant 2 heures. La couche organique est séparée et recueillie, 5 mL d'acétone sont ajoutés, puis ils sont remués à 20-25°C pendant 30 minutes, le solide est filtré et recueilli pour donner le cristal de type III jaune clair (2.95 g).

Le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre est conforme à celui de l'exemple 4.

IR (ATR) : 1,743 cm^{-1}

25 [0036]

Exemple de référence 1

Le cristal de type I est produit d'après la manière décrite dans l'exemple 35 du prospectus d'information de la publication internationale No. 03/042,150.

Le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre est montré dans la figure 3.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

[0037]

La figure 1 représente le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre du cristal de type II (l'ordonnée représente l'intensité (cps)) ; l'abscisse représente un angle de diffraction (2θ (°)).

La figure 2 représente le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre du cristal de type III (l'ordonnée représente l'intensité (cps)) ; l'abscisse représente un angle de diffraction (2θ (°)).

5 La figure 3 représente le diagramme de diffraction de rayons X sur poudre du cristal de type I (l'ordonnée est l'intensité (cps)) ; l'abscisse représente un angle de diffraction (2θ (°)).

APPLICABILITE INDUSTRIELLE

[0038]

10 Le cristal de la présente invention qui (1) a un petit volume spécifique, (2) est difficile à charger électriquement, (3) est facile à manipuler, (4) est produit en utilisant un solvant sans risque pour le corps humain, (5) est produit dans des conditions de faibles charges environnementales, et (6) dont la production en masse est possible, est utile à titre d'ingrédient pharmaceutique actif.

15

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1. Le cristal de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique ayant des pics à la position 14.0, 16.0, 23.3, 23.7 et 26.3° de l'angle de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre.

5

2. Le cristal de l'acide 3-{5-[4-(cyclopentyloxy)-2-hydroxybenzoyl]-2-[(3-hydroxy-1,2-benzisoxazol-6-yl)méthoxy]phényl}propionique ayant des pics à la position 14.6, 23.1, 24.7, 25.6 et 26.0° de l'angle de diffraction 2θ dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre.

10

15

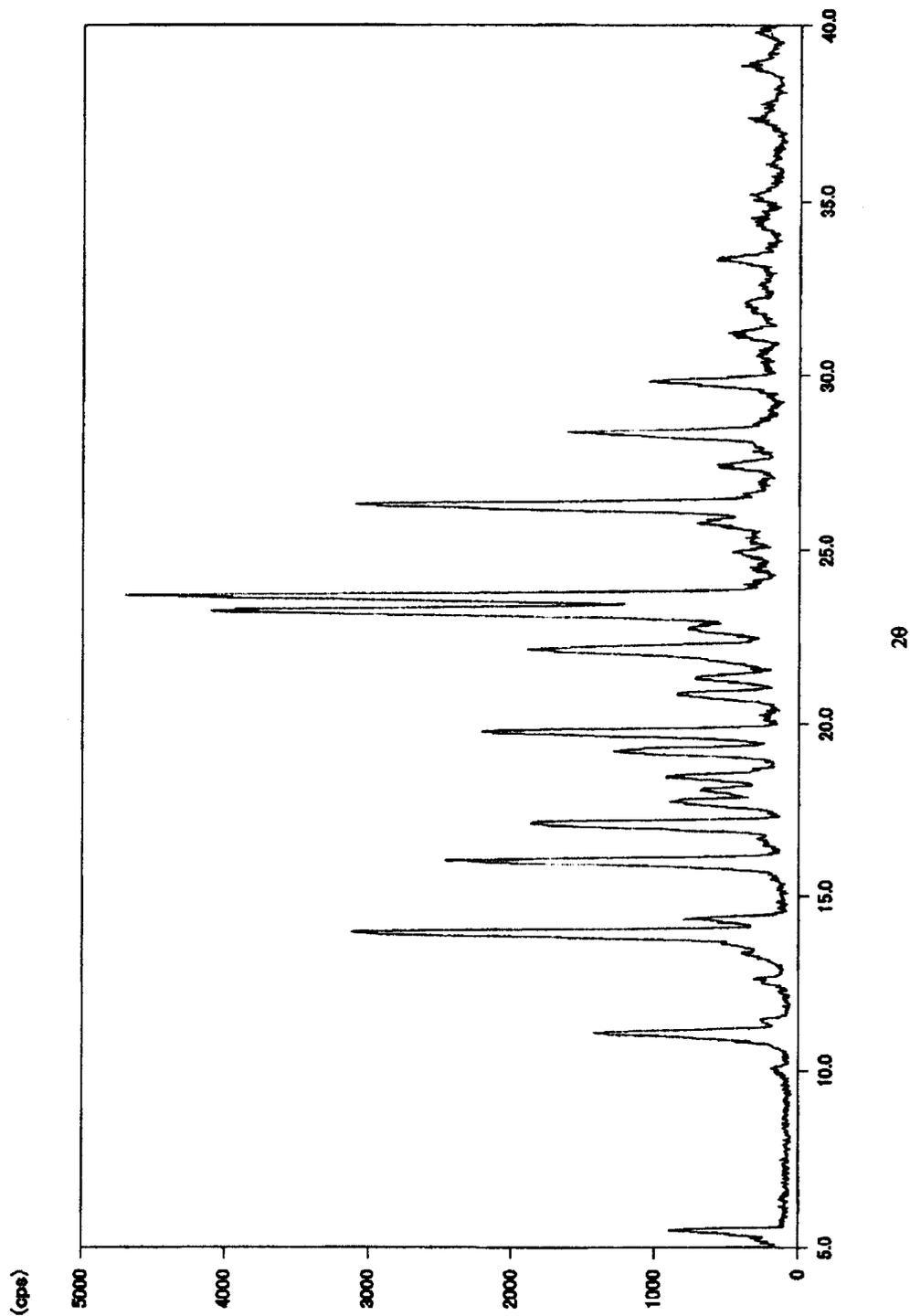
20

25

30

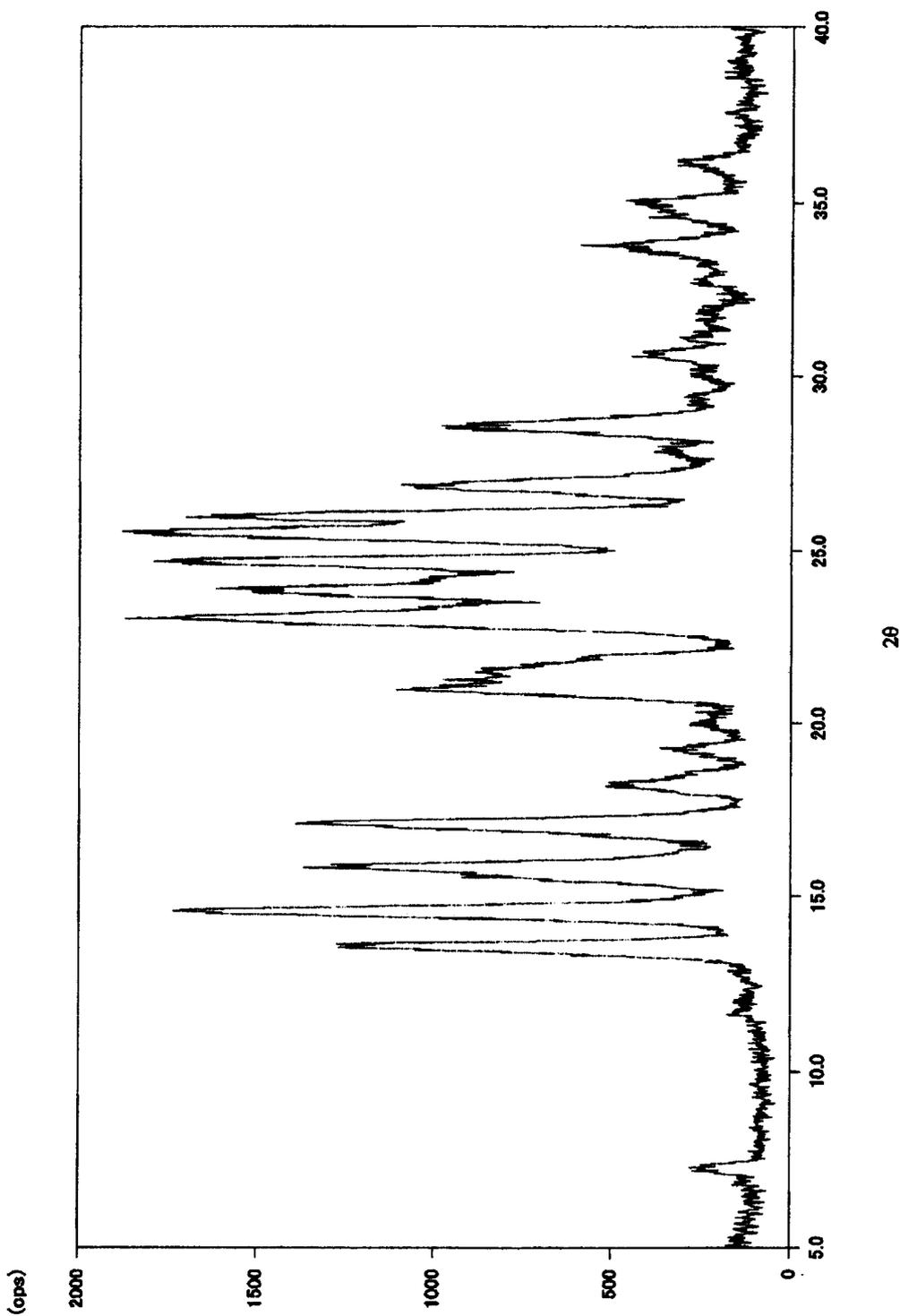
1/3

FIG.1



1

FIG.2



1

FIG.3

