HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS
Carrera 7 No. 74-64 Oficina 506
Teléfonos 3 13 24 08 – 313 24 10 – 313 24 23 – 313 17 59
Fax: (571) 313 16 47 – 313 23 67
Email: rubiolaw@openway.com.co
Apartado Aéreo 21848
Santafé de Bogotá, D.C. Colombia.

26

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02332898 00030001 Folios: 67
Fecha (AMD): 2002-04-04 11:08:30
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref Expediente No. ***00-002898***
Patente de Invención. ***POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO***
Titular: ***KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD***

DESTINO: 09

Humberto RUBIO CAMACHO*, mayor de edad, vecino de Santafé de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17´192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, en carácter de apoderado de la Sociedad* ***KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.****, me permito anexar:*

1.- *Copia de la solicitud No. Hei.11-13639 del 21 de Enero de 1999, expedida por la Oficina de Patentes y Marcas de* ***JAPON****, con su debida traducción al Ingles y al Español, con la cual se basa la prioridad reivindicada, todo de conformidad con el Artículo 4 del Convenio de Paris y concepto del 5 de Enero de 1999, de la Superintendencia de Industria y Comercio.*

Agradezco la atención que se dignen prestar al presente.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17´192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura
COD. 4134

844-08/PI

[redacted]

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: １９９９年　１月２１日

出 願 番 号
Application Number: 平成１１年特許願第０１３６３９号

出 願 人
Applicant (s): キッセイ薬品工業株式会社

１９９９年１２月２４日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office 近 藤 隆 彦

出証番号　出証特平１１－３０９０６３６

28 h

【書類名】　特許願

【整理番号】　JP-9901-00

【あて先】　特許庁長官殿

【国際特許分類】　C07C229/34

【発明者】

【住所又は居所】　長野県松本市寿台２－９－２

【氏名】　戸田　道雄

【発明者】

【住所又は居所】　長野県南安曇郡三郷村大字明盛２３８１－９

【氏名】　玉井　哲郎

【発明者】

【住所又は居所】　長野県南安曇郡豊科町大字高家３７１０－５０

【氏名】　田中　信之

【発明者】

【住所又は居所】　福井県坂井郡春江町留上錦９９リージェントオンザパーク１０１

【氏名】　河西　潔

【発明者】

【住所又は居所】　福井県坂井郡坂井町大味６２－１６－１ドリームエイトハウスＩＩ２０１

【氏名】　曽根原　順一

【発明者】

【住所又は居所】　長野県松本市野溝木工１－２－３４キッセイ第二青友寮

【氏名】　▲鶴▼　栄治

【特許出願人】

【識別番号】　000104560

【氏名又は名称】　キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】　神澤　陸雄

29 A

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　066017

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　図面　1

【物件名】　要約書　1

【プルーフの要否】　要

30ち

【書類名】　　明細書

【発明の名称】　アミノエチルフェノキシ酢酸誘導体の結晶多形

【特許請求の範囲】

【請求項１】　粉末Ｘ線回折図形で、回折角（２θ±０．１度）において、１０．８、１９．１、１９．３、１９．８、２０．６および２７．０度に強い回折ピークを示す２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

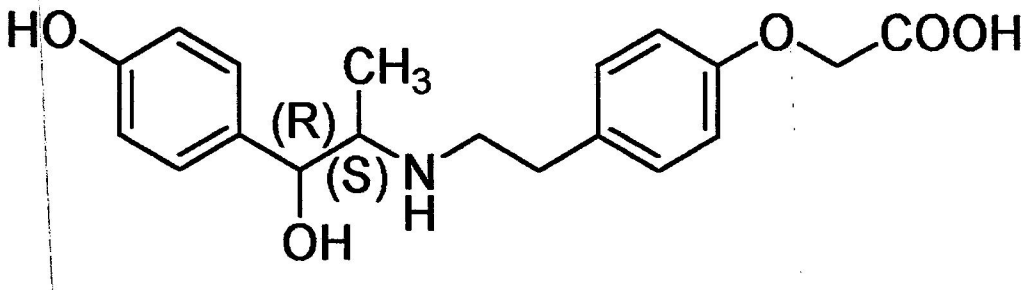
本発明は、医薬品として有用な新規なアミノエチルフェノキシ酢酸誘導体の結晶多形に関するものである。

【０００２】

さらに詳しく述べれば、本発明は、強力なβ_2－アドレナリン受容体刺激作用およびβ_3－アドレナリン受容体刺激作用を有し、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤等として有用な、式

【０００３】

【化１】



【０００４】

で表されるアミノエチルフェノキシ酢酸誘導体（化学名：２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸）の結晶多形（α形結晶）に関するものである。

31 k

【０００５】

【従来の技術】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸は、文献未記載の新規な化合物であり、その物性や薬理活性については何ら知られていない。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸に関して研究したところ、当該化合物には数種類の結晶多形が存在し、製造方法及び製造条件の相違により、得られる結晶多形の種類やその存在比率が変動し、一定の品質のものが得られないという知見を得た。

【０００７】

通常、結晶多形が存在する化合物は、結晶多形毎に種々性質が相違するため、たとえ同一化合物であっても全く異なる作用効果を示すことがある。特に医薬品においては溶解度、溶解速度、安定性等に差異が見られることが知られており、同一化合物を使用した場合であっても、結晶多形の相違により所期の作用効果が得られなかったり、また、予測と異なる作用効果を生じ、不測の事態を招くことが考えられる。それ故、常に一定の作用効果が期待できるような同一品質の化合物を提供することが必要とされている。従って、結晶多形が存在する化合物を医薬品として用いる場合、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保するためには、一定の結晶性を有する化合物を安定して提供できることが要請され、また保存上においても、同一品質を維持できる安定した結晶多形が望まれる。

【０００８】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸は数種類の結晶多形が存在する化合物であり、しかも製造方法によって複数の結晶多形が

混在することがある。更にある結晶多形においては保存時の外部環境により変化し、一定の品質のものが得られないことがある。それ故、医薬品としての必須要件である一定の作用効果と品質を確保するために、当該化合物の安定な結晶多形を見出し、さらにその結晶多形を常に一定して得るための製造方法を確立することが切望されていた。

【０００９】

【発明の実施の形態】

本発明者らは、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤等として有用な２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形に関し鋭意検討した結果、本発明の結晶多形が下記の方法に従い一定の品質で製造できること、また本発明の結晶多形が耐湿性等において優れており、医薬品として極めて有用であることを見出し、本発明をなすに至った。

【００１０】

本発明は、粉末Ｘ線回折図形で、回折角（２θ±０．１度）において、１０．８、１９．１、１９．３、１９．８、２０．６および２７．０度に強い回折ピークを示す新規な２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（α形結晶）に関するものである。

【００１１】

本発明の結晶多形は、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル・リン酸塩を水酸化ナトリウムを用いて加水分解した後、４０℃以上でリン酸水溶液を添加することにより得られる２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸をろ取した後、未乾燥のまま水とメタノールの混合溶媒（容量比で１：１又はそれ以上）又はメタノールを加え、懸濁状態にて４０℃～還流温度下、３０分～数時間撹拌することにより製造することができる。撹拌温度、撹拌時間は処理する量、使用溶媒の種類及びその量など

により適宜加減して実施することができる。

【００１２】

本発明の結晶多形以外の結晶多形としては、例えば、粉末Ｘ線回折図形で、回折角（２θ±０．１度）において、１８．１、１９．７、２０．３、２１．２および２２．４度に強い回折ピークを示す結晶多形（γ形結晶）、同様に１０．２、１３．２、１７．６、１９．８および２０．６度に強い回折ピークを示す結晶多形（δ形結晶）が存在するが、これらの結晶多形が吸湿してその水和物へ変化するのに対し、本発明の結晶多形は耐湿性に優れており、保存上望ましい。また、本発明の結晶多形は水（３７℃）における溶解度が２．７ｍｇ／ｍＬであり、δ形結晶の溶解度が１．８ｍｇ／ｍＬであるのに比し優れた溶解性を示すため、経口投与製剤において使用した場合薬物吸収性に優れるものである。また、本発明の結晶多形は、注射剤等の液剤において使用する場合製剤化効率がよい。

【００１３】

尚、γ形結晶は、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸を水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、氷冷下塩酸を用いて中和し、析出する結晶をろ取し、４０～６０℃で数時間減圧乾燥することにより製造することができる。また、δ形結晶は、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸を水とメタノール（容積比で約７：３）に溶解後、高温を避けて減圧濃縮し、析出した結晶をろ取し、４０～６０℃で１０～２０時間程度減圧乾燥することにより製造することができる。

【００１４】

本発明の内容を以下の参考例、実施例、比較例及び試験例を用いて詳細に説明する。尚、各種結晶多形の融点は株式会社リガクの示差熱熱重量同時測定装置（ＴＧ／ＤＴＡ）Ｔｈｅｒｍｏ　ｐｌｕｓ　ＴＧ８１２０を用いて昇温速度１０℃／分で測定し、補外融解開始温度で示した。また、各種結晶多形の粉末Ｘ線回折データは株式会社リガクのＸ線回折装置ＲＩＮＴ１４００によりＣｕＫα線（１．５４１Å）を用いて測定した。

34

【００１５】

参考例１

２－〔４－（２－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル

４－（２－ヒドロキシエチル）フェノール（５ｇ）のアセトン（45mL）溶液に、室温で無水炭酸カリウム（6.5ｇ）を加え、30分間撹拌した。混合物に内温40～45℃でブロモ酢酸エチル（4.4mL）を滴下し、40℃で更に８時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、２－〔４－（２－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（5.8ｇ）を得た。

【００１６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ：

1.28(3H, t, J=7.1Hz), 2.32(1H, br), 2.76(2H, t, J=5.8Hz), 3.84(2H, m), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 4.57(2H, s), 6.88(2H, d, J=7.8Hz), 7.12(2H, d, J=7.8Hz)

【００１７】

参考例２

２－〔４－（２－メタンスルホニルオキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル

２－〔４－（２－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（7.3ｇ）の酢酸エチル（22mL）溶液に窒素気流下、室温でトリエチルアミン（5.9mL）を加え撹拌した。この混合物に内温０～15℃でメタンスルホニルクロリド（2.8mL）を滴下し、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、残留物に酢酸エチル（8.6mL）及び２－プロパノール（23mL）を加え、加熱して溶解し、室温まで冷却後、析出した結晶をろ取して、２－〔４－（２－メタンスルホニルオキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（7.2ｇ）を得た。

【００１８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ：

1.29(3H, t, J=7.1Hz), 2.84(3H, s), 2.99(2H, t, J=6.9Hz), 4.26(2H, q, J=7

35

.1Hz), 4.37(2H, t, J=6.9Hz), 4.60(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz)

【００１９】

参考例３

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル・リン酸塩

（１Ｒ，２Ｓ）－２－アミノ－１－（４－ヒドロキシフェニル）プロパン－１－オール（８.８ｇ）、２－〔４－（２－メタンスルホニルオキシエチル）フェノキシ〕酢酸エチル（15.9ｇ）、ジイソプロピルアミン（11mL）及びＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（61mL）の混合物を窒素気流下、75℃で 3.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル／トルエン（９／１）の混合液と水を加えた後、水層を分液し、水層を酢酸エチル／トルエン（９／１）の混合液で抽出した。有機層を合わせて水及び18％食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残留物に酢酸エチル（14mL）及びエタノール（92mL）を加えた後、撹拌下室温で16％リン酸－エタノール溶液（32ｇ）を滴下し、析出した結晶をろ取して、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル・リン酸塩（12.4ｇ）を得た。

【００２０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ：

0.89(3H, d, J=6.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.80-3.15(5H, m), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 4.73(2H, s), 4.92(1H, br s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.92(4H, br)

【００２１】

実施例１

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（α形結晶）

36 A

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル・リン酸塩（62.0ｇ）に２モル／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（393mL）を加え、撹拌下に内温を40℃まで加温して溶かした。内温40～46℃で４モル／Ｌリン酸水溶液（115mL）を滴下し、室温で一晩撹拌後、析出した結晶をろ取し、水で洗浄して白色結晶を得た。得られた結晶を水／メタノール（１／８）の混合液（200mL）に懸濁し、懸濁状態にて30分間加熱還流させた後、室温まで冷却し、結晶をろ取後、40～50℃で３時間減圧乾燥して、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（α形結晶）（50.0ｇ）を得た。

【００２２】

融点：２３５．１℃（分解）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ：

0.91(3H, d, J=6.6Hz), 2.55-2.75(2H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.15-3.25(1H, m), 4.25-4.40(2H, m), 5.00-5.10(1H, m), 6.65-6.80(4H, m), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 9.40(1H, br)

比旋光度：〔α〕$_D^{25}$＝－１０．０°（ｃ＝１．００，１モル／Ｌ塩酸）

【００２３】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（α形結晶）の粉末Ｘ線回折図形は、以下の図１に示す通りである。

【００２４】

【図１】

【００２５】

比較例１

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（γ形結晶）

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキ

シフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（α形結晶）（1.4ｇ）を１モル／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（20mL）および水（125mL）の混合液に溶かし、氷冷撹拌下、１モル／Ｌ塩酸（20mL）を加えた。氷冷下、30分間撹拌した後、析出した結晶をろ取し、水洗後、50℃で３時間減圧乾燥して、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（γ形結晶）（0.78ｇ）を得た。

【００２６】

融点：１８９．８℃（分解）

【００２７】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（γ形結晶）の粉末Ｘ線回折図形は、以下の図２に示す通りである。

【００２８】

【図２】

【００２９】

比較例２

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（δ形結晶）

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（α形結晶）（2.0ｇ）をメタノール（30mL）及び水（70mL）の混合液に加熱して溶かし、室温まで冷却した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮し、室温で30分間放置した。析出した結晶をろ取した後、40℃で18時間減圧乾燥して、２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸（δ形結晶）（1.8ｇ）を得た。

【００３０】

融点：２３６．３℃（分解）

【００３１】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（δ形結晶）の粉末Ｘ線回折図形は、以下の図３に示す通りである。

【００３２】

【図３】

【００３３】

試験例１

β_2－アドレナリン受容体刺激作用

ＳＤ系妊娠ラット（妊娠２１日目）の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて、縦走筋方向に幅約５ｍｍ、長さ約１５ｍｍの標本を作成し、Ｍａｇｎｕｓ法に準じて実験を行った。標本は３７℃で９５％の酸素と５％の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したＬｏｃｋｅ－Ｒｉｎｇｅｒ液中に懸垂し、１ｇの負荷をかけた。子宮自動運動は、張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラフにより記録した。２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸は５分毎に累積的にＭａｇｎｕｓ管内に添加した。本化合物の薬物評価は、本化合物の添加前５分間の子宮収縮高の和を１００％とし、本化合物を各種濃度で添加後５分間の子宮収縮高の和を比較して行い、３．１×10^{-8}（Ｍ）で子宮収縮高の和を５０％抑制する薬物濃度（EC_{50}値）を示した。

【００３４】

試験例２

β_3－アドレナリン受容体刺激作用

雄性フェレット（体重１１００～１４００ｇ）の尿管を摘出し、結合組織を除去した後、縦軸方向に約２０ｍｍの標本を作成し、Ｍａｇｎｕｓ法に準じて実験を行った。標本は３７℃で９５％の酸素と５％の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したＫｒｅｂｓ－Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ液中に懸垂し、０．５ｇの負荷をかけた。尿管自動運動は、張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラ

フにより記録した。２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸は３分毎に累積的にＭａｇｎｕｓ管内に添加した。本化合物の薬物評価は、本化合物の添加前３分間の尿管収縮高の和を１００％とし、本化合物を各種濃度で添加後３分間の尿管収縮高の和を比較して行い、１．４×10^{-8}（Ｍ）で尿管収縮高の和を５０％抑制する薬物濃度（EC_{50}値）を示した。

【図面の簡単な説明】

【図１】

本発明の２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（α形結晶）の粉末Ｘ線回折データ（モノクロメーターを使用した）。尚、縦軸はＸ線の強度（ｋｃｐｓ）を示し、横軸は回折角（２θ）を示す。

【図２】

２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（γ形結晶）の粉末Ｘ線回折データ（モノクロメーターを使用した）。尚、縦軸はＸ線の強度（ｋｃｐｓ）を示し、横軸は回折角（２θ）を示す。

【図３】

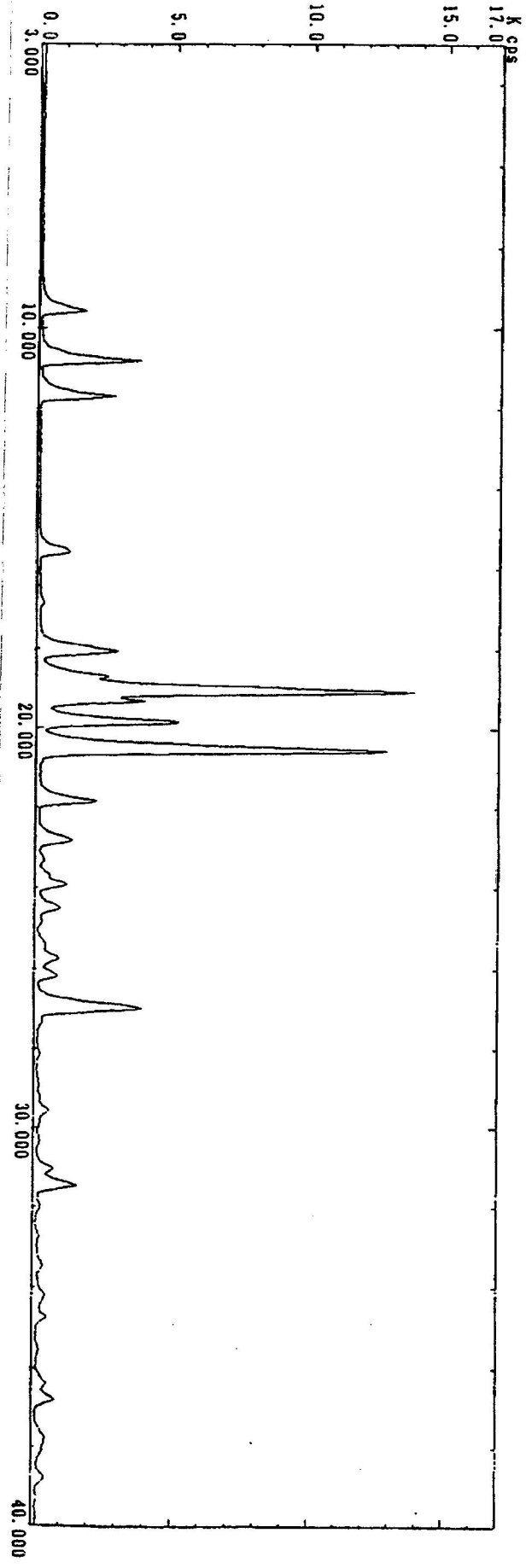
２－〔４－〔２－〔〔（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）－１－メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸の結晶多形（δ形結晶）の粉末Ｘ線回折データ（モノクロメーターを使用した）。尚、縦軸はＸ線の強度（ｋｃｐｓ）を示し、横軸は回折角（２θ）を示す。

40 T5

【書類名】　図面

【図１】

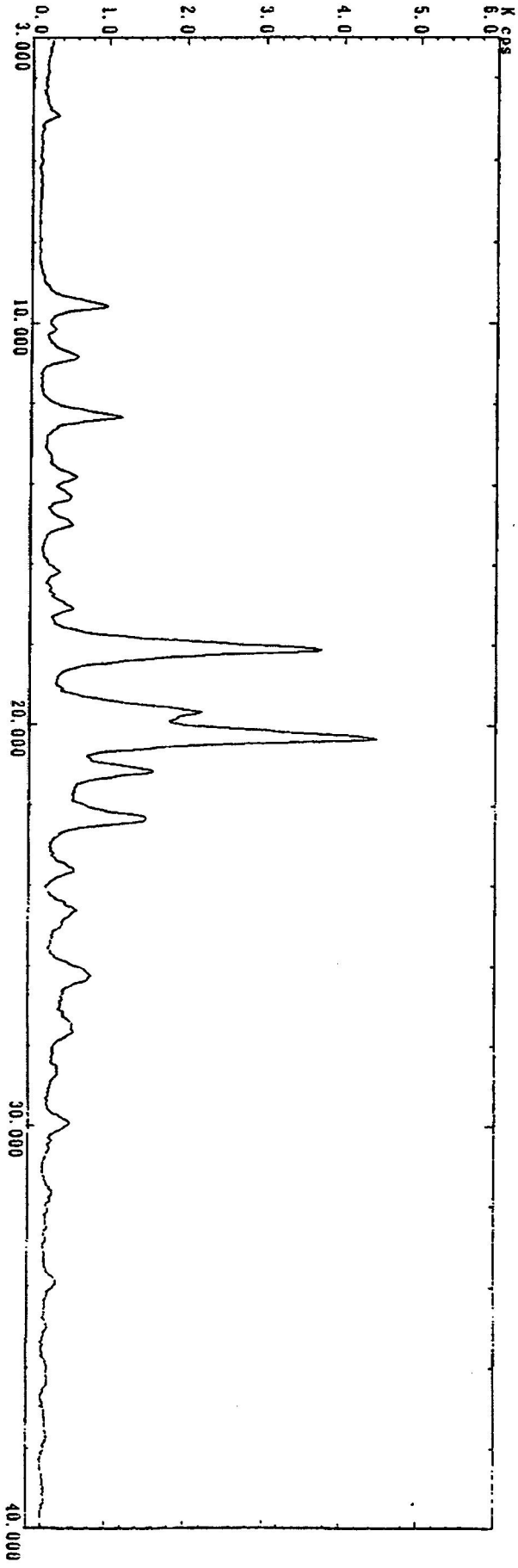
41 x6



42ff

【図２】

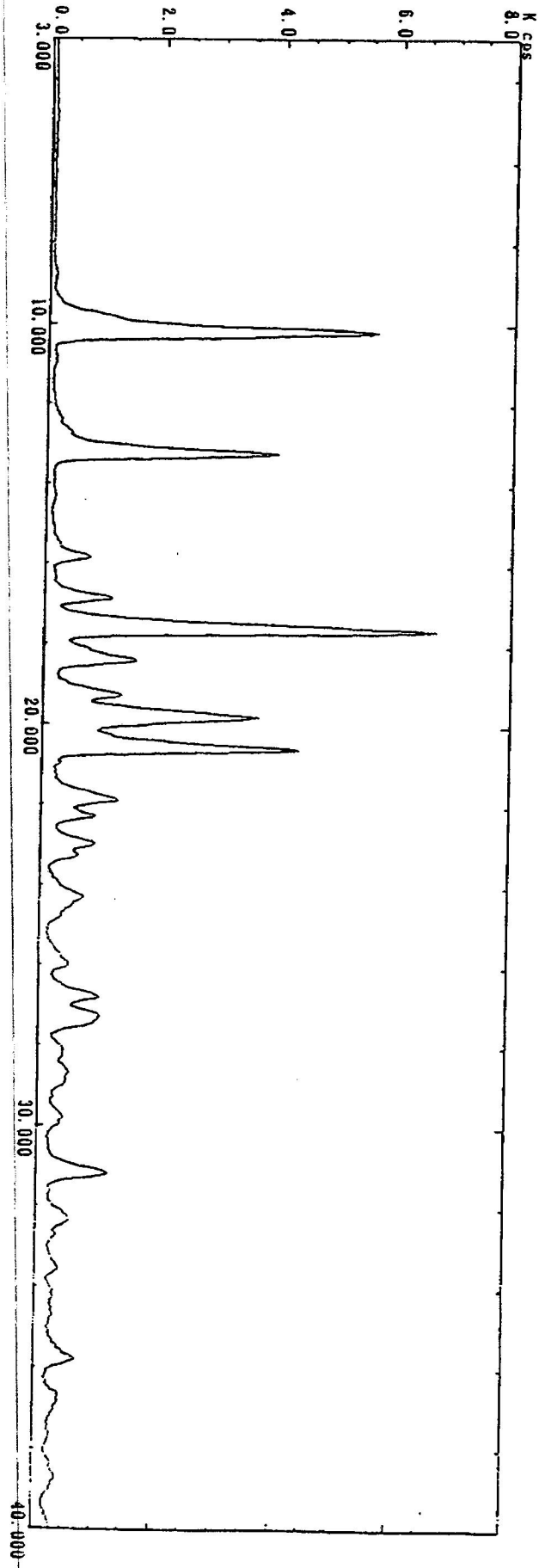
43 ㊧



44

【図３】

45 8



46

認定・付加情報

特許出願の番号	平成１１年　特許願　第０１３６３９号
受付番号	５９９０００５０４９０
書類名	特許願
担当官	岡田　敦　　７２７９
作成日	平成１１年　３月　４日

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】　平成11年 1月21日

次頁無

出　願　人　履　歴　情　報

識別番号　　〔０００１０４５６０〕

１．変更年月日　　１９９０年　８月３１日
［変更理由］　新規登録
住　所　　長野県松本市芳野１９番４８号
氏　名　　キッセイ薬品工業株式会社

3/7 48 25

DECLARATION

I, Kazuhiro MIYAZAWA of MAC Hirooka Kohto No. 311, 953-1, Ooaza Hirookanomura, Shiojiri-shi, Nagano, Japan, do solemnly and sincerely declare that I well understand the Japanese language and the English language and that the attached document marked "A" is a full and faithful translation made by me of the attached document marked "B" which is a certified copy of the Japanese Patent Application No. Hei-11-13639 filed January 21, 1999 entitled

CRYSTALLINE POLYMORPH OF AMINOETHYLPHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE

consisting of certification duly certified by the Commissioner of the Patent Office and specification.

(Signature of translator) Kazuhiro Miyazawa

(Date) March 14, 2000

49 x 4

PATENT OFFICE

JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: January 21, 1999

Application Number: Hei-11-13639

Applicant(s): KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

December 24, 1999

Commissioner,

Patent Office: Takahiko KONDO (Seal)

Issuance No. Pat. Hei-11-3090636

50 x 4

[Document Name] APPLICATION FOR PATENT

[Reference No.] JP-9901-00

[Attention] Commissioner, Patent Office

[International Patent Classification] C07C 229/34

[Inventor]

[Address or Residence] 2-9-2, Kotobukidai, Matsumoto-shi, Nagano

[Name] Michio TODA

[Inventor]

[Address or Residence] 2381-9, Oaza Meisei, Misato-mura, Minamiazumi-gun, Nagano

[Name] Tetsuro TAMAI

[Inventor]

[Address or Residence] 3710-50, Oaza Takibe, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano

[Name] Nobuyuki TANAKA

[Inventor]

[Address or Residence] Regend On The Park 101, Edomekaminishiki, Harue-cho, Sakai-gun, Fukui

[Name] Kiyoshi KASAI

[Inventor]

[Address or Residence] Dream Eight House II201, 62-16-1 Oomi, Sakai-cho, Sakai-gun, Fukui

[Name] Kiyoshi KASAI

[Inventor]

[Address or Residence] Kissei Dainiseiyu-ryo, 1-2-34, Nomizomokko, Matsumoto-shi, Nagano

[Name] Eiji TSURU

S1 A6

[Applicant for Patent]

[Identification No.] 000104560

[Name or Appellation] Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

[Representative] Mutsuo KANZAWA

[Telephone No.] 0263-25-9081

[Indication of Fee]

[Deposit Account No.] 066017

[Amount of Fee] 21,000

[List of Documents Filed]

[Document Name] SPECIFICATION 1

[Document Name] DRAWING 1

[Document Name] ABSTRACT 1

[Need of Proof] Yes

[Document Name] SPECIFICATION

[Title of the Invention] CRYSTALLINE POLYMORPH OF AMINOETHYLPHENOXYACETIC ACID DERIVATIVE

[Claim]

[Claim 1] A crystalline polymorph of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid having strong diffraction peaks (diffraction angle: 2 $\theta \pm 0.1^{\circ}$) at 10.8, 19.1, 19.3, 19.8, 20.6 and 27.0° in powder X-ray diffraction pattern.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

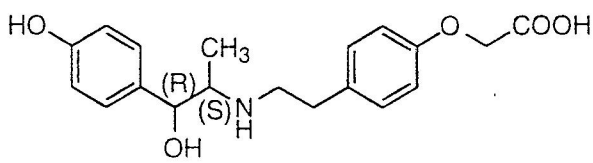
[Technical Field of the Invention]

The present invention relates to a novel crystalline polymorph of an aminoethylphenoxyacetic acid derivative which is useful as a medicament.

[0002]-[0004]

More particularly, the present invention relates to a crystalline polymorph (crystalline form α) of an amino-ethylphenoxyacetic acid derivative represented by the formula:

[Chem. 1]



(chemical name: 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid) which has potent β_2- and β_3-adrenoceptor stimulating effects and is

useful as an agent for relieving pain and promoting the removal of calculi in urolithiasis.

[0005]

[Prior Art]

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid is a novel compound and is not disclosed in any literature. Therefore, its physical properties and pharmacological activities are not known at all.

[0006]

[Objects to Be Solved by the Invention]

The inventors of the present invention have investigated the properties of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid. It was found that it is hard to obtain this compound of uniform quality since the compound has several crystalline polymorphs and the sort and ratio vary depending upon differences in method and condition for preparing.

[0007]

In a compound having crystalline polymorphs, each crystalline polymorph generally differ in various properties. Even if compounds are chemical-structurally same each other, there are cases where their effects are quite different. Especially, it is known that such compounds show different solubility, solubility rate and stability in medicaments. That is, in case that same compound is used, it is considered that it can not attain desired effects depending upon difference in

crystalline polymorphs. On the other hand, it is also considered that unexpected effects result in an accidental case. Accordingly, it requires to provide a compound of uniform quality so as to show continually constant effects. Therefore, when a compound having crystalline polymorphs is used as a medicament, it is requested that an established crystalline compound is stably provided to attain uniform quality and constant effects which should be required as a medicament. In addition, a stable crystalline polymorph which can keep same quality in storage is desired.

[0008]

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid has several crystalline polymorphs. Some crystalline polymorphs would be mixed depending upon methods for preparing. Furthermore, it is hard to keep quality of the prepared crystalline polymorph uniform because its form would vary depending upon an external environment in storage. Thus, it is eagerly desired to find a stable crystalline polymorph of the above compound in order to keep uniform quality and constant effects which are required as a medicament and to establish a method for preparing such crystalline polymorph continually and constantly.

[0009]

[Mode for Carrying Out the Invention]

The inventors of the present invention conducted extensive investigation of crystalline polymorphs of 2-[4-

[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid which is useful as an agent for relieving pain and promoting the removal of calculi in urolithiasis. As a result, it was found that the crystalline polymorph of the present invention can be uniformly prepared according the following method and that the crystalline polymorph of the present invention have an excellent low hygroscopicity and therefore is extremely useful as a medicament, thereby resulting in the accomplishment of the present invention.

[0010]

The present invention relates to the crystalline polymorph (crystalline form α) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]acetic acid having strong diffraction peaks (diffraction angle: 2$\theta \pm 0.1^{\circ}$) at 10.8, 19.1, 19.3, 19.8, 20.6 and 27.0° in powder X-ray diffraction pattern.

[0011]

The crystalline polymorph of the present invention can be prepared by hydrolyzing ethyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]acetate phosphate by sodium hydroxide, adding an aqueous phosphoric acid solution at 40 °C and over, collecting the resulting 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid by filtration, adding a mixed solvent of water and methanol (1:1 or more in volume) or methanol to the wet solid, and stirring the suspension

at 40 °C to reflux temperature for 30 minutes to several hours. The temperature and the time of stirring are appropriately decided depending on the volume to be treated, and the sort and volume of the solvent used.

[0012]

As examples of crystalline polymorphs other than the crystalline polymorph of the present invention, there are the crystalline polymorph (crystalline form γ) having strong diffraction peaks (diffraction angle: 2$\theta \pm 0.1^{\circ}$) at 18.1, 19.7, 20.3, 21.2 and 22.4° and the crystalline polymorph (crystalline form δ) having strong diffraction peaks (diffraction angle: 2$\theta \pm 0.1^{\circ}$) at 10.2, 13.2, 17.6, 19.8 and 20.6° in powder X-ray diffraction pattern. These crystalline polymorphs absorb moisture to convert into their hydrates while the crystalline polymorph of the present invention has an excellent low hygroscopicity and good storage. In addition, the crystalline polymorph of the present invention shows solubility of 2.7 mg/mL in water (37 °C) and has more excellent solubility than 1.8 mg/mL of the crystalline form δ. Therefore, the crystalline polymorph of the present invention shows an excellent drug absorption when it is used in oral preparations. Furthermore, the crystalline polymorph of the present invention has a favorable efficiency in preparing liquid preparations such as injections.

[0013]

The crystalline form γ can be prepared by dissolving 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid in an aqueous sodium hydroxide solution, neutralizing the solution with hydrochloric acid under ice-cooling, collecting the resulting crystals by filtration, and drying at 40-60 °C for several hours under reduced pressure. The crystalline form δ can be prepared by dissolving 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid in water and methanol (about 7:3 in volume), concentrating the solution under reduced pressure with care to avoid high temperature, collecting the resulting crystals by filtration, and drying at 40-60 °C for about 10-20 hours under reduced pressure.

[0014]

The present invention is further illustrated in more detail by way of the following Reference Examples, Example, Comparative Examples and Test Examples. The melting points of various crystalline polymorphs were measured by thermogravimetric and differential thermal analyzer (TG/DTA), Thermo plus TG8120 (Rigaku) at a heating rate of 10 °C/min and were expressed as extrapolated initial temperature. The powder X-ray diffraction pattern of various crystalline polymorphs were examined using CuK α -ray beam (1.541 Å) by X-ray diffraction analyzer, RINT1400 (Rigaku).

[0015]

Reference Example 1

Ethyl 2-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]acetate

To a solution of 4-(2-hydroxyethyl)phenol (5 g) in acetone (45 mL) was added anhydrous potassium carbonate (6.5 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. Ethyl bromoacetate (4.4 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 40-45 °C of internal temperature, and the mixture was stirred at 40 °C for 8 hours. After the insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate) to give ethyl 2-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]acetate (5.8 g).

[0016]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.32 (1H, br), 2.76 (2H, t, J=5.8Hz), 3.84 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.57 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=7.8Hz), 7.12 (2H, d, J=7.8Hz)

[0017]

Reference Example 2

Ethyl 2-[4-(2-methanesulfonyloxyethyl)phenoxy]acetate

To a solution of ethyl 2-[4-(2-hydroxyethyl)-phenoxy]acetate (7.3 g) in ethyl acetate (22 mL) was added triethylamine (5.9 mL) at room temperature under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred. Methanesulfonyl chloride (2.8 mL) was added dropwise to the mixture at 0-15 °C of internal temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After water was added to the reaction

mixture, the aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the solvent was removed under reduced pressure, ethyl acetate (8.6 mL) and 2-propanol (23 mL) were added to the residue, and the mixture was heated to dissolve. After cooling to room temperature, the resulting crystals were collected by filtration to give ethyl 2-[4-(2-methanesulfonyloxyethyl)phenoxy]acetate (7.2 g).

[0018]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.84 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.9Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.37 (2H, t, J=6.9Hz), 4.60 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.15 (2H, d, J=8.7Hz)

[0019]

Reference Example 3

Ethyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate phosphate

A mixture of (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-ol (8.8 g), ethyl 2-[4-(2-methanesulfonyloxyethyl)-phenoxy]acetate (15.9 g), diisopropylamine (11 mL) and *N*,*N*-dimethylacetoamide (61 mL) was stirred at 75 °C for 3.5 hours under a nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, a mixed solvent of ethyl acetate and toluene (9/1) and water were added to the reaction mixture. The aqueous layer was separated and extracted with a mixed solvent of ethyl acetate and toluene

(9/1). The combined organic layers were washed with water and 18% aqueous sodium chloride solution, and dried over anhydrous sodium sulfate. After the solvent was removed under reduced pressure, ethyl acetate (14 mL) and ethanol (92 mL) were added to the residue, and 16% phosphoric acid ethanol solution (32 g) was added dropwise to the mixture at room temperature with stirring. The resulting crystals were collected by filtration to give ethyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate phosphate (12.4 g).

[0020]

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm:

0.89 (3H, d, J=6.6Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 2.80-3.15 (5H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.73 (2H, s), 4.92 (1H, br s), 6.71 (2H, d, J=8.6Hz), 6.85 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6Hz), 7.92 (4H, br)

[0021]

Example 1

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form α)

To ethyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetate phosphate (62.0 g) was added 2 mole/L aqueous sodium hydroxide solution (393 mL), and the mixture was heated to 40 °C of internal temperature with stirring to dissolve. 4 Mole/L aqueous phosphoric acid solution (115 mL) was added dropwise to the

solution at 40-46 °C of internal temperature. After stirring at room temperature overnight, the resulting crystals were collected by filtration and washed with water to obtain white crystals. The resulting crystals suspended in a mixed solvent (200 mL) of water and methanol (1/8) were heated under reflux for 30 minutes. After cooling to room temperature, the crystals were collected by filtration and dried at 40-50 °C for 3 hours under reduced pressure to give 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]-acetic acid (crystalline form α) (50.0 g).

[0022]

Melting point: 235.1 °C (decomposition)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm:

0.91 (3H, d, J=6.6Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.65-6.80 (4H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 9.40 (1H, br)

Specific rotation: $[\alpha]_D^{25}$=-10.0° (c=1.00, 1 mole/L hydrochloric acid)

[0023]

A powder X-ray diffraction pattern of the crystalline polymorph (crystalline form α) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]acetic acid is shown in Figure 1.

[0024]

[Fig. 1]

[0025]

Comparative Example 1

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form γ)

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form α) (1.4 g) was dissolved in a mixed solvent of 1 mole/L aqueous sodium hydroxide solution (20 mL) and water (125 mL), and 1 mole/L hydrochloric acid (20 mL) were added to the solution under ice-cooling with stirring. After stirring for 30 minutes under ice-cooling, the resulting crystals were collected by filtration, washed with water and dried at 50 °C for 3 hours under reduced pressure to give 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form γ) (0.78 g).

[0026]

Melting point: 189.8 °C (decomposition)

[0027]

[Fig. 2]

[0028]

A powder X-ray diffraction pattern of the crystalline polymorph (crystalline form γ) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]acetic acid is shown in Figure 2.

[0029]

Comparative Example 2

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form δ)

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form α) (2.0 g) was dissolved in a mixed solvent of methanol (30 mL) and water (70 mL) by heating. After cooling to room temperature, the resulting insoluble materials were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. After allowing to stand at room temperature for 30 minutes, the resulting crystals were collected by filtration and dried at 40 °C for 18 hours under reduced pressure to give 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid (crystalline form δ) (1.8 g).

[0030]

Melting point: 236.3 °C (decomposition)

[0031]

A powder X-ray diffraction pattern of the crystalline polymorph (crystalline form δ) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-phenoxy]acetic acid is shown in Figure 3.

[0032]

[Fig. 3]

[0033]

Test Example 1

β_2-Adrenoceptor stimulating effect

The uteri of pregnant SD rats (pregnancy day of 21) were isolated, and longitudinal preparations of approximately 15 mm in length and approximately 5 mm in width free from the basal plate were prepared. The experiment was conducted according to the Magnus method. The preparations with a tension of 1 g were exposed to Locke-Ringer solution maintained at 37 °C and gassed with a mixture of 95% of oxygen and 5% of carbon dioxide. Spontaneous contractions of the myometrium were isometrically measured with a force-displacement transducer and recorded by a rectigram. 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid was cumulatively added to the Magnus bath every 5 minutes. The drug efficacy was evaluated by comparing the sum of uterine contractions during 5 minutes after the addition of the drug with that during 5 minutes before the addition of the drug which was expressed as 100%. The 50% inhibitory drug concentration (i.e., EC_{50} value) of this compound was 3.1×10^{-8} M.

[0034]

Test Example 2

β_3-Adrenoceptor stimulating effect

The ureters of male ferrets (1100-1400 g in body weight) were isolated, and longitudinal preparations of approximately 20 mm in length free from the connective tissue were prepared. The experiment was conducted according to the Magnus method. The preparations with a tension of 0.5 g were exposed to Krebs-Henseleit solution maintained at 37 °C and gassed with a mixture

of 95% of oxygen and 5% of carbon dioxide. Spontaneous contractions of the ureters were isometrically measured with a force-displacement transducer and recorded by a rectigram. 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid was cumulatively added to the Magnus bath every 3 minutes. The drug efficacy was evaluated by comparing the sum of ureter contractions during 3 minutes after the addition of the drug with that during 3 minutes before the addition of the drug which was expressed as 100%. The 50% inhibitory drug concentration (i.e., EC_{50} value) of this compound was 1.4×10^{-8} M.

[Brief Description of Drawings]

[Fig. 1]

This figure is a powder X-ray diffraction pattern of the crystalline polymorph (crystalline form α) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid of the present invention using a monochromator. The axis of the ordinates shows diffraction intensity (kcps), and the axis of the abscissas shows diffraction angle (2θ).

[Fig. 2]

This figure is a powder X-ray diffraction pattern of a crystalline polymorph (crystalline form γ) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid using a monochromator. The axis of the ordinates shows diffraction intensity (kcps), and

66

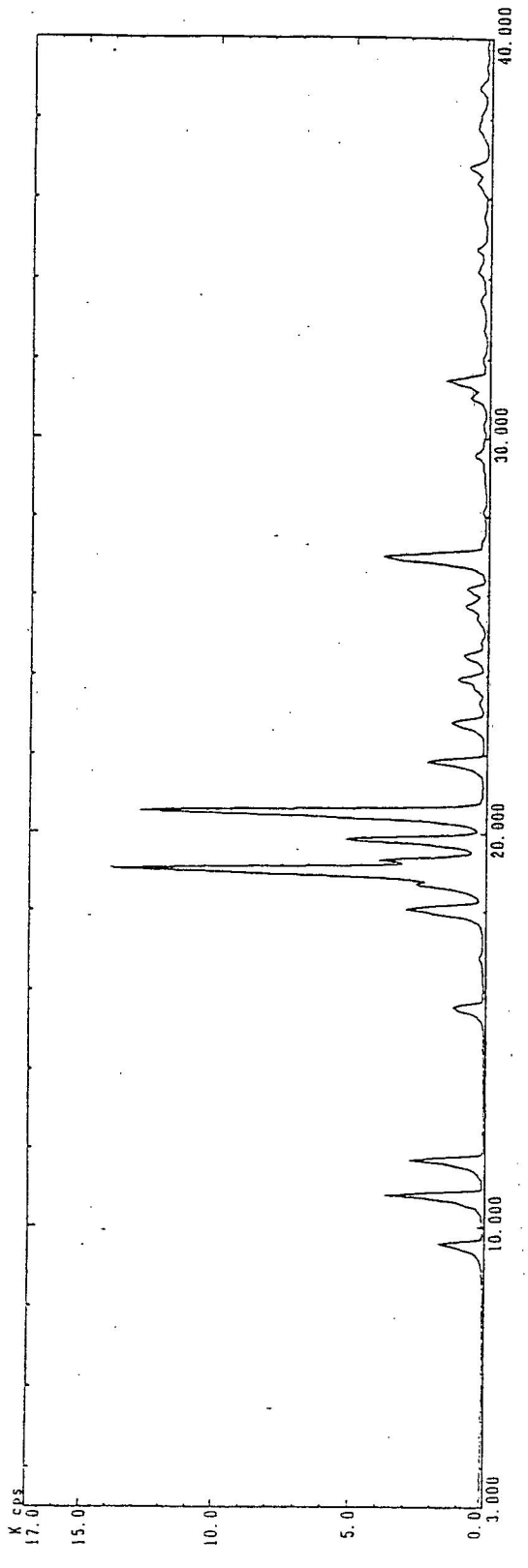
the axis of the abscissas shows diffraction angle (2 θ).

[Fig. 3]

This figure is a powder X-ray diffraction pattern of a crystalline polymorph (crystalline form δ) of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid using a monochromator. The axis of the ordinates shows diffraction intensity (kcps), and the axis of the abscissas shows diffraction angle (2 θ).

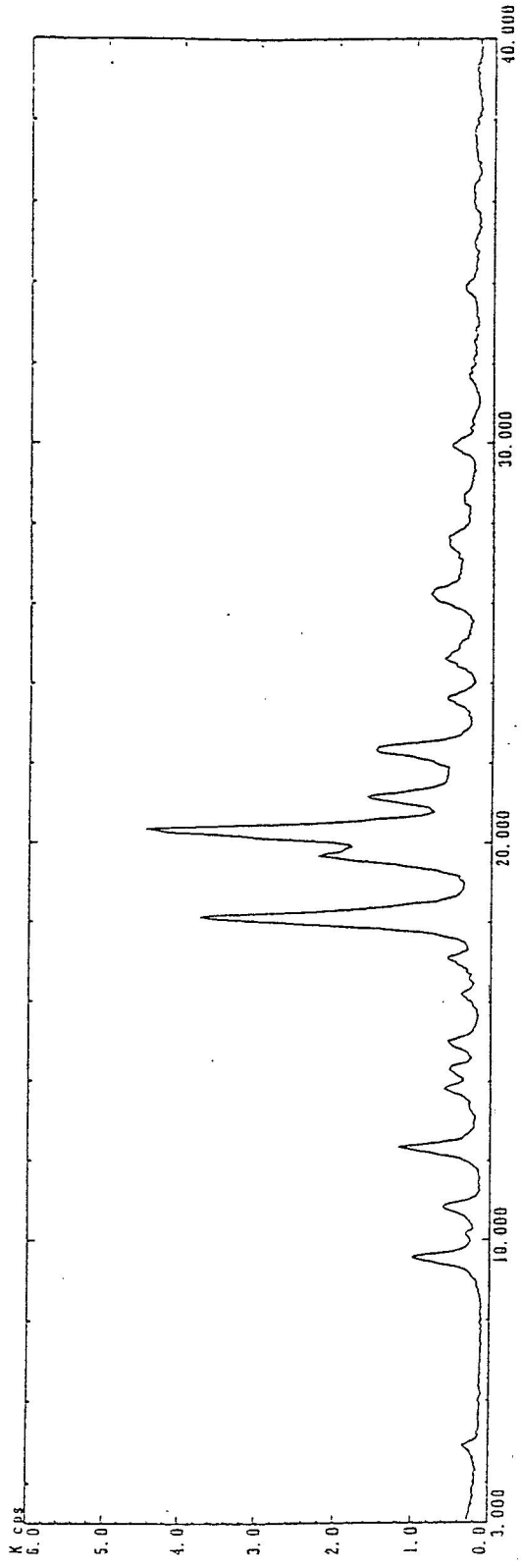
[Document Name] DRAWING

[FIG. 1]



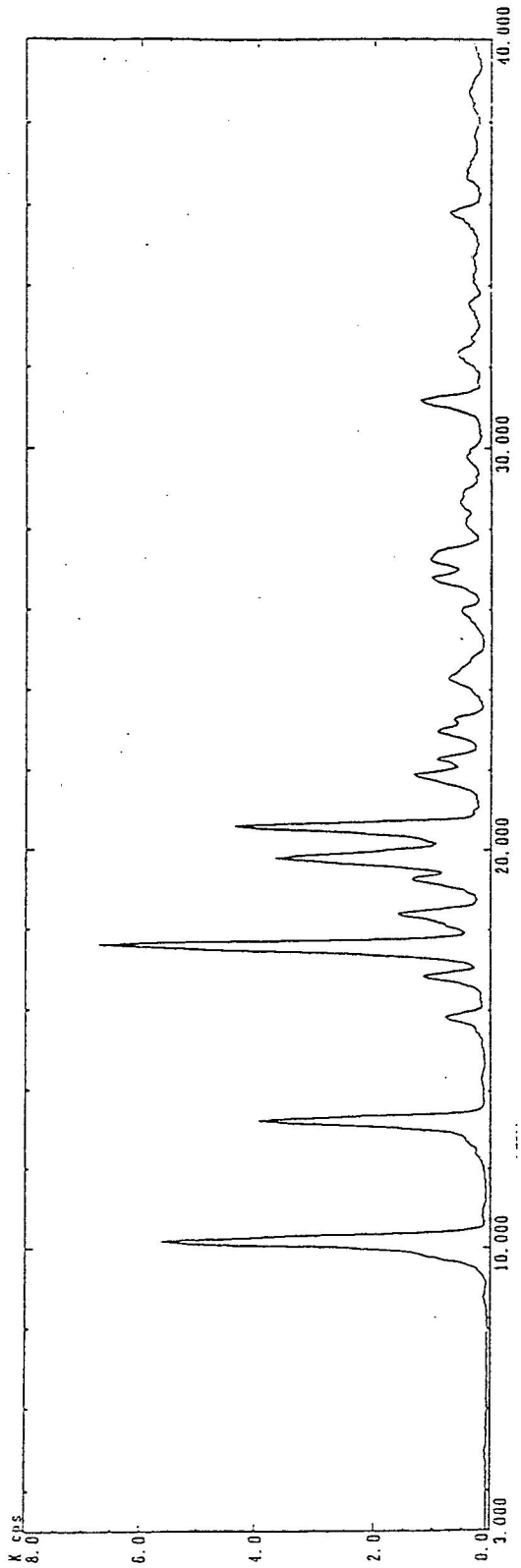
68 43

[Fig. 2]



69 ~~44~~

[Fig. 3]



[Document Name] ABSTRACT

[Abstract]

[Object]

To provide a crystalline polymorph of 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetic acid having potent β_2- and β_3-adrenoceptor stimulating effects and being useful as an agent for relieving pain and promoting the removal of calculi in urolithiasis.

[Means for Solution]

A crystalline polymorph having strong diffraction peaks (diffraction angle: $2\theta \pm 0.1^\circ$) at 10.8, 19.1, 19.3, 19.8, 20.6 and 27.0° in powder X-ray diffraction pattern. The crystalline polymorph can be prepared by hydrolyzing ethyl 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenoxy]acetate phosphate with sodium hydroxide, adding an aqueous phosphoric acid solution at 40 °C and over, adding a mixed solvent of water and methanol or methanol to the resulting 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenoxy]acetic acid, and stirring the suspension at 40 °C to reflux temperature for 30 minutes to several hours.

[Selected Figure] Figure 1

71 96

DECLARACIÓN

Yo, Kazuhiro MIYAZAWA, de MAC Hirooka Kohto N° 311, 953-1, Ooaza Hirookanomura, Shiojiri-shi, Nagano, Japón, declaro solemne y sinceramente que entiende la lengua Japonesa y la lengua Inglesa y que el documento adjunto marcado como "A" es una traducción completa y fiel hecha por mí del documento adjunto marcado como "B", el cual es una copia certificada de la Solicitud de Patente Japonesa N° Hei-11-13639, presentada el 21 de Junio de 1999, titulada POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ÁCIDO AMINOETILFENOXIACÉTICO,

Consistente en certificación debidamente certificada por el Comisario de la Oficina de patentes y memoria descriptiva.

(Firma del traductor) Kazuhiro Miyazawa

(Fecha) 14 de Marzo de 2000

7247

OFICINA DE PATENTES
GOBIERNO JAPONÉS

Se certifica por el presente que lo adjunto es una copia verdadera de la siguiente solicitud, tal como fue presentada en esta oficina.

Fecha de solicitud: 21 de Enero de 1999
Número de solicitud: Hei-11-13639
Solicitante(s): KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

24 de Diciembre de 1999
Comisario,
Oficina de Patntes: Takahiko KONDO (Sello)

Certificado N° Pat. Hei-11-3090636

73 &8

[Nombre del documento]	SOLICITUD DE PATENTE
[N° de referencia]	JP-9901-00
[Atención]	Comisario, Oficina de Patentes
[Clasificación Internacional de Patentes]	C07C 229/34
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	2-9-2, Kotobukidai, Matsumoto-shi, Nagano
[Nombre]	Michio TODA
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	2381-9, Oaza Meisei, Misato-mura, Minamiazumi-gun, Nagano
[Nombre]	Tetsuro TAMAI
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	3710-50, Oaza Takibe, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano
[Nombre]	Nobuyuki TANAKA
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	Regend on The Park 101, Edomekaminishiki, Haruecho, Sakai-gun, Fukui
[Nombre]	Kiyoshi KASAI
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	Dream Eight House II201, 62-16-1 Oomi, Sakai-cho, Sakai-gun, Fukui
[Nombre]	Kiyoshi KASAI
[Inventor]	
[Dirección o residencia]	Kissei Dainiseiyu-ryo, 1-2-34, Nomizomokko, Matsumoto-shi, Nagano
[Nombre]	Eiji TSURU

74

[Solicitante de Patente]

[N° de identificación]	000104560
[Nombre o título]	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.
[Representante]	Mutsuo KANZAWA
[N° de teléfono]	0263-25-9081

[Identificación de tasas]

[N° de cuenta de depósito]	066017
[Cantidad de la tasa]	21.000

[Lista de documentos presentados]

[Nombre del documento]	MEMORIA DESCRIPTIVA	1
[Nombre del documento]	DIBUJO	1
[Nombre del documento]	RESUMEN	1
[Necesidad de prueba]	Sí	

7550

[Nombre del documento] DESCRIPCIÓN

[Título de la Invención] POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ÁCIDO AMINOETILFENOXIACÉTICO

[Reivindicación]

[Reivindicación 1] Un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0{,}1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X del polvo.

[Descripción detallada de la Invención]

[0001]

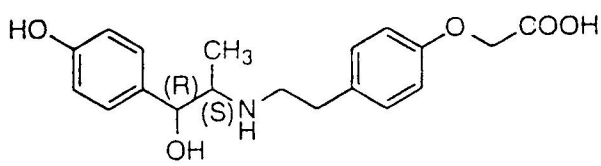
[Campo técnico de la Invención]

La presente invención se relaciona con un nuevo polimorfo cristalino de un derivado del ácido aminoetilfenoxiacético que es útil como medicamento.

[0002]-[0004]

Más concretamente, la presente invención se relaciona con un polimorfo cristalino (forma cristalina α) de un derivado del ácido aminoetilfenoxiacético representado por la fórmula:

[Quím. 1]



(nombre químico: ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxiacético), que tiene potentes efectos estimulantes de los β_2- y β_3-adrenoceptores y es útil como agente para aliviar el dolor y promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis.

[0005]

[Técnica anterior]

El ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético es un compuesto nuevo y no está descrito en ninguna literatura. Por lo tanto, no se conocen en absoluto sus propiedades físicas y sus actividades farmacológicas.

[0006]

[Objetos que ha de resolver la Invención]

Los inventores de la presente invención investigaron las propiedades del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético. Se vio que es difícil obtener este compuesto con una calidad uniforme, ya que el compuesto tiene varios polimorfos cristalinos y la clase y la proporción varían dependiendo de las diferencias en cuanto al método y a las condiciones de preparación.

[0007]

En un compuesto que tiene polimorfos cristalinos, cada polimorfo cristalino generalmente difiere en varias propiedades. Incluso si los compuestos son iguales entre sí en cuanto a su estructura química, hay casos en que sus efectos son bastante diferentes. Especialmente, se sabe que dichos compuestos muestran solubilidad, velocidad de solubilidad y estabilidad diferentes en los medicamentos. Es decir, que, en el caso de que se utilice el mismo compuesto , se considera que éste no puede conseguir los efectos deseados, dependiendo de la diferencia en cuanto a los polimorfos cristalinos. Por otra parte, también se considera que los efectos inesperados dan lugar a un caso accidental. En consecuencia, se necesita disponer de un compuesto de calidad uniforme con objeto de que exhiba efectos continuamente constantes. Por lo tanto, cuando se usa un compuesto que tiene polimorfos cristalinos como medicamento, es necesario disponer de

forma estable de un compuesto cristalino establecido para conseguir la calidad uniforme y los efectos constantes que serían necesarios como medicamento. Además, se desea un polimorfo cristalino estable que pueda mantener la misma calidad en almacenamiento.

[0008]

El ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético tiene varios polimorfos cristalinos. Algunos polimorfos cristalinos serían mezclados dependiendo de los métodos de preparación. Más aún, es difícil mantener uniforme la calidad del polimorfo cristalino preparado, ya que su forma variaría dependiendo de un ambiente externo en almacenamiento. Así, se desea con ansiedad encontrar un polimorfo cristalino estable del compuesto anterior con objeto de mantener la calidad uniforme y los efectos constantes, que serían necesarios como medicamento y establecer un método de preparación de dicho polimorfo cristalino continua y constantemente.

[0009]

[Modo de llevar a cabo la Invención]

Los inventores de la presente invención realizaron una extensa investigación de polimorfos cristalinos del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético, que es útil como agente para aliviar el dolor y promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis. Como resultado, se vio que el polimorfo cristalino de la presente invención puede ser uniformemente preparado según el siguiente método y que el polimorfo cristalino de la presente invención tiene una excelente baja higroscopicidad y, por lo tanto, es extremadamente útil como medicamento, teniendo así como resultado la consecución de la pressente invención.

[0010]

La presente invención se relaciona con el polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenoxi]acético, que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X en polvo.

[0011]

El polimorfo cristalino de la presente invención puede ser preparado hidrolizando 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo con hidróxido de sodio, añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico a 40°C y más, recogiendo el ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético resultante por filtración, añadiendo un solvente mixto de agua y metanol (1:1 o más en volumen) o metanol al sólido húmedo y agitando la suspensión a 40°C hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos a varias horas. La temperatura y el tiempo de agitación son apropiadamente decididos dependiendo del volumen que haya de ser tratado y de la clase y volumen del solvente usado.

[0012]

Como ejemplos de polimorfos cristalinos aparte del polimorfo cristalino de la presente invención, están el polimorfo cristalino (forma cristalina γ), que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 18,1, 19,7, 20,3, 21,2 y 22,4° y el polimorfo cristalino (forma cristalina δ), que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,2, 13,2, 17,6, 19,8 y 20,6° en el patrón de difracción de rayos X en polvo. Estos polimorfos cristalinos absorben fácilmente la humedad para convertirse en sus hidratos, mientras que el polimorfo cristalino de la presente

invención tiene una excelente baja higroscopicidad y un buen almacenamiento. Además, el polimorfo cristalino de la presente invención muestra una solubilidad de 2,7 mg/ml en agua (37°C) y tiene una solubilidad más excelente que los 1,8 mg/ml de la forma cristalina δ. Por lo tanto, el polimorfo cristalino de la presente invención muestra una excelente absorción del fármaco cuando se usa en preparaciones orales. Más aún, el polimorfo cristalino de la presente invención tiene una eficacia favorable en la preparación de preparaciones líquidas, tales como inyecciones.

[0013]

La forma cristalina γ puede ser preparada disolviendo ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético en una solución acuosa de hidróxido de sodio, neutralizando la solución con ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, recogiendo los cristales resultantes por filtración y secando a 40-60°C durante varias horas a presión reducida. La forma cristalina δ puede ser preparada disolviendo ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético en agua y metanol (aproximadamente 7:3 en volumen), concentrando la solución a presión reducida con cuidado de evitar la alta temperatura, recogiendo los cristales resultantes por filtración y secando a 40-60°C durante aproximadamente 10-20 horas a presión reducida.

[0014]

La presente invención es además ilustrada con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplo, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Ensayo. Los puntos de fusión de los diversos polimorfos cristalinos fueron medidos por medio de un analizador termogravimétrico y térmico diferencial (TG/ATD), Thermo plus TG8120 (Rigaku), a una velocidad de calentamiento de

10°C/min, y fueron expresados como temperatura inicial extrapolada. Se examinó el patrón de difracción de rayos X del polvo de diversos polimorfos cristalinos usando un haz de rayos α CuK (1,541 Å) por medio de un analizador de difracción de rayos X, RINT1400 (Rigaku).

[0015]

Ejemplo de Referencia 1

2-[4-(2-Hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo

A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (5 g) en acetona (45 ml), se añadió carbonato de potasio anhidro (6,5 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (4,4 ml) por goteo a la mezcla de reacción a 40-45°C de temperatura interna y se agitó la mezcla a 40°C durante 8 horas. Después de filtrar los materiales insolubles, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar 2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo (5,8 g).

[0016]

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm:

1,28 (3H, t, J=7,1Hz), 2,32 (1H, amplio), 2,76 (2H, t, J=5,8Hz), 3,84 (2H, m), 4,24 (2H, c, J=7,1Hz), 4,57 (2H, s), 6,88 (2H, d, J=7,8Hz), 7,12 (2H, d, J=7,8Hz).

[0017]

Ejemplo de Referencia 2

2-[4-(2-Metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo

A una solución de 2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo (7,3 g) en acetato de etilo (22 ml), se añadió trietilamina (5,9 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,8 ml) por goteo a la mezcla a 0-15°C de temperatura interna y se agitó la mezcla a temperatura interna durante 30 minutos. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se separó la capa

acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el solvente a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (8,6 ml) y 2-propanol (23 ml) al residuo y se calentó la mezcla para disolverla. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogieron los cristales resultantes por filtración para dar 2-[4-(2-metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo (7,2 g).

[0018]

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29 (3H, t, J=7,1Hz), 2,84 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=6,9Hz), 4,26 (2H, c, J=7,1Hz), 4,37 (2H, t, J=6,9Hz), 4,60 (2H, s), 6,87 (2H, d, J=8,7Hz), 7,15 (2H, d, J=8,7Hz).

[0019]

Ejemplo de Referencia 3

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo

Se agitó una mezcla de (1*R*,1*S*)-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ol (8,8 g), 2-[4-(2-metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo (15,9 g), diisopropilamina (11 ml) y *N*,*N*-dimetilacetamida (61 ml) a 75°C durante 3,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió un solvente mixto de acetato de etilo y tolueno (9/1) y agua a la mezcla de reacción. Se separó la capa acuosa y se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y tolueno (9/1). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y una solución acuosa al 18% de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo (14 ml) y etanol (92 ml) al residuo y se añadió por goteo una solución etanólica de ácido fosfórico al 16% (32 g) a la

mezcla a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los cristales resultantes por filtración para dar 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo (12,4 g).

[0020]

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ ppm:

0,89 (3H, d, J=6,6Hz), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 2,80-3,15 (5H, m), 4,16 (2H, c, J=7,1Hz), 4,73 (2H, s), 4,92 (1H, s amplio), 6,71 (2H, d, J=8,6Hz), 6,85 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6Hz), 7,16 (2H, d, J=8,6Hz), 7,92 (4H, amplio).

[0021]

Ejemplo 1

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina α)

A 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo (62,0 g) se añadió una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio (393 ml) y se calentó la mezcla a 40°C de temperatura interna con agitación para disolverla. Se añadió por goteo una solución acuosa de 4 moles/L de ácido fosfórico (115 ml) a la solución a 40-46°C de temperatura interna. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se recogieron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con agua para obtener cristales blancos. Se calentaron los cristales resultantes suspendidos en un solvente mixto (200 ml) de agua y metanol (1/8) a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogieron los cristales por filtración y se secaron a 40-50°C durante 3 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina α) (50,0 g).

[0022]

Punto de fusión: 235,1°C (descomposición)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ ppm:
0,91 (3H, d, J=6,6Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 4,25-4,40 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,65-6,80 (4H, m), 6,91 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6Hz), 9,40 (1H, amplio).
Rotación específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -10,0° (c=1,00, 1 mol/L de ácido clorhídrico).

[0023]

En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

[0024]

[Fig. 1]

[0025]

Ejemplo Comparativo 1

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina γ)

Se disolvió ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]-acético (forma cristalina α) (1,4 g) en un solvente mixto de una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (20 ml) y agua (125 ml) y se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 ml) a la solución enfriando con hielo y con agitación. Después de agitar durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo, se recogieron los cristales resultantes por filtración, se lavaron con agua y se secaron a 50°C durante 3 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina γ) (0,78 g).

[0026]

Punto de fusión: 189,8°C (descomposición).

[0027]

[Fig. 2]

[0028]

En la Figura 2 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina γ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

[0029]

Ejemplo Comparativo 2

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina δ)

Se disolvió ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina α) (2,0 g) en un solvente mixto de metanol (30 ml) y agua (70 ml) con calentamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtraron los materiales insolubles resultantes y se concentró el filtrado a presión reducida. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se recogieron los cristales resultantes por filtración y se secaron a 40°C durante 18 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina δ) (1,8 g).

[0030]

Punto de fusión: 236,3°C (descomposición).

[0031]

En la Figura 3 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina δ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

[0032]

[Fig. 3]

[0033]

Ejemplo de Ensayo 1

Efecto estimulante de los β_2-adrenoceptores

Se aislaron los úteros de ratas SD gestantes (día 21 de la gestación) y se hicieron preparaciones longitudinales de aproximadamente 15 mm de largo y aproximadamente 5 mm de ancho, libres de la placa basal. Se llevó a cabo el experimento según el método de Magnus. Se expuso a las preparaciones, con una tensión de 1 g, a la solución de Locke-Ringer mantenida a 37°C y se gasificó con una mezcla de un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbono. Se midieron isométricamente las contracciones espontáneas del miometrio con un transductor de fuerza-desplazamiento y se registraron por medio de un rectigrama. Se añadió acumulativamente ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético al baño Magnus cada 5 minutos. Se evaluó la eficacia del fármaco comparando la suma de las contracciones uterinas durante los 5 minutos posteriores a la adición del fármaco con la correspondiente a los 5 minutos anteriores a la adición del fármaco, que fue expresada como el 100%. La concentración inhibitoria del fármaco del 50% (es decir, el valor de la CE_{50}) de este compuesto era $3,1 \times 10^{-8}$ M.

[0034]

Ejemplo de Ensayo 2

Efecto estimulante de los β_3-adrenoceptores.

Se aislaron los uréteres de hurones machos (1.100-1.400 g de peso corporal) y se hicieron preparaciones longitudinales de aproximadamente 20 mm de longitud, libres del tejido conectivo. Se llevó a cabo el experimento según el método de Magnus. Se expuso a las preparaciones, con una tensión de 0,5 g, a la solución de Krebs-Henseleit mantenida a 37°C y se gasificó con una mezcla de un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbo-

no. Las contracciones espontáneas de los uréteres fueron isométricamente medidas con un transductor de fuerza-desplazamiento y registradas por medio de un rectigrama. Se añadió acumulativamente ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético al baño Magnus cada 3 minutos. Se evaluó la eficacia del fármaco comparando la suma de las contracciones de los uréteres durante los 3 minutos siguientes a la adición del fármaco con la correspondiente a las producidas durante los 3 minutos anteriores a la adición del fármaco, la cual fue expresada como el 100%. La concentración inhibitoria del fármaco del 50% (es decir, el valor de la CE_{50}) de este compuesto era $1,4 \times 10^{-8}$ M.

[Breve descripción de los dibujos]

[Fig. 1]

Esta figura es un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenoxi]acético de la presente invención usando un monocromador. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

[Fig. 2]

Esta figura es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un polimorfo cristalino (forma cristalina γ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético usando un monocromador. El eje de ordenas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

[Fig. 3]

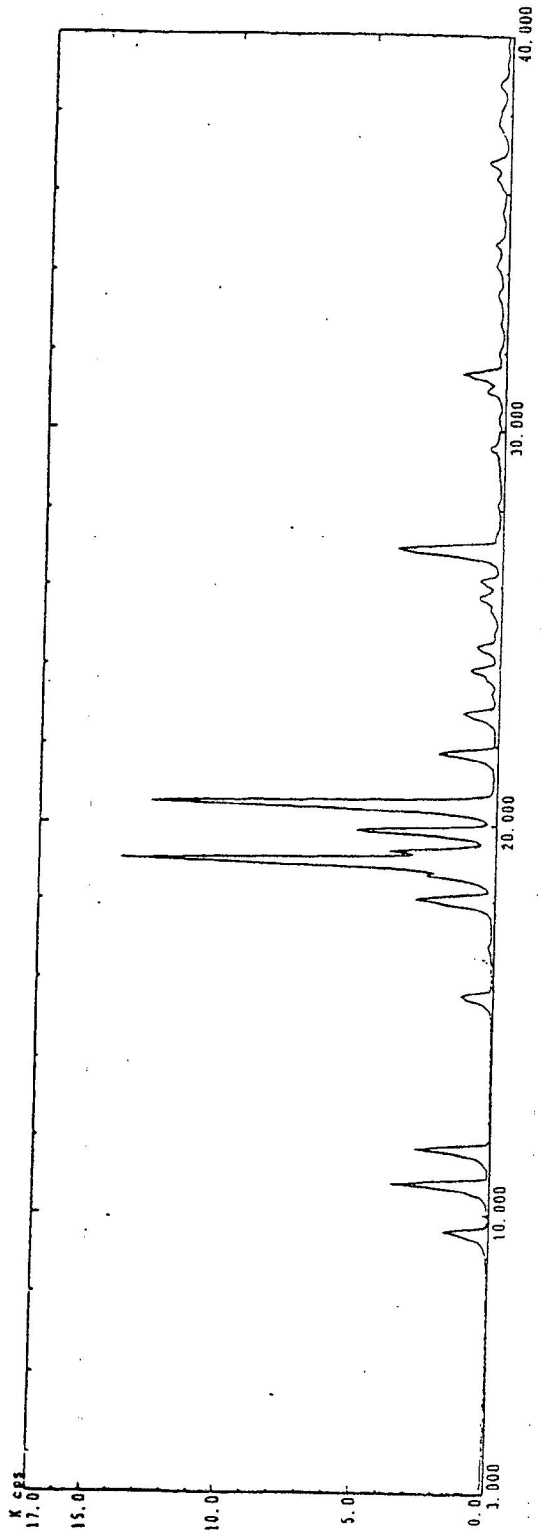
Esta figura es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un polimorfo cristalino (forma cristalina δ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético usando un

87 tv

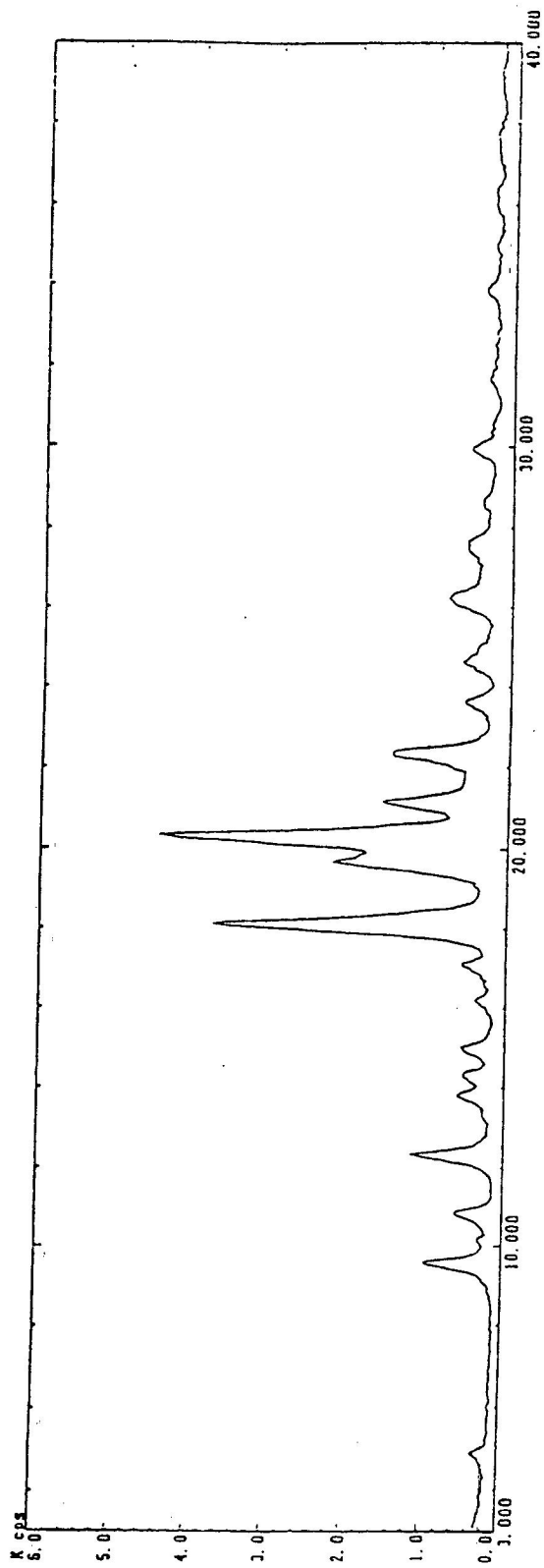
monocromador. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

[Nombre del documento] DIBUJO

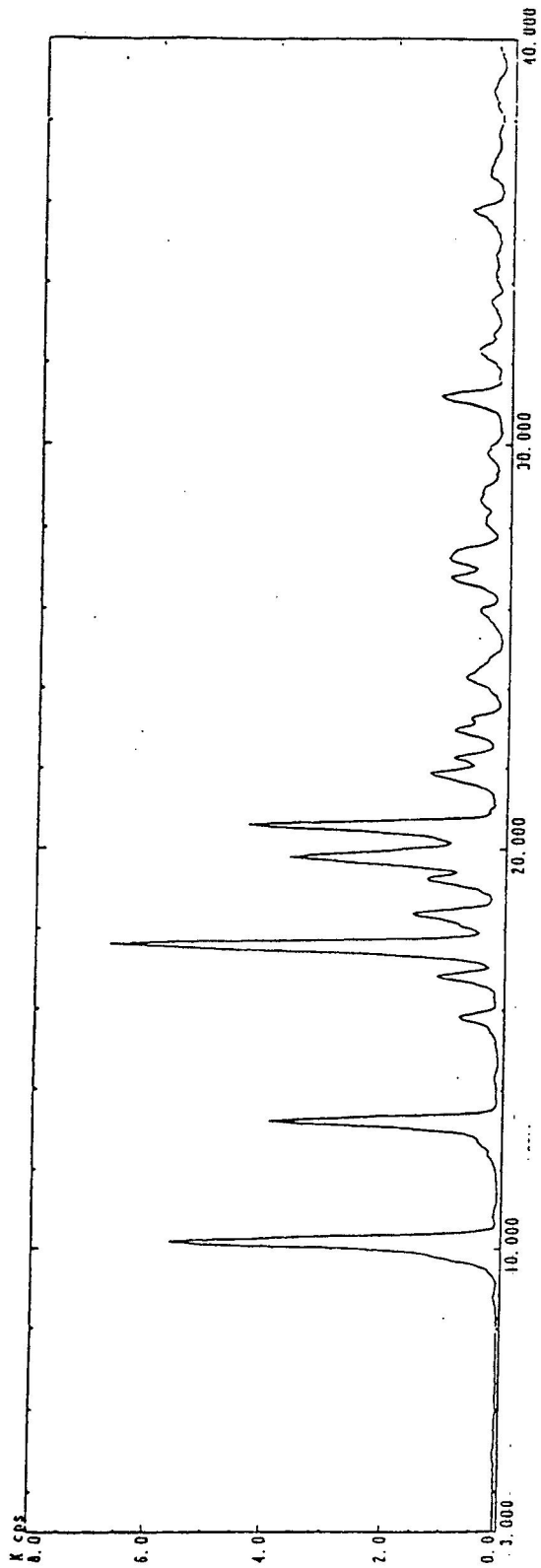
[FIG. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Nombre del documento] RESUMEN

[Resumen]

[Objeto]

Proporcionar un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético que tiene potentes efectos estimulantes de los β_2- y β_3-adrenoceptores y que es útil como agente para aliviar el dolor y para promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis.

[Medios de solución]

Un polimorfo cristalino que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0{,}1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X del polvo. El polimorfo cristalino puede ser preparado hidrolizando 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo con hidróxido de sodio, añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico a 40°C y más, añadiendo un solvente mixto de agua y metanol o metanol al ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético resultante y agitando la suspensión a 40°C hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos a varias horas.

[Figura seleccionada] Figura 1

92

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: 2θ ± 0,1°) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X del polvo.

99

HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS
Carrera 7 No. 74-64 Oficina 506
Teléfonos 3 13 24 08 - 313 24 10 - 313 24 23 - 313 17 59
Fax: (571) 313 16 47 - 313 23 67
Email: rubiolaw@openway.com.co
Apartado Aéreo 21848
Santafé de Bogotá, D.C. Colombia.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref Expediente No. ***00-002898***
Patente de Invención. ***POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO***
Titular: ***KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD***

DESTINO: 09

Humberto RUBIO CAMACHO*, mayor de edad, vecino de Santafé de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, en carácter de apoderado de la Sociedad* ***KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.****, me permito anexar:*

1.- *Copia de la solicitud No. Hei.11-13639 del 21 de Enero de 1999, expedida por la Oficina de Patentes y Marcas de* ***JAPON****, con su debida traducción al Ingles y al Español, con la cual se basa la prioridad reivindicada, todo de conformidad con el Artículo 4 del Convenio de Paris y concepto del 5 de Enero de 1999, de la Superintendencia de Industria y Comercio.*

Agradezco la atención que se dignen prestar al presente.

Atentamente,

Original Signed By
Humberto Rubio

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura
COD. 4134

844-08/PI