



00 91382

DE
DE
JN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00091382 05000000

Folios: 27

Fecha (M3): 2000-11-29 17:11:50

Tecate : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB , una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia.

Ciudad

Södertälje

Teléfono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) María Boije y Martin Bohlin.

Identificación

Dirección

AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal, Suecia y AstraZeneca R&D Södertälje S-151 85 Södertälje, Suecia.

Ciudad

Mölndal

Teléfono 46 8 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMA CRISTALINA"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País SE

(32) Fecha 03-12-99

(31) No. Solicitud 9904417-4

SE

17-04-00

0001422-5

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

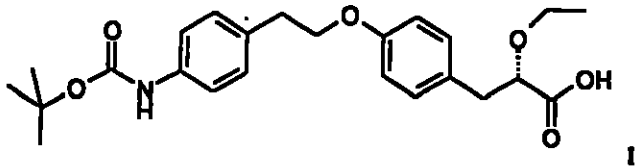
3 - JUN. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/195 // 31/075

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con formas cristalinas del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-*terc*-butoxycarbonilamino)fenil] etoxi} fenil} - (S)- 2- etoxi propanólico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier solvato del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de la

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad: | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

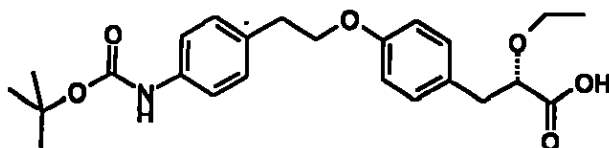
NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con formas cristalinas del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil} - (S)- 2- etoxi propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier solvato del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de la forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en una o más enfermedades metabólicas. La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como ingrediente activo, así como también con los procesos para la fabricación de la forma cristalina del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Certif

El documento es una representación fiel de la invención y de la información que se presenta en el mismo.

Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad:

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 00091302 00000300

Folios: 27

Fecha (REC): 2000-11-29 17:11:50

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE EJEMPLOS CREATIVOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,299

FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3037345	6,156,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

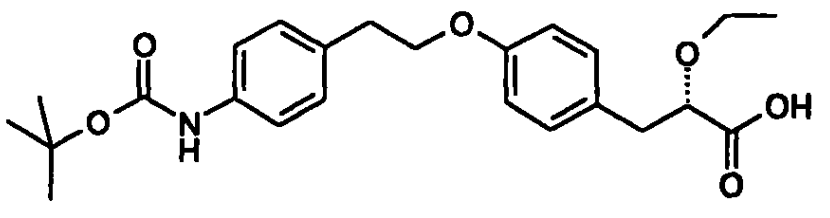
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

FORMA CRISTALINA

RESUMEN: OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

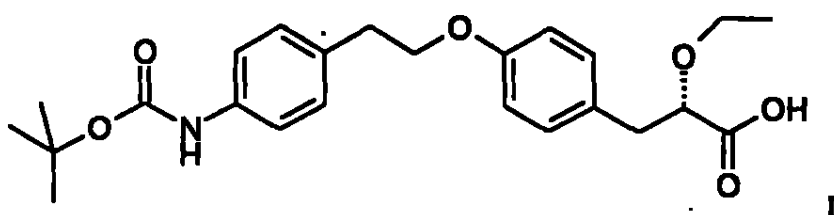
La presente invención se relaciona con formas cristalinas del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil} - (S)- 2- etoxi propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier solvato del mismo. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de la forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso en una o más enfermedades metabólicas. La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como ingrediente activo, así como también con los procesos para la fabricación de la forma cristalina del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Forma Cristalina

La presente invención se relaciona con formas cristalinas del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil} - (S)- 2- etoxi propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier solvato de los mismos. La invención también se relaciona con métodos para el tratamiento de una o más enfermedades metabólicas, particularmente aquellas asociadas con Síndrome de Resistencia a la Insulina, y con el uso de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el uso terapéutico en una o más de dichas enfermedades metabólicas. La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como ingrediente activo, así como con los procesos para la manufactura de una forma cristalina del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

En la formulación de composiciones de medicamentos, es importante que la sustancia de medicamento esté en una forma que pueda ser convenientemente manipulada y procesada. Esto es importante, no solo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de la subsecuente fabricación de formulaciones farmacéuticas que contengan el compuesto activo.

La estabilidad química, la estabilidad del estado sólido, y la vida en anaquel de los ingredientes activos también son factores muy importantes. La sustancia del medicamento y las composiciones que la contengan, deben ser capaces de ser efectivamente almacenados en periodos apreciables de tiempo, sin exhibir un cambio significativo en las características físico químicas del compuesto activo (p.e. su composición química, la densidad, la higroscopicidad y solubilidad).

Además, también es importante la capacidad de suministrar un medicamento en una forma que sea tan químicamente pura como sea posible.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas significativos en este aspecto. Por ejemplo, dichos materiales son normalmente más difíciles de manipular y de formular comparado con las formas cristalinas, suministran una solubilidad no confiable y a menudo son inestables y químicamente impuros.

Una persona hábil apreciará que, si un medicamento se obtiene rápidamente en una forma cristalina estable, los problemas anteriores pueden ser solucionados.

Por consiguiente, en la fabricación de composiciones de medicamentos comercialmente viables y farmacéuticamente

aceptables, es deseable, siempre que sea posible, suministrar el medicamento en una forma substancialmente cristalina y estable.

Se debe anotar, sin embargo, que esta meta no siempre se puede lograr. De hecho, normalmente, no es posible predecir, a partir de la estructura molecular sola, cual será el comportamiento de cristalización de un compuesto y esto, normalmente, solo puede ser determinado empíricamente.

El compuesto anterior tiene fines en uso terapéutico en el Síndrome de Resistencia a la Insulina (IRS), el cual se refiere a un grupo de manifestaciones incluyendo resistencia a la insulina acompañada de hiperinsulinemia, posible diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles de lipoproteína fuera de rango caracterizados por concentraciones elevadas de VLDL (lipoproteínas de baja densidad) y reducidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fibrinólisis reducida.

Recientes investigaciones epidemiológicas han documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, sufriendo notablemente de infarto al miocardio y embolias. En la aterosclerosis de diabetes mellitus tipo 2 las condiciones relacionadas ocasionan hasta el 80% de todas las muertes.

En la medicina clínica hay alerta sobre la necesidad de aumentar la sensibilidad de la insulina en el IRS y por consiguiente corregir la dislipidemia la cual se considera que ocasiona el progreso acelerado de la aterosclerosis. Sin embargo, actualmente esta no es una enfermedad universalmente bien definida.

La presente invención se relaciona con una forma cristalina sólida del compuesto de la fórmula I. Pueden surgir ventajas significativas cuando el compuesto de la fórmula I puede ser aislado en una forma cristalina, por ejemplo, en la fabricación del compuesto a los niveles de pureza y uniformidad requeridos para la aprobación regulatoria y para facilidad y uniformidad de la formulación. Es por tanto altamente deseable encontrar una forma cristalina novedosa del compuesto.

Presentamos como una característica de la invención, una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, o un solvato del mismo. En un aspecto alternativo de la invención, presentamos una forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o un solvato del mismo.

Hemos aislado el compuesto de la fórmula I como un sólido cristalino que existe en una forma que es substancialmente o esencialmente libre de solvente (aquí referido como la "forma anhidra"). Alternativamente, se puede producir una forma solvatada, por ejemplo, una forma hidratada. En una alternativa posterior, hemos aislado también una forma cristalina de la sal de sodio del compuesto de la fórmula I.

Por el uso del término "solvatado" incluimos el término hidratado.

Una forma cristalina del compuesto de la fórmula I puede ser definido por referencia a su punto de fusión, al patrón de difracción de polvo de rayos X y a los datos de Rayos X del cristal solo.

El punto de fusión de una forma cristalina del compuesto de la fórmula I generalmente depende del nivel de pureza y puede ser determinado por procedimientos convencionales bien conocidos en el arte, por ejemplo, por calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Normalmente, la forma cristalina del compuesto de fórmula I tiene un punto de fusión dentro del rango 102-112° C, por ejemplo aproximadamente 105-109° C, cuando está substancial o básicamente en la forma anhidra.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula I, cuando está substancial o básicamente en la forma anhidra, tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene máximos específicos de alta intensidad en 9.3, 5.5, 4.83, 4.67, 4.22, 3.82, y 3.62 Å. Máximos específicos adicionales de intensidad relativamente baja a los primeros máximos son 14.4, 6.0, 5.7, 4.99, 4.53, 4.46, 4.33, 4.28, 3.99, 3.70, 3.54, 3.47, 3.07, y 2.59 Å.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula I puede ser obtenido a partir de una forma no cristalina del compuesto de la fórmula I, mediante cristalización de un solvente adecuado (incluyendo solventes orgánicos, soluciones acuosas y mezclas de los mismos), tales como isooctano, butilacetato y tolueno o una mezcla de solventes tal como una mezcla de etanol y agua. Para iniciar la cristalización, puede ser necesario sembrar con un compuesto cristalino de la fórmula I. La cristalización del compuesto a partir de un sistema solvente apropiado puede lograrse obteniendo una supersaturación, por ejemplo, por enfriamiento, por evaporación del solvente y/o por adición de un anti solvente (un solvente en el cual el compuesto de la fórmula I es pobremente soluble, ejemplos de anti solventes adecuados incluyen heptano e isooctano). Las temperaturas y los tiempos de cristalización variarán dependiendo de la concentración del compuesto de fórmula I en la solución, el sistema solvente usado y el método adoptado de cristalización.

Las formas cristalinas del compuesto de la fórmula I pueden ser aisladas usando técnicas bien conocidas por aquellos hábiles en el arte, por ejemplo, por decantado, filtrado o centrifugado. De manera

similar, la forma cristalina puede ser secada de acuerdo a procedimientos bien conocidos.

Se puede(n) realizar un paso(s) adicional(es) de recrystalización usando el mismo o diferentes sistemas solventes para reducir impurezas adicionales, tales como material amorfo, impurezas químicas o para convertir la forma cristalina en una forma solvatada/hidratada o en una forma anhidra.

Preferiblemente el compuesto de la fórmula I se recrystaliza directamente da partir de la solución de reacción o puede recrystalizarse a partir de una solución subsecuente.

Una característica adicional de la invención es un proceso para la producción de una forma cristalina del compuesto de la fórmula I que comprende la cristalización del compuesto de la fórmula I.

Por el uso del término "substantialmente o básicamente en la forma anhidra", no excluimos la presencia de algún solvente, incluyendo agua, dentro de la estructura de marco del cristal. El solvente, incluyendo agua, también puede estar presente fuera de la estructura de marco del cristal.

Una característica de la invención es una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, para el uso en terapia médica.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se suministra una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, o el uso de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como

se describe arriba, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo una tableta, cápsula o en una solución acuosa u oleosa, suspensión o emulsión; para uso tópico, por ejemplo una crema, ungüento, gel o una solución acuosa u oleosa o suspensión, para uso nasal, por ejemplo un aspirador, atomizador nasal o gotas nasales; para uso vaginal o rectal, por ejemplo un supositorio; para administración por inhalación, por ejemplo, un polvo finamente dividido tal como un polvo seco, una forma microcristalina o un atomizador aerosol líquido, para uso sub lingual o bucal, por ejemplo, una tableta o una cápsula; o para uso parenteral (incluyendo intravenoso, subcutáneo, intramuscular, intravascular o infusión), por ejemplo una solución o suspensión estéril acuosa u oleosa. En general, las composiciones anteriores pueden ser preparadas de una manera convencional usando excipientes convencionales.

La cantidad de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe arriba, que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del anfitrión tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.001 mg a 50 mg del agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipiente(s) que pueden variar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 99.9999 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación en general contendrán aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 50 mg de un ingrediente activo.

La invención también incluye el uso de un compuesto cristalino de la invención, como se describe arriba, en la producción de un medicamento para el uso en:

- (i) tratamiento de dislipidemia,
- (ii) tratamiento de diabetes mellitus tipo II;
- (iii) tratamiento de hiperglicemia;
- (iv) tratamiento de hiperinsulinemia;
- (v) tratamiento de hiperlipidemia;
- (vi) tratamiento de hipertensión arterial; y/o
- (viii) tratamiento de obesidad abdominal.

La invención también incluye un método para producir un efecto como se define anteriormente o para tratar una enfermedad o desorden como se define anteriormente que comprenda la administración a un animal de sangre caliente, preferiblemente humanos, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, como se describe anteriormente.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de forma cristalina de un compuesto de la invención, variará naturalmente de acuerdo a la naturaleza y severidad de la condición médica, la edad y sexo del animal o paciente que está siendo tratado y la ruta de administración, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

Una forma cristalina del compuesto de la fórmula I puede ser administrada como terapia única o puede ser administrada en conjunto con otros agentes farmacológicamente activos tales como un agente anti diabético, anti hipertensivo, diurético o anti hiperlipidémico.

Las formas cristalinas preparadas de acuerdo con el(los) Ejemplo(s) abajo mostraron esencialmente los mismos patrones de

difracción de polvo de Rayos X y/o termogramas DSC. Fue claro que cuando se comparan los patrones/termogramas relevantes (permitiendo error experimental) se había formado la misma forma cristalina. Las temperaturas de inicio del DSC pueden variar entre el rango de $\pm 5^\circ \text{C}$ (por ejemplo $\pm 2^\circ \text{C}$), y los valores de la distancia del patrón de difracción de Rayos X pueden variar entre el rango ± 5 en el último puesto decimal.

Síntesis de Ácido 3-[4-[2-(4- *terc*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil]-(S)-2-etoxi propanóico.

a) ester *terc*-butil de ácido 4-(2-Hidroxietil)fenilcarbámico

Se cargó 2-(4-aminofenil)etanol (500 g, 3.65 mol) a THF (4000 ml). La mezcla se enfrió a 0°C . Di- *terc*-butil dicarbonato (796 g, 3.65 mol), se disolvió en THF (1000 ml). La solución THF de di- *terc*-butil dicarbonato luego se cargó al 2-(4-aminofenil)etanol en THF a 0°C por 100 minutos. La mezcla se calentó a 20°C por 3 horas y luego se agitó por 13 horas a 20°C . Di- *terc*-butil dicarbonato adicional (41 g, 0.05 eq) se cargó luego por porciones por 4 horas para completar la reacción. El THF luego se evaporó. El residuo (1450 g) se vació sobre heptano bajo agitación. La mezcla que se formó, se filtró y los cristales se lavaron con heptano (1000 ml). Los cristales se secaron bajo presión reducida a 35°C produciendo 822 gramos de ester *terc*-butil de ácido 4-(2-hidroxietil)fenilcarbámico.

b) 2-[4- *terc*-Butoxicarbonilaminofenil]etil-(4-metilfenil) sulfonato

Ester *terc*-butil de ácido 4-(2-Hidroxietil)fenilcarbámico (822 g, 3.46 mol) se disolvió en cloruro de metileno (4800 ml). Piridina (548 g, 6.93 mol) se agregó en la solución fría a 13°C . Cloruro p-

Toluenosulfonil (991 g, 5.2 mol) se disolvió en cloruro de metileno (2400 ml). La solución que contenía cloruro p-toluenosulfonil se cargó por una hora a la solución de ester terc-butil de ácido 4-(2-hidroxietil)fenilcarbámico. La reacción se calentó a 20 °C por 2.5 horas. La reacción luego se mantuvo a 20-25 °C por 18 horas. la solución de cloruro de metileno luego se lavó con agua (2x4000 ml) y después se secó con MgSO₄ (130 g). La sal se filtró y el solvente se evaporó. El resto (2000 g) se vació sobre heptano (5000 ml). Los cristales que se formaron se filtraron y se lavaron con heptano (2000 ml), produciendo 1600 g (húmedo) (la muestra seca dio 1320 g). La sustancia húmeda luego se recristalizó.

Re-cristalización

2-[4-terc- butoxicarbonilaminofenil]etil-(4-metilfenil) sulfonato (húmedo, 3209 g) se disolvió en etanol (6000 ml) a 55 °C. Agua (600 ml) se cargó y la solución se enfrió a 48 °C donde se realizó la cristalización. La mezcla se mantuvo a 48 °C por 30 minutos y luego se enfrió a 3 °C por 3 horas. Los cristales se filtraron y se lavaron con etanol frío (2x500 ml). Los cristales se secaron bajo presión reducida a 35 °C por 25 horas, produciendo 2330 g de 2- [4-terc-butoxicarbonilaminofenil]etil-(4-metilfenil) sulfonato.

c) ester etil de ácido 3-[4-[2-(4- terc-Butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil]-(S)-2-etoxipropanóico

Ester etil de ácido (S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanóico (250 g, 1.05 mol, 1.0 eq) se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) (500 ml). Cuando se formó una solución homogénea, se agregó NaOH (s) esferas, malla 20-40 (48.2 g, 1.21 mol, 1.15 eq) seguido por adición de 500 ml de DMSO adicionales. 2-[4-terc- butoxicarbonilaminofenil]etil-

(4-metilfenil) sulfonato (431 g, 1.10 mol, 1.05 eq) se disolvió en DMSO (1000 ml). La solución de DMSO de 2-[4- *terc* -butoxicarbonil aminofenil] etil-(4-metilfenil) sulfonato se agregó luego por 10 minutos a 20-25 °C a la solución de ester etil de ácido (S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanóico. La mezcla de reacción luego se agitó por 1 hora. Para convertir totalmente ester etil de ácido (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanóico a ester etil de ácido 3-{4-[2-(4- *terc*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxipropanóico se agregó una cantidad adicional 2-[4- *terc* -butoxicarbonilaminofenil]etil-(4-metilfenil) sulfonato (20g, 0.05 mol, 0.05 eq) y NaOH (s) esferas, malla 20-40 (2.1 g, 0.05 mol, 0.05 eq). La mezcla de reacción se agitó por otras 3 horas. La capa luego se enfrió a 10°C.

d) ácido 3-{4-[2-(4- *terc* -Butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxipropanóico

Se agregó NaOH (ac) 1M (1.15 l, 1.15 mol, 1.10 eq) a una solución de ester etil de ácido 3- {4-[2-(4- *terc* -butoxicarbonil aminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxipropanóico por 30 minutos a 19-23 °C. La agitación se continuó por 1 hora, y luego se agregó H₂O (4000 ml). La capa de agua se lavó con metil *terc* -butileter (3x2000 ml). La capa de agua luego se acidificó a pH 3 con KHSO₄ (ac) 1M (1.6 l, 1.6 mol, 1.5 eq). La solución ácida de agua se extrajo luego con acetato de etilo (3x2000 ml). Las partes de acetato de etilo se juntaron y se lavaron con H₂O (4x2000 ml). La solución de acetato de etilo se secó con MgSO₄ (90 g). Las sales se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (3x100 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo de aceite (750 g) se disolvió en tolueno (1750 ml). La solución se sembró con cristales de ácido 3-{4-[2-(4- *terc* -butoxicarbonilamino fenil) etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico y la cristalización se continuó por 30 minutos. Luego se agregó isooctano (3500 ml). La mezcla se agitó por 15 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con tolueno:isooctano 1:2

(400 ml) seguido por agua (300 ml). El secado a 40°C a presión reducida produjo 382 g (0.89 mol) de ácido 3-{4-[2-(4- *terc* -butoxi carbonilaminofenil) etoxi]fenil}-(S)-2- etoxi propanóico como un polvo blanco.

Re-cristalización a partir de acetato de Butilo e Isooctano

Acido 3-{4-[2-(4- *terc* -Butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico (382 g, 0.89 mol, 1.0 eq) se disolvió en acetato de butilo (2100 ml) a 40°C. La solución se enfrió a -5°C y luego se sembró con cristales de ácido 3-{4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico. La cristalización comenzó inmediatamente. La mezcla se enfrió a -15°C por 1 hora. Luego se agregó isooctano (2000 ml) a la mezcla por 50 minutos. La mezcla se agitó por otros 10 minutos y luego se filtró. El sólido luego se lavó con acetato de butilo frío:isooctano (1000 ml). El sólido se secó usando presión reducida a 40°C produciendo 340 grams (0.79 mol) de cristales de ácido 3- {4-[2-(4- *terc* -butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico como un polvo blanco.

Re-cristalización a partir de Etanol y H₂O

Dos lotes de ácido 3-{4-[2-(4- *terc* -butoxicarbonil aminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico (680 g, 1.58 mol, 1.0 eq) se disolvieron en etanol (2100 ml) a 40°C. A la solución se agregó H₂O (1000 ml) por 20 minutos a 40°C. La solución se sembró con cristales de ácido 3-{4-[2-(4- *terc* -butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico (0.3 g). Se agregó H₂O (4100 ml) por 70 minutos. La mezcla luego se enfrió a 5°C por 100 minutos. La mezcla se agitó por otros 20 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con etanol frío: H₂O 2:5 (1500 ml). El sólido se secó usando presión reducida al 5°C, produciendo 667 grams (1.55

mol) ácido 3-{4-[2-(4-*terc*-butoxicarbonilaminofenil)etoxi]fenil}-(S)-2-etoxi propanóico como un sólido blanco.

Determinación del Punto de Fusión

Se realizó Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) usando un instrumento Mettler DSC820, de acuerdo con los métodos estándar, por ejemplo aquellos descritos en: Höhne, G. W. *et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

DSC de la forma anhidra mostró una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de ca 107 °C (ca 112 J/g). El análisis de termogravimetría se realizó usando un instrumento Mettler Toledo TGA850 y mostró un decrecimiento en la masa de ca 0.15% cuando el compuesto se funde, seguido por descomposición.

DSC de la forma anhidra de la sal de sodio mostró una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de ca 173°C (ca 54 J/g). El análisis de termogravimetría se realizó usando un instrumento Mettler Toledo TGA850 y mostró una disminución en la masa de ca 1% cuando el compuesto se funde, seguido por descomposición.

Determinación del Patrón de Difracción por Polvo de Rayos X

El Análisis de difracción por polvo de Rayos X (XRPD) se realizó sobre las muestras preparadas de acuerdo con los métodos estándar. Por ejemplo los descritos en: Giacovazzo, C. *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L 1996) *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John

Wiley e Hijos, New York; Bunn, (1948), *Chemical Crystallography* , Clarendon Press, London; o Klug P. y Alexander. L. E (1974), *X-Ray Diffraction Procedures*, John Wiley e Hijos, New York. Los análisis de Rayos X se realizaron usando un difractómetro Siemens D5000 y/o un difractómetro Philips X'Pert MPD.

Los cristales de la forma anhidra fueron analizados por XRPD y el resultado se tabuló abajo en al Tabla 1 (en donde RI representa la intensidad relativa) y se muestra en la Figura 1. El difractograma se midió con slits variables y sin estándar interno. Las intensidades se basaron en las intensidades observadas en una medición de slit variable sin substración antecedente. Las intensidades relativas son menos confiables, y en lugar de valores numéricos, se usaron las siguientes definiciones:

% Intensidad Relativa	Definición
25-100	Vs (muy fuerte)
10-25	S (fuerte)
3-10	M (medio)
1-3%	W (débil)

Algunos picos débiles o muy débiles que se encontraron en el difractograma han sido omitidos de la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de Difracción por Polvo de Rayos X para la forma cristalina anhidra del compuesto de la fórmula I, mostrado en la Figura 1

Valor d/Å	Ri	Valor d/Å	Ri
14.4	s	3.42	m
9.7	m	3.36	m
9.3	vs	3.31	m
8.6	m	3.11	m
7.2	m	3.07	s
7.1	m	3.03	m
6.0	s	3.00	m
5.7	s	2.95	m
5.5	vs	2.90	m
5.2	m	2.84	m
4.99	s	2.79	m
4.89	vs	2.77	m
4.83	vs	2.59	s
4.67	vs	2.46	m
4.53	s	2.43	m
4.46	s	2.34	m
4.33	s	2.31	m
4.28	s	2.28	m
4.22	vs	2.24	m
4.05	m	2.20	m
3.99	s	2.17	m
3.90	m	2.11	m
3.82	vs	2.08	m
3.70	s	2.00	m
3.62	vs	1.96	m
3.54	s	1.91	m
3.47	s		

Deberá entenderse que los valores-d de los patrones de difracción de polvo de Rayos X pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y que los valores registrados no deben ser tomados

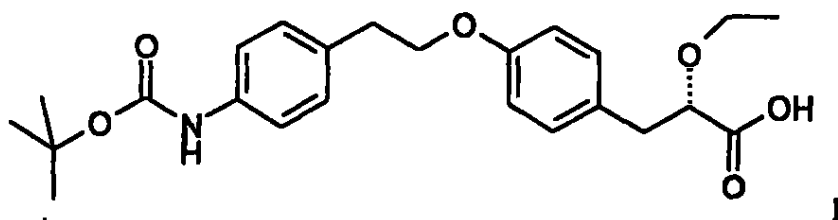
como absolutos. Es razonable asumir que la forma cristalina de un compuesto de la fórmula I es el que se describe aquí si los valores-d están dentro de ± 5 en el último puesto decimal, especialmente si está dentro de ± 2 en el último puesto decimal.

Determinación de la Estructura de Cristales Solos

La unidad celular y la estructura de cristales de la forma anhidra se determinaron a partir de los datos de cristales solos por Rayos X. La unidad celular fue ortorómbica, con el grupo espacial $P2_12_12_1$, $Z = 4$ y las dimensiones $a = 5.341$, $b = 18.757$, $c = 23.062 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ y $V = 2310.4 \text{ \AA}^3$.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil} -(S)- 2- etoxi propanóico, mostrado en la fórmula I (abajo),



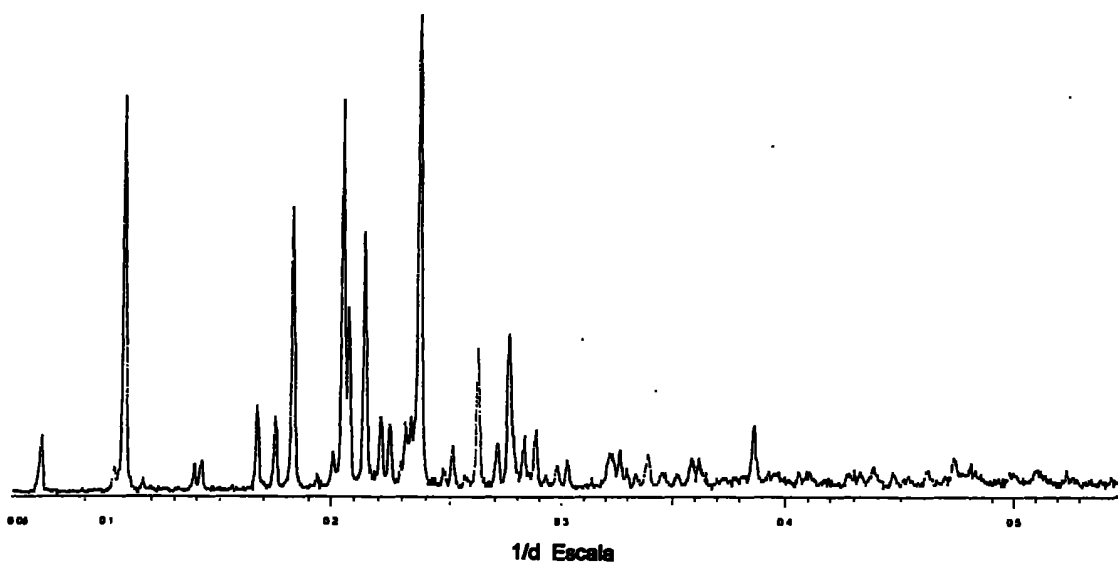
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de los mismos.

2. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que es substancialmente o esencialmente libre de solvente.
3. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 2 caracterizada porque tiene un punto de fusión entre 102 y 112° C.
4. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 2 caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene máximos específicos de alta intensidad en 9.3, 5.5, 4.83, 4.67, 4.22, 3.82. y 3.62 Å.

- 5. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 4 caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que tienen máximos específicos adicionales de intensidad relativa menor a los primeros máximos en 14.4, 6.0, 5.7, 4.99, 4.53, 4.46, 4.33, 4.28, 3.99, 3.70, 3.54, 3.47, 3.07, y 2.59 Å**
- 6. Una forma cristalina de una sal de sodio del compuesto mostrado en la fórmula I arriba, caracterizada porque tiene un termograma DSC que muestra una endoterma con una temperatura de inicio entre 168-178 ° C.**
- 7. Una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento.**
- 8. Una formulación farmacéutica que comprende una forma cristalina del compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.**
- 9. Uso de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas a la enfermedad metabólica, incluyendo el síndrome de resistencia a la insulina.**

- 10. El uso de una sustancia como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de desórdenes metabólicos.**
- 11. Un método para el tratamiento o profilaxis de condiciones asociadas con sensibilidad reducida a la insulina, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a un paciente que tenga dicha sensibilidad reducida a la insulina.**
- 12. Un método para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y/o obesidad abdominal, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 de un paciente en necesidad de dicho tratamiento o profilaxis.**
- 13. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula I que comprende la cristalización de un compuesto de la fórmula I.**

Fig. 1.



1.2

Folios 26 y 27
tarjetas
62

NO PUBLICAR

ANTES DE

3 JUN. 2001



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 2000-91382

(51) INT. CL.: A61K 31/195, 31/095

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 29-11-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9904417-4 y
0001422-5

(72) INVENTOR/ES: Marla Boije y Martin Bohlin.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 03-12-99 y
17-04-00

(33) PAÍS: SE y SE

(74) REPRESENTANTE
LEGAL:

JOSE ANTONIO LLOREDA

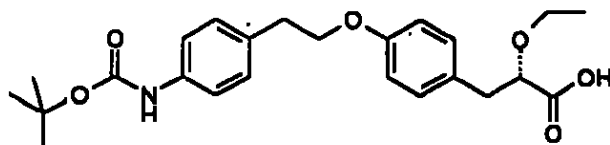
(54) TÍTULO:

"FORMA CRISTALINA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una forma cristalina del compuesto ácido 3-{4-[2-(4-*tert*-butoxicarbonilaminofenil) etoxi] fenil} -(S)- 2- etoxi propanóico, mostrado en la fórmula 1 (abajo),



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de los mismos.

26 28



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00091382 00000000 Folios: 27
Fecha (CSD): 2000-11-29 17:11:58
Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (5)
- Reivindicaciones (2)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Consultador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia