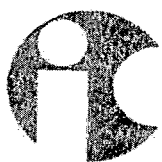


27



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-935

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO NUEVOS CRISTALES Y PROCESOS PARA ELABORAR
5-([2-AMINO-3-(4-CARBAMOIL-2,6-DIMETILFENIL)-PROPIONIL]-[1-(4-
FENIL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETIL]-AMINO}-METIL)-2-ÁCIDO
METOXIBENZOICO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/64

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

En 00-01-2010



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/069318**

Fecha **07 de junio de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/009480 A3**

Fecha **15 de enero de 2009**

6

TÍTULO (54) NUEVOS CRISTALES Y PROCESOS PARA ELABORAR 5-([2-AMINO-3-(4-CARBAMOIL-2,6-DIMETILFENIL)-PROPIONIL]-[1-(4-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETIL]-AMINO)-METIL-2-ÁCIDO METOXIBENZOICO.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 233/64

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

09 de junio de 2007

(31) Número de Solicitud

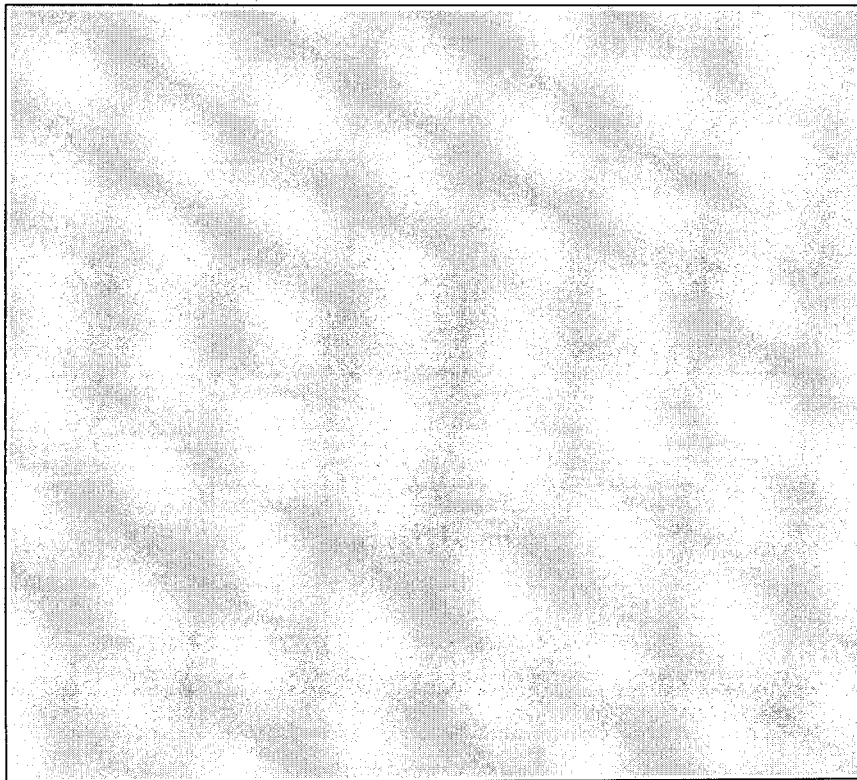
60/948,584

9 Comprobante de pago No. **09-97,897 // 09-97,902 // 09-97,905 // 09-97,940**

Fecha **29/12/09 // 29/12/09 // 29/12/09 // 29/12/09**

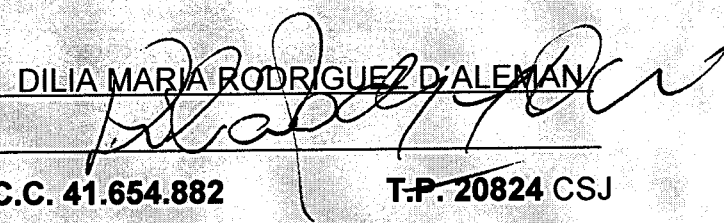
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,897
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000935- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 14:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEST Y CG. COLGMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17596110	29/12/2009	8.500.000,00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL :	\$ 643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2440

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 77,902
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000935- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 14:46:33 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO, COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17596110	29/12/2009	8,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	148,000.00
		TOTAL :	148,000.00

SON: CIENTO CUARENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 -- 97.905
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000935- -00000-0000

Fecha: 2010-01-06 14:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

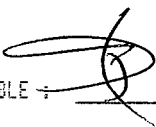
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17596110	29/12/2009	8,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	148,000.00
		TOTAL :	\$ 148,000.00

SON: CIENTO CUARENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97,940
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-000935-00000-0000

Fecha: 2010-01-06 14:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17596110	29/12/2009	8,500,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE .

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

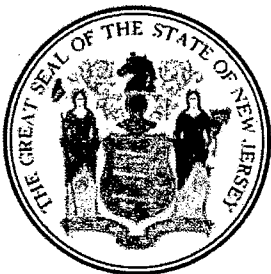
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

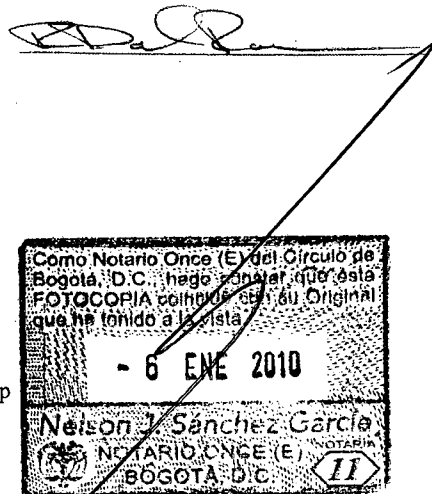
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Granted and signed at NEW BRUNSWICK

on this 27TH day of MAY

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

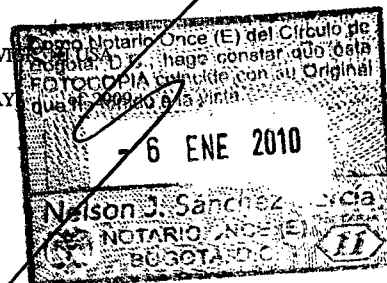
legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó de su puño

y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

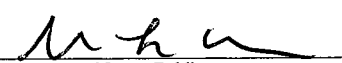
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY

of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

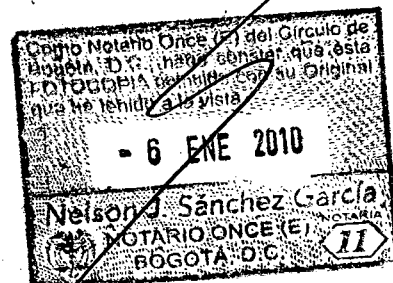
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

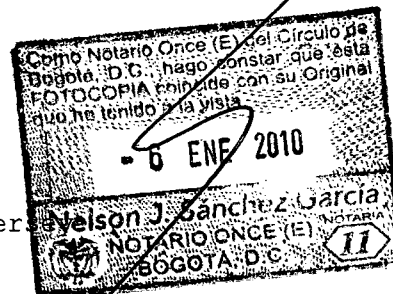
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

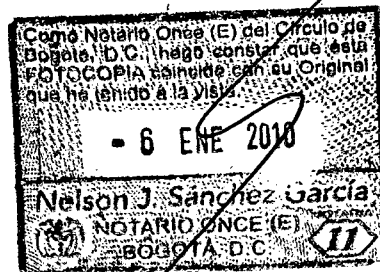
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Mendibara
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



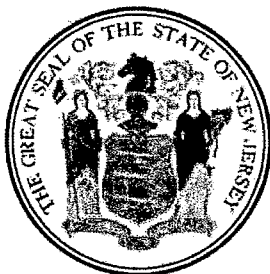
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

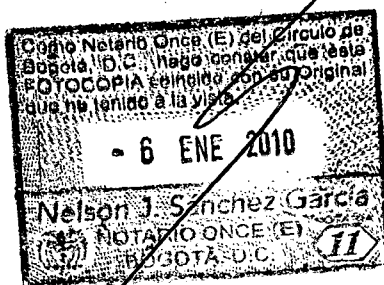
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Nelson J. Sanchez Garcia".



CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.

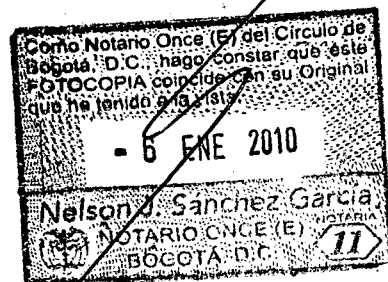


Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla
This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

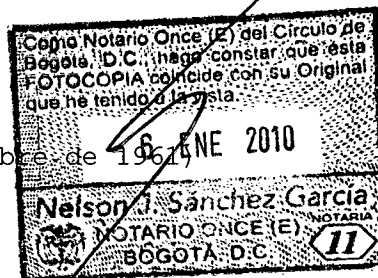
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 13 de julio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A368604
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

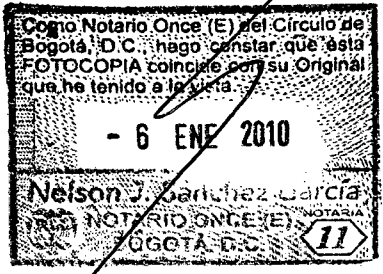
Monrober
JIMENA ESCOBAR
Traductor

FOOT COPY
RECEIVED
DE TEXT
018434
JIMENA ESCOBAR
CALLE 100-6 A 10-27
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -6 A 10-27

DATE RECEIVED
BOGOTÁ D.C.



ANEXOS

INVENTORES

1.)

ANZALONE, Luigi

(1096 Airport Road, West Chester, Pennsylvania 19380, Estados Unidos de América);

2.)

VILLANI, Frank J.

(2 Pinewood Lane, Perkasio, Pennsylvania 18944, Estados Unidos de América);

3.)

TELEHA, Christopher Allan

(542 Dreshertown Road, Fort Washington, Pennsylvania 19034, Estados Unidos de América);

4.)

FEIBUSH, Penina

(1453 Schirra Drive, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);

5.)

FEGELY, Barry

(2271 Esten Road, Quakertown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a nuevos cristales de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico y los métodos para elaborar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico.

NUEVOS CRISTALES Y PROCESOS PARA ELABORAR 5-([2-AMINO-3-(4-CARBAMOIL-2,6-DIMETILFENIL)-PROPIONIL]-[1-(4-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETIL]-AMINO)-METIL)-2-ÁCIDO METOXIBENZOICO

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos cristales de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico y los métodos para elaborar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Administrar un IFA (ingrediente farmacéutico activo) a un paciente requiere más que simplemente identificar una molécula y su uso. Un IFA debe formularse para ser administrado a un paciente y esta formulación (además de la actividad del IFA) es evaluada por agencias normativas, tales como la US Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) y la European Medicines Agency (EMA, Agencia Europea de Medicinas). La FDA evalúa la formulación sobre, entre otras propiedades, propiedades de administración, estabilidad, consistencia y controles de fabricación. Un factor importante para determinar las propiedades de una formulación particular es la forma del IFA. Se conoce que los IFA existen como formas

amorphas, formas cristalinas, polimorfos, hidratos y solvatos. Las formas de cada IFA son diferentes. Mientras que puede conocerse que un IFA existe como un polimorfo o un solvato, se puede conocer que otro IFA sólo existe en una forma amorfa. Esta diversidad de formas es importante porque cada polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa diferente
5 puede tener propiedades diferentes, tales como estabilidad, solubilidad e higroscopicidad.

Algunas formas de IFA se pueden formular en una formulación que la FDA pueda aprobar, mientras que a otras formas no cuentan con las propiedades requeridas para cumplir con los altos estándares normativos de la FDA. Incluso si un IFA particular puede existir en más de una forma adecuada para una formulación, las
10 diferentes propiedades de una forma de IFA pueden afectar el proceso de fabricación, estabilidad de almacenamiento, vía de administración, biodisponibilidad y otras características importantes del producto. Por ejemplo, la capacidad para mejorar o modular la estabilidad o higroscopicidad puede disminuir los costos de fabricación al reducir la necesidad de cámaras de humedad controlada, o al reducir la necesidad de
15 empaquetar un IFA en un empaque resistente a la humedad. Además, estos cambios pueden aumentar la estabilidad de almacenamiento del producto, mejorando así las posibilidades de distribución del producto y afectando el costo. En otro ejemplo, una forma de un IFA puede tener mayor biodisponibilidad que otra forma. Elegir la forma de mayor biodisponibilidad permite administrar al paciente una menor dosis de fármaco.

20 Además, los cambios en el proceso para fabricar un IFA pueden producir menos pasos de procesamiento, mayor pureza y menor costo. Tales ventajas son importantes para la industria farmacéutica.

El 5-({[2-Amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-ácido metoxibenzoico es un modulador del receptor opioide (agonista del receptor μ y antagonista del receptor δ) y puede ser útil para el tratamiento del síndrome de intestino irritable, dolor u otros trastornos del receptor opioide.

5 El 5-({[2-Amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-ácido metoxibenzoico y los métodos para elaborar esta molécula se describen en la solicitud de los Estados Unidos núm. 2005/02033143. El Ejemplo 9 de la solicitud de los Estados Unidos núm. 2005/02033143 elabora la sal de clorhidrato de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-ácido metoxibenzoico. Los solicitantes descubrieron un proceso para elaborar el zwitterion de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-ácido metoxibenzoico y dos nuevos cristales de este zwitterion. En las manos de los solicitantes, estos nuevos cristales proporcionan mejores propiedades y se pueden purificar hasta un mayor grado de pureza. El nuevo proceso de los solicitantes produce condiciones de procesos de fabricación mejores y menos costosas que el procedimiento descrito en la solicitud de los Estados Unidos núm. 2005/02033143.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un cristal de Forma α y a uno de Forma β de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-ácido metoxibenzoico. La invención también proporciona los métodos para elaborar el zwitterion de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-

2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden estos nuevos cristales. Las composiciones y métodos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades que
5 incluyen, entre otras, el síndrome de intestino irritable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra mediciones de difracción de rayos X de polvo (PXRD, por sus siglas en inglés) de un cristal de Forma α representativo.

10 La Figura 2 ilustra una medición mediante un análisis térmico gravimétrico (TGA) de un cristal de Forma α representativo.

La Figura 3 ilustra una medición mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de un cristal de Forma α representativo.

La Figura 4 ilustra una medición mediante un análisis térmico gravimétrico
15 (TGA, por sus siglas en inglés) de un cristal de Forma β representativo.

La Figura 5 ilustra una medición mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de un cristal de Forma β representativo.

La Figura 6 es la estructura molecular del zwitterion 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-
20 ácido metoxibenzoico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un nuevo cristal de Forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico útil para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

5 En una primera modalidad, la presente invención comprende un cristal de Forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En un aspecto de esta invención, un cristal de Forma α se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,0, 14,3 y
10 14,7 grados 2-teta. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma α se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,2, 11,3, 14,0, 14,3 y 14,7 grados 2-teta. En aún otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma α se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a
15 aproximadamente 10,2, 11,3, 11,8, 14,0, 14,3, 14,7, 16,1 y 18,3 grados 2-teta. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma α se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestran en la Tabla 1. En otra modalidad, un cristal de Forma α se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente
20 similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma α se caracteriza por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al TGA de la Figura 2. En otro aspecto de esta invención, un

cristal de Forma α se caracteriza por una medición mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 3. En una modalidad de esta invención, un cristal de Forma α es sustancialmente puro.

En otra modalidad, la presente invención comprende un método para el tratamiento de un mamífero que padece de un trastorno del receptor opioide, tal como el síndrome de intestino irritable, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad efectiva de un cristal de Forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En otra modalidad, ese mamífero es un ser humano.

CUADRO 1

Posición [°2 θ]
8,0
9,4
10,2
11,3
11,8
14,0
14,3
14,7
15,7
16,1
16,7
17,1
18,1
18,3
18,7

19,1
20,1
21,5
22,5
22,7
23,7
24,4
25,0
25,7
26,9
27,8
28,7
29,8

La presente invención también está dirigida a un nuevo cristal de Forma β de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que puede ser útil para el tratamiento del

5 síndrome de intestino irritable, dolor u otros trastornos del receptor opiode.

En una primera modalidad, la presente invención comprende un cristal de Forma β de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En un aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que

10 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4 y 15,2 grados 2-teta. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4, 14,9, 15,2 y 22,1 grados 2-teta. En

aún otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, 22,1, 25,6, 27,4 y 30,4 grados 2-teta. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente, como se muestra en la Tabla 2. En otra modalidad, un cristal de Forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al TGA de la Figura 4. En otro aspecto de esta invención, un cristal de Forma β se caracteriza por una medición mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 5. En una modalidad de esta invención, un cristal de Forma β es sustancialmente puro.

En otra modalidad, la presente invención comprende un método para el tratamiento de un mamífero que padece de un trastorno del receptor opioide, tal como el síndrome de intestino irritable, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad efectiva de un cristal de Forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En otra modalidad, ese mamífero es un ser humano.

CUADRO 2

Posición [°2 θ]
8,1

11,0
11,6
12,4
13,1
14,9
15,2
15,5
15,8
16,8
17,1
17,9
18,7
19,0
19,9
20,4
20,8
21,2
21,6
22,1
22,6
23,3
23,5
24,3
24,9
25,6
26,0
26,7
27,0
27,4
27,5

28,0
28,5
29,8
30,4
31,8
38,6

Las formas de dosificación farmacéuticas de los cristales de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, pueden administrarse de varias formas que incluyen, pero no se limitan a, la administración por vía oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación por vía oral son formas de dosificación ilustrativas. Opcionalmente, la forma de dosificación por vía oral es una forma de dosificación sólida, tal como una tableta, un comprimido oblongo, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de almidón, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de gelatina elástica blanda. La presente invención también puede proporcionar formas de dosificación líquida, que incluyen los siguientes ejemplos no limitantes, una suspensión, una solución, un jarabe, o una emulsión. En otra modalidad, la presente invención incluye la preparación de un medicamento que comprende un cristal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. Un cristal de Forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico se puede administrar mediante medios de liberación controlada o retardada.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de un ingrediente activo en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la cual se administrará a los mamíferos. Sin embargo, las formas típicas de dosificación de la invención comprenden un cristal de Forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-ácido metoxibenzoico, en una cantidad de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 1,00 g, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500,0 mg, o de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 250,0 mg. Ejemplos no limitantes incluyen dosis de 0,2 mg, 0,50 mg, 0,75 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 5,0 mg, 7,0 mg, 10,0 mg, 25,0 mg, 50,0 mg, 100,0 mg, 250,0 mg y 500,0 mg. Las dosis, sin embargo, pueden ser variadas dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que va a ser tratada y el compuesto que se va a emplear. El uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica puede ser empleada.

Los cristales de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-ácido metoxibenzoico de la presente invención también pueden utilizarse para preparar formas de dosificación farmacéuticas, diferentes a las formas de dosificación por vía oral descritas anteriormente, tales como formas de dosificación tópicas, formas de dosificación parenterales, formas de dosificación transdérmicas y formas de dosificación a través de las mucosas. Por ejemplo, esas formas incluyen cremas, lociones, soluciones, suspensiones, emulsiones ungüentos, polvos, parches, supositorios, y lo similar.

Los cristales de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico de la presente invención se pueden caracterizar por los datos del TGA o DSC, o por uno, cualquiera de dos, cualquiera de tres, cualquiera de cuatro, cualquiera de cinco, cualquiera de seis, cualquiera de siete, cualquiera de ocho, cualquiera de nueve, o cualquiera de diez picos de ángulos 2-teta PXRD, o mediante cualquier combinación de datos adquiridos a partir de las técnicas analíticas descritas anteriormente que identifican claramente el cristal particular.

La presente invención también se orienta a un método para aislar y preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En una modalidad, un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico que comprende los pasos de: combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert-butoxycarbonylamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar una sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; y lavar tal sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico. En otra modalidad, la invención además comprende el paso de lavar tal zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-

metil)-2-ácido metoxibenzoico con agua. En un aspecto de la invención, la base inorgánica se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio. En otro aspecto de la invención, la base inorgánica es hidróxido de sodio. En aún otro aspecto de la invención, el ácido ionizable se selecciona de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fórmico y ácido fosfórico.

5 En otro aspecto de la invención, tal ácido ionizable es ácido clorhídrico.

En una modalidad, un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico comprende los pasos de: combinar ácido clorhídrico con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal de clorhidrato de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; lavar tal sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con hidróxido de sodio; y lavar tal zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con agua.

10

15

En otra modalidad, la invención comprende someter al zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, que resulta de un proceso de esta invención, a recristalización. En otra modalidad, tal recristalización se realiza a una humedad

20

relativa entre 0 - 40 %. En aún otra modalidad, tal recrystalización se realiza a una humedad relativa mayor que 60 %.

En una modalidad, la invención comprende el zwitterion cristalino de 5-
5- amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de esta
invención. En otra modalidad, el zwitterion cristalino elaborado mediante un proceso
de esta invención es un cristal de Forma α . En aún otra modalidad, el zwitterion
cristalino elaborado mediante un proceso de esta invención es un cristal de Forma β .

En una modalidad, un cristal de esta invención tiene una estabilidad
10 mejorada.

Si bien la invención se ha descrito con respecto a varias modalidades,
debe comprenderse que la presente invención puede abarcar también otras
modalidades diversas comprendidas dentro del espíritu y alcance de las
reivindicaciones adjuntas.

15 Los cristales de la presente invención se analizaron utilizando los
siguientes métodos.

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Ambos cristales se analizaron utilizando el Perkin-Elmer DSC-7 de ca.
20 25 °C a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO

El análisis se realizó utilizando un difractómetro Philips X'Pert Pro MPD. Cada muestra se cargó y analizó en un soporte de muestras de 16 mm. Utilizando el detector X-Celerator, cada muestra se escaneó de 3 a 50 °2 θ a un tamaño de paso de 0,0165 °2 θ y un tiempo por paso de 10,16 segundos. La velocidad de escaneo efectiva fue de 0,2067 °/s. Se utilizaron el voltaje del instrumento y los ajustes de corriente de 45 kV y 40 mA.

La intensidad relativa del pico en un difractograma no es necesariamente una limitación del patrón de DRXP ya que la intensidad del pico puede variar entre una muestra y otra, por ejemplo, debido a las impurezas cristalinas. Además, los ángulos de cada pico pueden variar en aproximadamente +/- 0,1 grados o en aproximadamente +/- 0,05. El patrón entero o la mayor parte de los picos del patrón también pueden variar en aproximadamente +/- 0,1 grados a aproximadamente +/- 0,2 grados debido a diferencias en la calibración, parámetros y otras variaciones entre instrumentos y entre operadores. Todos los picos de DRXP en las figuras, ejemplos y en cualquier otra parte de la presente se indican con un error de aproximadamente $\pm$ 0,2 grados 2-theta. A menos que se especifique de cualquier otra forma, todos los difractogramas se obtienen a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 24 grados C a aproximadamente 25 grados C).

ANÁLISIS TÉRMICO

Ambos cristales se analizaron utilizando el Perkin-Elmer TGA-7 de ca. 25 °C a 200 ó 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran la presente invención en
5 más detalle. Sin embargo, no es la intención limitar su alcance de ninguna manera.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Preparación del zwitterion de 5-([2-Amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-
10 propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico

Se cargó sin agitación un frasco de fondo redondeado, de tres cuellos, equipado con un agitador mecánico, un embudo para adiciones y un termopar. Se combinaron 34,2 g de 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico (ver el
15 Ejemplo 9 de la solicitud de los Estados Unidos núm. 2005/0203143), 340 ml de acetona y 17 ml de 204 mmolar de HCl concentrado en el frasco. Se comenzó la agitación y la suspensión acuosa resultante formó una solución transparente. Esta solución se calentó a 45 °C bajo agitación fuerte y se añejó a esta temperatura por un período de dos horas. Después de finalizado, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró
20 el sobrenadante por succión. Se enjuagaron el recipiente y el residuo con 20 ml de acetona y luego se eliminó como se indicó anteriormente. Se agregaron 170 ml de agua a la masa de reacción y se añejó bajo agitación hasta que se obtuvo una solución

homogénea. Luego, esta solución se agregó durante un período de 1/2 hora a una solución de 90 ml de 1N NaOH y agua. Se ajustó el pH a 6,5-7,0 de forma correspondiente. La suspensión acuosa resultante se añejó por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 10-15 °C, se añejó a esa temperatura por aproximadamente 1 hora y luego se filtró. El sólido se lavó con 10 ml de agua, se dejó secar al aire por un período de 4 a 5 horas, y luego se colocó en un horno de vacío a 50-55 °C hasta que el contenido de agua fue menor al 3 %.

EJEMPLO 2: Preparación del cristal de Forma α

El cristal de Forma α se puede elaborar almacenando el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico a 0-25 % de humedad relativa por 3 días. Los datos representativos de PXRD, TGA y DSC se muestran en las Figuras 1-3, respectivamente.

EJEMPLO 3: Preparación del cristal de Forma β

El cristal de Forma β se puede preparar almacenando el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico a una humedad relativa mayor que 60 % por 3 días. Los datos representativos de PXRD, TGA y DSC se muestran en las Figuras 1, 4 y 5 respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; el método comprende los pasos de:
 - 5 combinar un ácido ionizable fuerte con 5-([2-tert- butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar una sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; y
 - 10 lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.
2. El método de la reivindicación 1, que además comprende el paso de lavar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con agua.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque la base inorgánica es hidróxido de sodio.
4. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el ácido ionizable es ácido clorhídrico y caracterizado además porque la sal es la sal de clorhidrato de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.
- 20

5. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 1.

6. Un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico; el método comprende los pasos de:

combinar ácido clorhídrico con 5-([2-tert-butoxycarbonylamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal de clorhidrato de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-

dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico;

lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico con hidróxido de sodio para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico; y

lavar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico con agua.

7. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 1.

8. Un cristal de Forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethylphenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-ácido metoxibenzoico.

9. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,0, 14,3 y 14,7 grados 2-teta.
10. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está
5 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,2, 11,3, 14,0, 14,3 y 14,7 grados 2-teta.
11. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,2, 11,3, 11,8, 14,0, 14,3, 14,7,
10 16,1 y 18,3 grados 2-teta.
12. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Tabla 1.
13. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está
15 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similares a los picos de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1.
14. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al
20 TGA de la Figura 2.

15. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por una medición por calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 3.

16. Un método para el tratamiento de un mamífero que padece de síndrome de
5 intestino irritable, dolor u otro trastorno del receptor opioide; el método comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un cristal de Forma α de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

17. Un cristal de Forma β de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-
10 [1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico.

18. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4 y 15,2 grados 2-teta.

19. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está
15 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4, 14,9, 15,2 y 22,1 grados 2-teta.

20. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está
caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, 22,1, 25,6,
20 27,4 y 30,4 grados 2-teta.

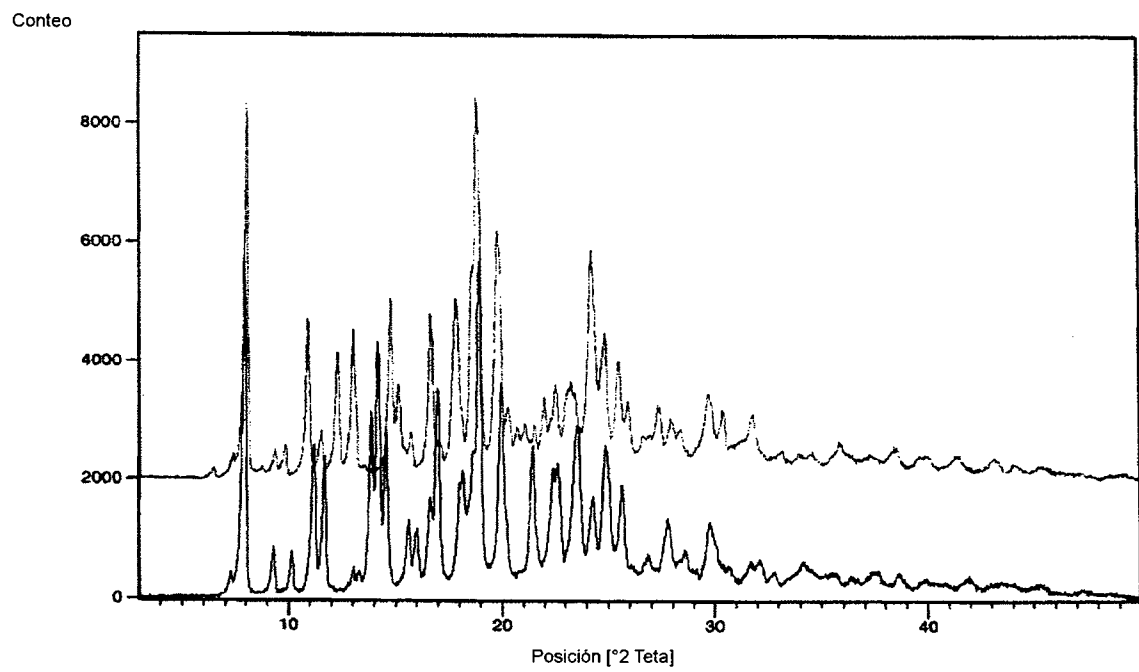
21. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestran en la Tabla 2.

22. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está
5 caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similares a los picos de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1.

23. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está
10 caracterizado por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al TGA de la Figura 4.

24. El cristal β de la reivindicación 17, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por una medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 5.

25. Un método para el tratamiento de un mamífero que padece de síndrome de
15 intestino irritable, dolor u otro trastorno del receptor opioide; el método comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un cristal de Forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.



La línea superior es un cristal de Forma β
La línea inferior es un cristal de Forma α

FIGURA 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/009480 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 233/64 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

Schirra Drive, Ambler, PA 19002 (US). **FEGELY, Barry**
[US/US]; 2271 Esten Road, Quakertown, Pennsylvania
18951 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/069318

(74) Agents: **JOHNSON, Philip S.** et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(22) International Filing Date: 7 July 2008 (07.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/948,584 9 July 2007 (09.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

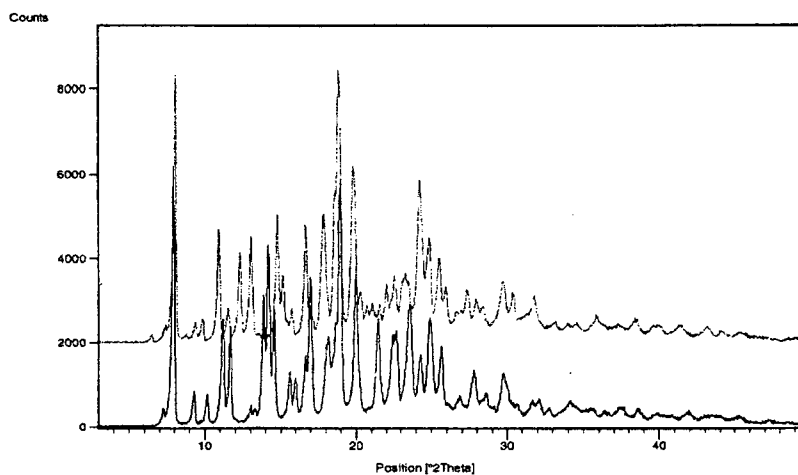
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANZALONE,**
Luigi [US/US]; 1096 Airport Road, West Chester, PA
19380 (US). **VILLANI, Frank J.** [US/US]; 2 Pinewood
Lane, Perkasio, PA 18944 (US). **TELEHA, Christopher**
Allan [US/US]; 542 Dreshertown Road, Fort Washing-
ton, PA 19034 (US). **FEIBUSH, Penina** [US/US]; 1453

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL CRYSTALS AND PROCESS OF MAKING 5-([2-AMINO-3-(4-CARBAMOYL-2,6-DIMETHYL-PHENYL)-PROPIONYL]-[1-(4-PHENYL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETHYL]-AMINO)-METHYL-2-METHOXY-BENZOIC ACID



Top line is Form β crystal
Bottom line is Form α crystal

FIGURE 1

(57) Abstract: The present invention relates to a novel crystals of 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl-2-methoxy-benzoic acid and methods of making the zwitterion of 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1h-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl-2-methoxy-benzoic acid.

WO 2009/009480 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/009480 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 233/64 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/069318

(22) International Filing Date: 7 July 2008 (07.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/948,584 9 July 2007 (09.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANZALONE, Luigi** [US/US]; 1096 Airport Road, West Chester, PA 19380 (US). **VILLANI, Frank J.** [US/US]; 2 Pinewood Lane, Perkasi, PA 18944 (US). **TELEHA, Christopher Allan** [US/US]; 542 Dreshertown Road, Fort Washington, PA 19034 (US). **FEIBUSH, Penina** [US/US]; 1453 Schirra Drive, Ambler, PA 19002 (US). **FEGELY, Barry** [US/US]; 2271 Esten Road, Quakertown, Pennsylvania 18951 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 March 2009

(54) Title: NOVEL CRYSTALS AND PROCESS OF MAKING 5-([2-AMINO-3-(4-CARBAMOYL-2,6-DIMETHYL-PHENYL)-PROPIONYL]-[1-(4-PHENYL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETHYL]-AMINO)-METHYL-2-METHOXY-BENZOIC ACID

(57) Abstract: The present invention relates to a novel crystal of 5- ([2-amino-3- (4-carbamoyl-2, 6-dimethyl-phenyl) -propionyl] - [1- (4 -phenyl- 1h- imidazol-2-yl) -ethyl] -amino} -methyl) -2-methoxy-benzoic acid and methods of making the zwitterion of 5- ([2-amino-3- (4-carbamoyl-2, 6-dimethyl-phenyl) -propionyl] - [1- (4-phenyl-1h-imidazol-2-yl) -ethyl] -amino} -methyl) -2-methoxy-benzoic acid.

WO 2009/009480 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/069318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/203143 A1 (BRESLIN HENRY J [US] ET AL) 15 September 2005 (2005-09-15) claim 44, fifth compound example 9 -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2009

Date of mailing of the international search report

29/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

Information on patent family members

PCT/US2008/069318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005203143 A1	15-09-2005	US 2008096888 A1	24-04-2008

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US08/69318
0-2	International Filing Date	07 JUL 2008 (07.07.08)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.028.203 MT/FOP 20080401/0.20.5.12
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2850 PCT
I	Title of Invention	NOVEL CRYSTALS AND PROCESS OF MAKING 5-({[2-AMINO-3-(4-CARBAMOYL-2,6-DIMETHYL-PHENYL)-PROPIONYL]-[1-(4-PHENYL-1H-IMIDAZOL-2-YL)-ETHYL]-AMINO}-METHYL)-2-METHOXY- BENZOIC ACID
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	3282953350
II-9	Facsimile No.	3214605491
II-10	e-mail	ecoletti@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ANZALONE, Luigi
III-1-5	Address	1096 Airport Road West Chester, PA 19380 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	VILLANI, Frank J.
III-2-5	Address	2 Pinewood Lane Perkasie, PA 18944 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	TELEHA, Christopher Allan
III-3-5	Address	542 Dreshertown Road Fort Washington, PA 19034 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	FEIBUSH, Penina
III-4-5	Address	1453 Schirra Drive Ambler, PA 19002 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	FEGELY, Barry
III-5-5	Address	2271 Esten Road Quakertown, Pennsylvania 18951 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	7325242359
IV-1-4	Facsimile No.	7325242808
IV-1-5	e-mail	ecoletti@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent COLETTI, Ellen Ciambrone (34,140)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 July 2007 (09.07.2007)
VI-1-2	Number	60/948,584
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	—	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	—	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	—	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	—	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	—	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	13	—
IX-3	Claims	5	—
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	6	—
IX-7	TOTAL	30	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	—
IX-17	PCT-SAFE physical media	—	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Ellen Ciambrone Coletti/
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	COLETTI, Ellen Ciambrone, Reg No 34,140
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	07-07-2008
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

RECEIVED

FEB 09 2009

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/069318

International filing date (day/month/year)
07.07.2008

Priority date (day/month/year)
09.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P1/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bérillon, Laurent

Telephone No. +49 89 2399-7078



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/069318

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/069318

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following document:

D1: US 2005/203143

- 2** Claims 16 and 25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / Rule 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependant upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound in a medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

D1 discloses 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-methoxy benzoic acid (see claim 44, fifth compound). It is however not specified that it is in a crystalline form. In example 9 of D1, the di-hydrochloride is disclosed.

The present claims which relates to crystalline forms of 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-methoxy benzoic acid, process for the preparation thereof and use thereof are hence novel.

4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 4.1** The present application relates to crystalline forms alpha and beta of 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino)-methyl)-2-methoxy benzoic acid and use thereof as opioid receptor modulator for the treatment of e.g. irritable bowel syndrome.

The closest prior art is represented by D1 which discloses 5-({[2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimethyl-phenyl)-propionyl]-[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-2-methoxy benzoic acid in an unspecified form (claim 44) and as its dihydrochloride (example 9). D1 equally discloses the use thereof as opioid receptor modulators. Since polymorphic forms of a known substance are expected to have the same pharmacological activity, the claimed forms alpha and beta are obvious solutions to the technical problem of providing further opioid receptor modulators. Inventive step could only be acknowledged if the claimed forms alpha and beta were shown to have unexpected properties over the amorphous form or over the dihydrochloride salt of D1. Some properties are mentioned in the description such as better shelf stability, better bioavailability etc. However, in the absence of any direct comparison with D1, no inventive step can be acknowledged at present.

- 4.2 Regarding the process claims 1-4 and 6 they appear to relate to methods of preparation of zwitterion commonly used in the art (pH adjusted to the isoelectric pH by addition of a base).

Re Item VIII

Certain observations

- 1 Claims 5 and 7 appear to be identical.
- 2 On page 2, last paragraph US2005/02033143 is cited. It should read instead US2005/0203143.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-000935-00000-0000

Fecha: 2010-01-06 14:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	10 935
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069318
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2155

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia