



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-22925

21 EXPEDIENTE No.

54 TITULO "CRISTALES DE DERIVADO DE
HIDROXINOREFEDKINA"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

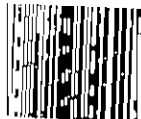
71 SOLICITANTE KISSEI PHARMACEUTICAL CO, LTD

DOMICILIO NAGANO, JAPON

74 APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22 BOGOTA, D.C., Marzo 12, 2004

S. S. OK



PETITORIO

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE
☒ Patente de Invencion ☐ Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo I ☒ Capítulo II

② Nombre KISSEI PHARMACEUTICAL CO, LTD IDENTIFICACION
Dirección 19-48, Yoshino, Matsumoto-shi C C ☐ NIT ☐
SOLICITANTE Teléfono 3132408 Fax 3131647 C E ☐ OTRO ☐
(71) E-mail Numero
Domicilio NAGANO, JAPON
Lugar de constitucion JAPON

③ Nombre HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACION
REPRESENTANTE Dirección Carrera 1 No 74 - 64, Of 506 C C ☒ NIT ☐
O APODERADO Telefono 3132408 Fax 3131647 C E ☐ OTRO ☐
(74) E-mail No 17'192 062 T P 50 007 CSJ

④ Nombre Hidetoshi ISAWA, Yukihiko HOTEL, IDENTIFICACION
INVENTOR(ES) Kiyoshi KASAI, Junichi SONEHARA, C C ☐ NIT ☐
(72) Satoshi AKAHANE, Hiromu HARADA. C E ☐ OTRO ☐
Dirección Numero
Telefono 3132408 Fax 3131647
E-mail
Domicilio JAPON

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No PCT/JP02/08596 Fecha 27 DE AGOSTO DE 2 002
Publicacion Internacional No WO 03/024916 Fecha 27 DE MARZO DE 2 003

⑥ TITULO (54) "CRISTALES DE DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA"

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K31/216

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Numero de solicitud

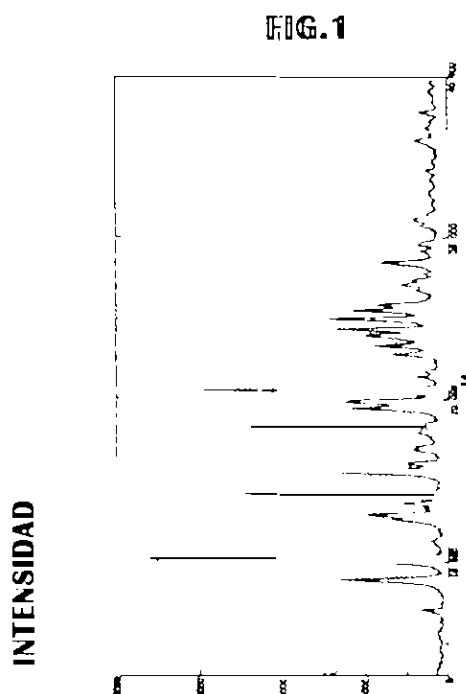
SI ☒ NO ☐ JAPON 13 DE SEPTIEMBRE DE 2 001 2001-277345

⑧ Comprobante de pago No 04 - 18,012 Fecha 04 DE MARZO DE 2,004

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Protocolo No 18668 de 15 de Septiembre de 1 998**
- ☐ 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 del 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 depósito 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

(11) Figura característica.



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

H. Rubio Camacho

C.C

17.192.062 de Bogotá

T.P

50.007 Consejo Superior de La Judicatura

REGISTRO
Patente de Invención "CRISTALES DE
DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA"

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 18 012
FECHA MARZO 4 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion 84822925 88888888 Folios 25
Fecha (AMD) 2004-03-12 14 47 46
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Radicacion 84822925 88888888
Fecha (AMD) 2004-03-12 14 47 46
Tramite 002 PAT.MI.S.O. 1 Registro 411 por 1 NHO
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16826849	02/03/2004	54 000 00
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	RECIBO DE CAJA			17975	04/03/2004	224 000 00
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	RECIBO DE CAJA			17976	04/03/2004	224 000 00
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	RECIBO DE CAJA			17995	04/03/2004	224 000 00
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	RECIBO DE CAJA			17996	04/03/2004	224 000 00
MAS INFORMACION NO IMP			TOTAL			2 954 000 00

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

CANT	REN*ISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	\$ 422 000 00

SOM CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Folio 5 y 6 corresponden a ficha de tutor y
Ficha tematica.

7

4

RESUMEN
CRISTALES DE DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA

La presente invencion proporciona hidrocioruro de (-
5)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxiifenil)-1-
metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo,
formas cristalinas del mismo y composiciones farmaceuticas
que los contienen, que tienen excelentes efectos
estimulantes de β_3 -adrenoceptor, efectos terapéuticos sobre
10 polaquiuria o incontinencia urinaria y estabilidades en el
almacenamiento y son utiles como medicamento

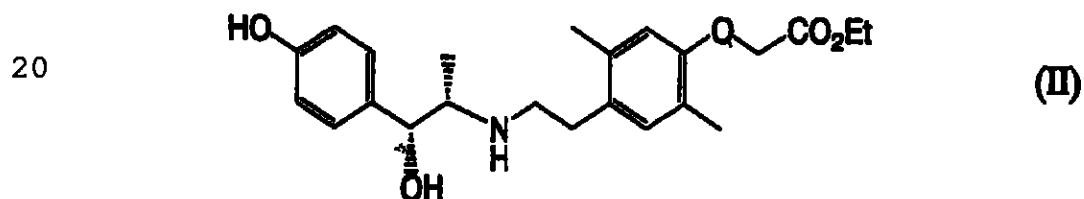
CRISTALES DE DERIVADO DE HIDROXINOREFEDRINA

Campo técnico

La presente invención se refiere a hidrocloruro de (-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo y en particular a las formas cristalinas del mismo, que tienen efectos estimulantes de β_3 -adrenoceptor y son útiles como medicamento para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria

ANTECEDENTES EN LA TECNICA

El (-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo representado por la fórmula (II)



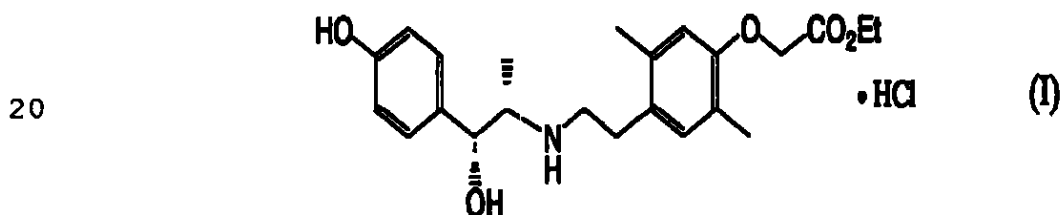
esta descrito en la patente WO-00/02846 del mismo solicitante de la presente invención y es un compuesto conocido. Este compuesto se conoce por tener un excelente efecto estimulante de β_3 -adrenoceptor y es útil como medicamento para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria.

El compuesto (II) presenta excelentes actividades terapéuticas para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria, aunque solo se ha podido producir en formas amorfas por el método de preparación descrito en WO 00/02846. Para producir el compuesto amorfo (II) en una forma substancialmente pura, se han necesitado etapas de purificación engorrosas. El compuesto (II) es difícil de formular en preparaciones en forma sólida debido a la propiedad física de ser viscoso. Además, el compuesto (II) tiene estabilidad insatisfactoria, y cuando se almacena

bajo condiciones ordinarias durante un largo periodo de tiempo, se dan problemas serios de decoloración y reduccion del contenido del ingrediente activo. Segun esto, existe la necesidad de una nueva forma de compuesto (II) que tenga una estabilidad satisfactoria en el almacenamiento y se pueda utilizar como sustancia farmaco

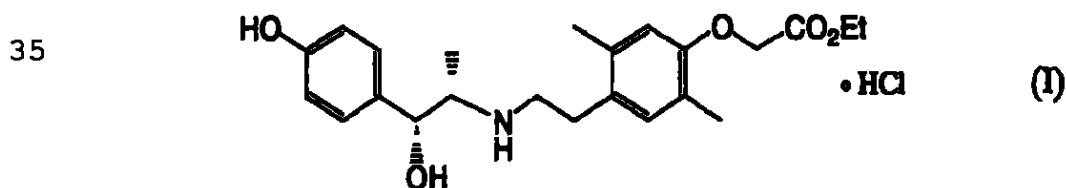
DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los autores de la presente invencion han estudiado exhaustivamente varias sales de adición de ácido del compuesto (II), y han encontrado inesperadamente que se puede obtener una sal hidrocioruro del compuesto (II), que es el hidrocioruro de (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxí-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino]etíl]-2,5-dimetilfenoxí]acetato de etilo representado por la fórmula (I)



en la forma de solido altamente cristalino. Además, los autores de la presente invención han estudiado los cristales del compuesto (I), y han encontrado que los cristales de la presente invención tienen estabilidades en el almacenamiento sorprendentemente buenas y son utiles para una sustancia fármaco. Basándose en estos hallazgos, se ha llevado a cabo la presente invención

La presente invención proporciona por tanto
(1) un compuesto representado por la formula (I)



- 48
7
- (2) un cristal de un compuesto segun el anterior (1),
(3) el cristal segun el anterior (2) que muestra un modelo de difraccion de rayos X del polvo que tiene picos característicos a un angulo de difracción ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 8,9, 10,2, 12,9, 14,2, 15,6, 18,4 y 20,6 grados (que en adelante se citara como "forma cristalina A"),
5 (4) el cristal segun el anterior (2) que muestra un modelo de difracción de rayos X del polvo, que tiene picos característicos a un angulo de difraccion ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 7,3, 10,1, 12,2, 14,6, 15,9, 16,0, 18,7 y 21,8 grados (que en adelante se citará como "forma cristalina B"),
10 (5) una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto segun cualquiera de los anteriores (1) a (4)
15 (6) la composicion farmaceutica segun el anterior (5), para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria,
(7) un medicamento para tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria, que comprende, como ingrediente activo, un compuesto segun cualquiera de los anteriores (1) a (4),
20 (8) la utilizaciór de un compuesto segun cualquiera de los anteriores (1) a (4), para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria, y
25 (9) un método para tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto segun cualquiera de los anteriores (1) a (4)

30

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un modelo de difraccion de rayos X del polvo de la forma cristalina A del compuesto (I) obtenida en el Ejemplo 2 donde las ordenadas representan las intensidades de los rayos X en cps y las abcisas representan el angulo de difraccion en 2θ

35

La Figura 2 es un modelo de difraccion de rayos X del polvo de la forma cristalina B del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo 3 donde las ordenadas representan las

intensidades de los rayos X en cps y las abcisas representan el angulo de difraccion en 2θ

MEJOR MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

5 El compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención, y las formas cristalinas particulares del mismo A y B se puede producir como sigue

El compuesto (II), que se utiliza como material de partida de la presente invencion se puede preparar en las
10 formas amorfas por el procedimiento conocido descrito en WO 00/02846

El Compuesto (I) se puede obtener en las formas cristalinas por reaccion de una solucion de compuesto (II) en un disolvente organico apropiado, con acido clorhídrico
15 o cloruro de hidrogeno

Entre los ejemplos del disolvente organico empleado en la reaccion anterior se incluye etanol, ésteres de ácido carboxílico tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos tales como tolueno y similares, acetonitrilo
20 y similares Los disolventes orgánicos se pueden emplear ya sea individualmente o como mezcla de dos o más disolventes

La fuente de HCl se puede utilizar en la forma de acido clorhídrico, o una solución del anterior disolvente orgánico al que se insufla cloruro de hidrógeno gaseoso

25 La reacción de compuesto (II) con acido clorhídrico o cloruro de hidrógeno tiene lugar inmediatamente El tiempo requerido para cristalización varía dependiendo de las condiciones de cristalización tales como las cantidades de disolventes organicos y HCl empleados, así como de la
30 temperatura de cristalización, etc , y generalmente necesita de aproximadamente 1 a 24 horas Preferiblemente, la cristalización se lleva a cabo por agitación de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C durante 1 a 6 horas para obtener el
35 compuesto (I)

La recrystalización en un disolvente adecuado del compuesto (I) así obtenido proporciona las formas cristalinas A y B, que son las formas cristalinas particulares del compuesto (I) de la presente invencion

Por ejemplo, la forma cristalina A se puede obtener como sigue

Se disuelve el Compuesto (I) en etanol bajo calentamiento, y se añade a la solución resultante, si es necesario, éter t-butílico, isopropanol o agua a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C con agitación, se agita entonces la mezcla a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C durante 1 a 6 horas. A continuación, la mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C durante otras 1 a 6 horas para obtener la forma cristalina A

La forma cristalina B se puede obtener como sigue

Se disuelve el Compuesto (I) en etanol y tetrahydrofurano bajo calentamiento, y a la mezcla resultante se añade tetrahydrofurano adicional a aproximadamente 40°C con agitación. Se agita la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C durante 1 a 12 horas para proporcionar forma cristalina B

Las formas cristalinas A y B del compuesto (I) así obtenido se pueden identificar por sus picos de difracción característicos como se muestra en los diagramas de difracción de rayos X del polvo de las Figuras 1 y 2

(1) la forma cristalina A tiene picos característicos a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 8,9, 10,2, 12,9, 14,2, 15,6, 18,4 y 20,6 grados como se muestra en la Figura 1, y

(2) la forma cristalina B tiene picos característicos a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,1$ grados) de 7,3, 10,1, 12,2, 14,6, 15,9, 16,0, 18,7 y 21,8 grados como se muestra en la Figura 2

Las formas cristalinas A y B del compuesto (I) se pueden almacenar en condiciones de almacenamiento ordinarias tales como 25°C, humedad relativa del 60% y similares, durante un largo período sin cambiar sus formas cristalinas, y son también químicamente estables. Las formas cristalinas A y B tienen excelentes capacidades de fluir y buenas propiedades de manejo, y son adecuadas para formulación

El compuesto representado por la formula (I) de la presente invencion presenta un excelente efecto estimulante de β_3 -adrenoreceptor y relaja el músculo detrusor de la vejiga así como incrementa el volumen de la vejiga. Por tanto, el compuesto (I) de la presente invención se puede emplear en el tratamiento de disuria tal como polaquiuria, incontinencia urinaria en el caso de polaquiuria nerviosa, disfunción neurogenica de la vejiga, nocturia, vejiga inestable, cistoespasma, cistitis crónica o aguda, prostatitis crónica o aguda, hipertrofia prostática y similares, polaquiuria idiopática, incontinencia urinaria idiopática y similares.

El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invencion se puede utilizar, si se requiere, en combinación con otro medicamento para el tratamiento de disuria. Entre los ejemplos de tales medicamentos se incluyen agentes anticolinérgicos tales como hidroc loruro de oxibutinina, hidroc loruro de propiverina, tolterodina, darifenacina, fesoterodina, cloruro de trospium, KPR-197, YM-905 y similares, relajantes del musculo liso tales como hidroc loruro de flavoxato y similares, agonistas de β_2 -adrenoreceptor tales como hidroc loruro de clenbuterol, fumarato de formoterol y similares, agonistas de α_1 -adrenoceptor tales como hidroc loruro de midodrina, R-450 GW-515524, ABT-866 y similares, preparaciones de estrógeno tales como estrógeno conjugado, estriol, estradiol y similares, agentes del sistema nervioso central tales como agentes antiepilépticos, antidepresivos y similares tales como imipramina, reserpina, diazepam, carbamazepina y similares, antagonistas de receptor de neuroquinina tales como TAK-637, SB-223956, AZD-5106 y similares, agentes de apertura del canal de potasio tales como KW-7158, AZD-0947, NS-8, ABT-598, WAY-151616 y similares, agonistas de receptor vanilloide tales como capsaicina, resinoferatoxina y similares, agonistas de receptor 2 de vasopresina tal como desmopresina, OPC-51803, WAY-141608 y similares, antagonistas de α_1 -adrenoreceptor tales como tamsulosina, urapidil, naftopidil, silodosina, terazosina, prazosina, alfuzosina, fiduxosina, AIO-8507L y similares, agonistas de

receptor GABA tales como baclofen y similares, antagonistas de receptor de serotonina tales como REC-15-3079 y similares, agonistas de receptor de dopamina tales como L-dopa y similares, o antagonistas de receptor de dopamina, agentes antialérgicos tales como antagonistas de receptor de histamina tales como tosilato de sulplatast, norastemizol y similares, inhibidores de NO sintasa tales como nitroflurbiprofen y similares

En el caso de utilizar una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o las formas cristalinas del mismo para un tratamiento médico, se pueden administrar varias formas de dosificación dependiendo del uso. Entre las formas de dosificación que pueden servir de ejemplo se incluyen polvos, granulos, gránulos finos, jarabes secos, tabletas, cápsulas inyecciones, líquidos, pomadas, supositorios, cataplasmas y similares, que se administran por vía oral o parenteral

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular por mezcla, dilución o disolución con aditivos farmacéuticos apropiados, tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes tampon, agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y similares, según un procedimiento de formulación convencional dependiendo de sus formas de dosificación

En el caso de utilización de una composición farmacéutica de la presente invención para un tratamiento médico, se determina la dosis del compuesto representado por la fórmula (I) o las formas cristalinas del mismo de manera apropiada según la edad, sexo o peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, el estado que se va a tratar y similar. Una dosis típica para administración oral es la del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por día por humano adulto. Una dosis típica para administración parenteral es la del intervalo de aproximadamente 0,0003 mg a aproximadamente 30 mg por día por humano adulto. Las dosis se pueden administrar en dosis individuales o divididas de una a

varias veces al día

Cuando se emplea el compuesto representado por la fórmula (I), o las formas cristalinas del mismo, en combinación con otro medicamento para el tratamiento de disuria, se pueden formular composiciones farmacéuticas por administración por separado de cada uno de los ingredientes activos, o mezclando simultáneamente ambos ingredientes activos, con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como excipiente, disgregante, aglutinante, lubricante, diluyente, agente tampón, agente isotónico, conservante, agente humectante, agente emulsionante, agente dispersante, agente estabilizante, agente solubilizante y similares, y administrarse por separado o simultáneamente en una forma de dosificación oral o parenteral. Cuando se utilizan las composiciones farmacéuticas formuladas separadamente, las composiciones se pueden mezclar juntas con un diluyente apropiado, y administrarse simultáneamente. Alternativamente, cuando se utilizan composiciones farmacéuticas formuladas por separado, las composiciones se pueden administrar por separado, concurrentemente o a intervalos diferentes.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos de ensayo ilustran la invención con más detalle. Ha de entenderse, sin embargo, que no han de considerarse como limitativos del alcance de la invención de manera alguna.

Los modelos de difracción de rayos X del polvo de las formas cristalinas de presente invención se obtuvieron utilizando un analizador de difracción de rayos X, RINT1400 (Rigaku) que se hizo funcionar a 30 kV/100 mA y utilizando haz de rayos α CuK. Se determinaron los puntos de fusión utilizando un aparato de punto de fusión micro MP-J3 (Yanagimoto). El material de partida, el compuesto (II) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en WO00/02846.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

(-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (Compuesto (II))

A una mezcla de (-)-2-[4-[2-2-bromoetil)-2,5-dimetil
 5 fenoxi]acetato de etilo (18,1 g), (1R, 2S)-p-hidroxinorefedrina (8,0 g) y N,N-dimetilformamida (45 gramos), se añadió diisopropilamida (7,26 g) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1,5 horas bajo una
 10 atmosfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (140 g) y agua (60 g) a la mezcla de reacción, y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional (72 g). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio
 15 y se filtraron. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtenerse un producto bruto (27,8 g). Se purificó una porción de 15 g del producto bruto por cromatografía en columna utilizando 400 g de gel de sílice aminopropílico (eluyente diclorometano/etanol = 20/1) para dar (-)-2-[4-
 20 [2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (4,48 g) en forma incolora amorfa.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm 0,98 (3H, d, J=6,1Hz), 1,33 (3H, t, J=7,0Hz), 2,18 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,6-3,0 (5H, m), 4,30
 25 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,50 (1H, d, J=5,5Hz), 4,61 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d, J=8,6 Hz)

EJEMPLO 1

30 Hidrocloruro de (-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl]-amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (Compuesto (I))

Se calentó una mezcla de 2-[4-[2-2-bromoetil)-2,5-dimetil-fenoxi]acetato de etilo (23 g), (1R, 2S)-p-
 35 hidroxinorefedrina (10 g), diisopropilamida (9,1 g) y N,N-dimetilformamida (56 g) a 100°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (180 g) y agua (75 g) a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica, y

la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (90 g) Las capas organicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (38,5 g) A la solución resultante se añadió gota a gota solución de cloruro de hidrogeno al 30 por ciento en peso en etanol (6,1 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para cristalización Se recogieron por filtración los cristales precipitados, se secaron a 60°C durante 6 horas al vacío para dar 15 g del compuesto (I)

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (3H, d, J=6,1Hz), 1,33 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,6-3,0 (5H, m), 4,30 (3H, q, J=7,0 Hz), 4,50 (1H, d, J=5,5Hz), 4,61 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d, J=8,6 Hz)

EJEMPLO 2

Forma cristalina A de hidrocloreto de (-)-2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

Se calentó una mezcla de 17,0 g del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo 1 y etanol (130 g) a 70°C con agitación hasta que apareció como una solución transparente Una vez separados por filtración los materiales insolubles, se enfrió el filtrado a 40°C y se añadieron cristales de siembra a lo anterior La mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 horas para cristalización, y se añadió eter t-butil metílico (68 g) Después se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional, la suspensión se enfrió a 20°C y se añadió eter t-butil metílico (58 g) La suspensión se dejó reposar toda la noche a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a 60°C durante toda la noche al vacío para dar 13,0 g de cristales

Punto de fusión 194-196°C

Los cristales se identificaron como forma cristalina A

por analisis de difracción de rayos X del polvo En la Figura 1 se muestra un modelo de difraccion de rayos X del polvo

5 **EJEMPLO 3**

Forma cristalina B de hidrocloreuro de (-)-2-[4-[2-
[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-1-
metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

Se calentó una mezcla de 100 mg del compuesto (I)
10 obtenido en el Ejemplo 1 y etanol (245 µl) y
tetrahidrofurano (450 µl) a 75°C con agitacion hasta que
aparecio como una solucion transparente La solución se
enfrió a 40°C y se añadió tetrahidrofurano (1,6 ml) Se
enfrio inmediatamente la mezcla resultante con baño de
15 hielo y se continuó agitando durante 7 horas Se dejo
reposar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente y
luego se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo
Se recogieron por filtracion los cristales precipitados, y
se secaron a 60°C durante toda la noche al vacío para dar
20 60, 5 mg de cristales

Punto de fusión 177-179°C

Los cristales se identificaron como forma cristalina B
por análisis de difraccion de rayos X del polvo En la
Figura 2 se muestra un modelo de difracción de rayos X del
25 polvo

ENSAYO DE ESTABILIDAD

Se realizo un ensayo de estabilidad en condiciones de
almacenamiento a 60°C para la forma cristalina A obtenida
30 en el Ejemplo 2, la forma cristalina B obtenida en el
Ejemplo 3 y la forma amorfa del compuesto (II) obtenida en
el Ejemplo de referencia 1 El porcentaje residual de las
substancias de ensayo se determinó por cromatografia HPLC y
se observaron los cambios en el aspecto

35

Tabla 1

	Forma cristalina A del Ejemplo 2	Forma cristalina B del Ejemplo 3	Ejemplo de referencia 1
--	--	--	----------------------------

18 19

Periodo de almacenado	Inicial	7 dias	Inicial	7 dias	Inicial	7 dias
Porcentaje residual	100	100	100	99,9	100	40,0
Aspecto	blanco	blanco	blanco	blanco	Inco- loro	tosta do

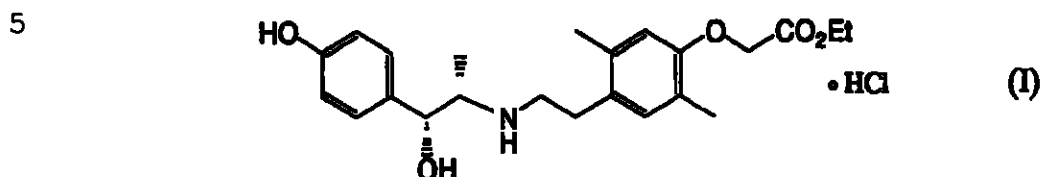
Los resultados se muestran en la anterior Tabla 1 Las formas cristalinas A y B de la presente invención no muestran cambios en el aspecto y las estabilidades en almacenamiento son excelentes al compararlas con el compuesto amorfo (II)

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invencion tiene un excelente efecto estimulante de β_3 -adrenoceptor y efecto terapeutico en polaquiuria o incontinencia urinaria y es util como medicamento El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención tiene la propiedad de elevada cristalinidad y se puede obtener con gran pureza por un procedimiento de purificación conveniente, y por tanto es adecuado para produccion comercial Además, las formas cristalinas A y B particulares de la presente invencion tienen excelentes estabilidades en el almacenamiento, capacidad de fluir y propiedades de manejo, y son adecuadas para formulación

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto representado por la formula (I)



10

2 Un cristal de un compuesto segun la reivindicacion 1

3 El cristal segun la reivindicacion 2, que muestra un
 modelo de difracción de rayos X del polvo que tiene picos
 15 característicos a un angulo de difraccion ($2\theta \pm 0,1$ grados)
 de 8,9, 10,2, 12,9, 14,2, 15,6, 18,4 y 20,6 grados

4 El cristal segun la reivindicación 2, que muestra un
 modelo de difracción de rayos X del polvo que tiene picos
 20 característicos a un ángulo de difraccion ($2\theta \pm 0,1$ grados)
 de 7,3, 10,1, 12,2, 14,6, 15,9, 16,0, 18,7 y 21,8 grados

5 Una composicion farmaceutica que comprende, como
 ingrediente activo, un compuesto segun cualquiera de las
 25 reivindicaciones 1 a 4

6 La composición farmacéutica segun la reivindicación 5,
 para el tratamiento de polaquiuria o incontinencia
 urinaria

30

7 Un medicamento para el tratamiento de polaquiuria o
 incontinencia urinaria, que comprende, como ingrediente
 activo, un compuesto segun cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 4

35

8 La utilizacion de un compuesto segun cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 4 para la manufactura de un
 medicamento para el tratamiento de polaquiuria o
 incontinencia urinaria

9 Un metodo para el tratamiento de polaquiuria o
incontinencia urinaria, que comprende la administración de
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto segun
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

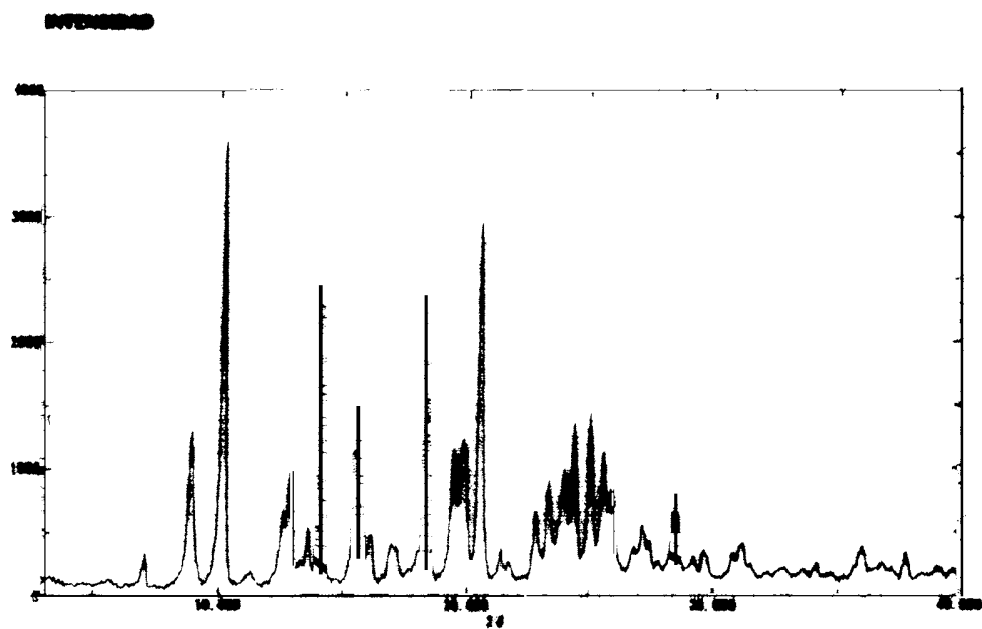


Fig. 1

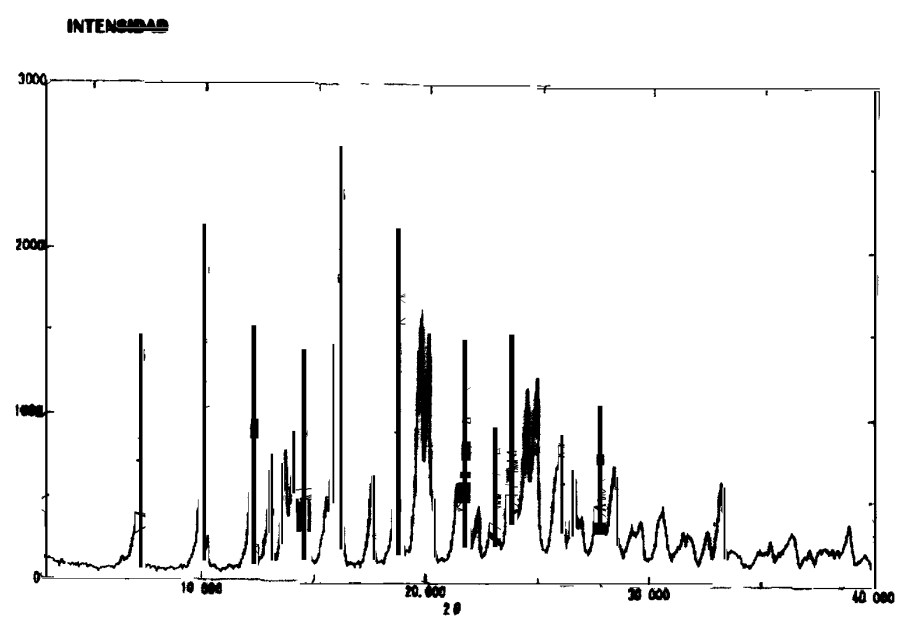


FIG. 2

25

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 3 月 27 日 (27 03 2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/024916 A1

(51) 国際特許分類⁷ C07C 217/60,
A61K 31/216 A61P 13/10

(21) 国際出願番号 PCT/JP02/08596

(22) 国際出願日 2002 年 8 月 27 日 (27 08 2002)

(25) 国際出願の言語 日本語

(26) 国際公開の言語 日本語

(30) 優先権データ
特願2001 277345 2001 年 9 月 13 日 (13 09 2001) JP

(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) [JP/JP] 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者 および

(73) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 伊藤 英俊 (ISAWA, Hidetoshi) [JP/JP] 〒910-4104 福井県 坂井郡 芦原町温泉3 1011 リヴェール 1 101 Fukui (JP) 布袋 之彦 (HOTEL, Yukihiko) [JP/JP] 〒399-8101 長野県 南安曇郡 三郷村大字明盛1760-1 レシデンシア フシサワ 105 Nagano (JP) 河西 潔 (KASAI, Kiyoshi)

[JP/JP] 〒919-0453 福井県 坂井郡 春江町江富上中央1-8 ハイムビスターリIIB-2 Fukui (JP) 曾根原 順一 (SONEHARA, Junichi) [JP/JP] 〒910-0384 福井県 坂井郡 丸岡町四ツ屋11 10-4 メノノマエノB21 Fukui (JP) 赤羽 敏 (AKAHANE, Satoshi) [JP/JP] 〒399-0033 長野県 松本市 笹賀4246 Nagano (JP). 原田 弘 (HARADA Hiromu) [JP/JP] 〒399-7411 長野県 東筑摩郡 四賀村中川8054 Nagano (JP)

(81) 指定国/国内) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国/広域) ARIPO 特許 (GH, GM, KE, IS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類
— 国際調査報告書

[続編有]

(44) Title CRYSTALS OF HYDROXYNOREPHEDRINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ヒドロキシノルエフェドリン誘導体塩酸塩の結晶

(57) Abstract It is intended to provide ethyl (1S, 2R) 4-[[2-[[[(1S, 2R) 2-hydroxy 2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl 2,5-dimethylphenoxy]acetate hydrochloride, which has excellent effects of stimulating β_3 adrenaline receptor and treating urinary frequency and urinary incontinence and a high storage stability and is practically usable as drugs, crystals thereof and medicinal compositions containing the same

(57) 要約

本発明は、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用、頻尿 尿失禁治療作用を有し 保存安定性に優れ、医薬品として実用に供し得る (一) - 2 - [4 - [2 - [[(1S, 2R) - 2 - ヒドロキソ - 2 - (4 - ヒドロキソフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル 塩酸塩およびその結晶、ならびにそれらを含有する医薬組成物を提供する。

WO 03/024916 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP02/08596**A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**Int Cl⁷ C07C217/60, S61K31/216, A61P13/10

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)

Int Cl⁷ C07C217/60, A61K31/216, A61P13/10

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 practicable search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X Y A	WO 00/02846 A1 (Kissei Pharmaceutical Co, Ltd), 20 January, 2000 (20 01 00), & EP 1095932 A1	1-2, 5-8 2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212137 A (Kissei Pharmaceutical Co, Ltd), 02 August, 2000 (02 08 00), (Family none)	2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212138 A (Kissei Pharmaceutical Co, Ltd), 02 August, 2000 (02 08 00), (Family none)	2, 5-8 3-4
Y A	JP 2000-212139 A (Kissei Pharmaceutical Co, Ltd), 02 August, 2000 (02 08 00), (Family none)	2, 5-8 3-4

☐ 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

"I" 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November, 2002 (27 11 02)

Date of mailing of the international search report

24 December, 2002 (24 12 02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No

Telephone No

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

RAD:04-22925

26
23

| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS
|Numero 18668
|Fecha 15/09/1998
|Conferido KISSEI PHARMACEUTICAL CO , LTDA
|
|Pais JP JAPON
|Ciudad 56 NAGANO - KEN
|Represent. S Sustain S Desistu S
No Radicacion 98 52949 Clase 0 Seev 0 Seac 0
scencia Codigo Ctr Nombre
1 4134 RUBIO CAMACHO HUMBERTO
2 3116 REINA ROMERO GABRIEL
3 6230 STOL TINEKE
Encontrados (1/1) registro(s)
-----+

17)

24
24

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Radicacion 04022925 00000000 Folios 25
Fecha (AMD) 2004-03-12 14 47 46
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
~~Radicacion 04022925 00000000 Folios 25
Fecha (AMD) 2004-03-12 14 47 46
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES~~

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Claudia M Nueva

Fecha



26
29

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado
KISSEI PHARMACEUTICAL CO , LTDA

Oficio N° 03501

ASUNTO	Radicación N°	04-22925
	Solicitud internacional	PCT/JP2002/08596
	Fecha inicio fase nacional	13/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

☐ 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 (Art 26-k Decisión 486)

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 Unica N° 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR 2004