

43



SUPERINTENDENCIA
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda

07
RFB
ver
PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-62885

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVO COMPUESTO CRISTALINO ÚTIL COMO ACTIVADOR DE
GI-K

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 17 de Junio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062885- -00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:27:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000107

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) James MCCABE, 2) Gary Peter TOMKINSON

Dirección: AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA Gran
Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004925

Fecha

Diciembre 20, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/075073

Fecha

Junio 26, 2008

6

Título (54) NUEVO COMPUESTO CRISTALINO ÚTIL COMO ACTIVADOR DE GLK

Clasificación Internacional (51) C07D 403/14, A61K 31/496, A61P 3/10

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 21, 2006

(31) Número de Solicitud

60/871.255

9

Comprobante de pago No. 09- 44,586

Fecha Junio 16 de 2009

10

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. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694

☐

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. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062885-00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:27:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 111 REPRESENTACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,586
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800155	16/06/2009	6,975,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

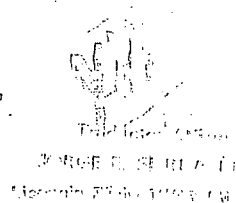
Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burón, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".



Apostilla adjunta:

APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

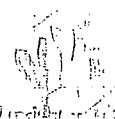
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Público
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 de 1993

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zaydel Castro
Sofía Castro
Alexander A. del
Castillo
Lina B. Castro
Catalina B. Castro
Guillermo Castro
Cecilia Castro
Jorge Castro
Cristina Castro

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

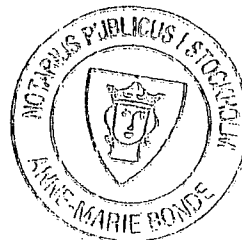
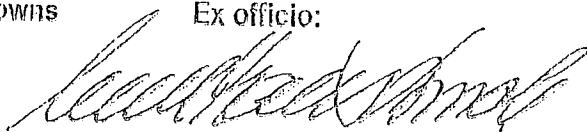
SÖDERTÄLJE



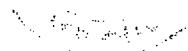
9 012

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:



Authorized Signatory
Anders Burén



12/18

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTÄLJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (ilegal)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

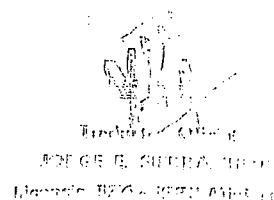
Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:



APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia
- El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.
- Certificado
5. En: Estocolmo
6. El: Día 26 de Octubre de 2007
7. Por: Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No. 4070
9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

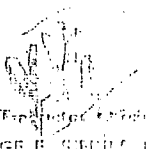
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


 JORGE E. SIERRA REYES
 Licencia 376 de 1993, M.J.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

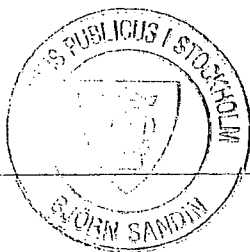
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Björn Sandin".

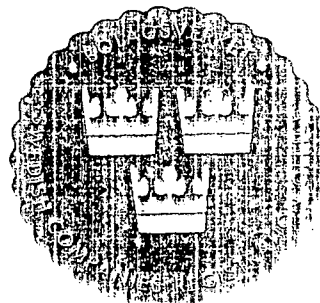
Bolagsverket

851 81 Sundsvall

Besökare: Badhusparken

Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40

bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

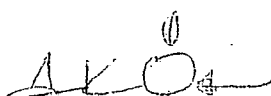
I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

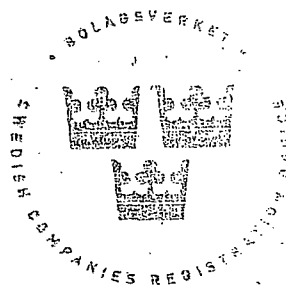
AstraZeneca AB

registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

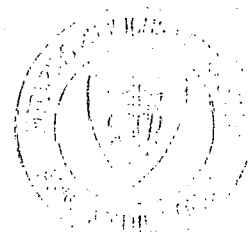

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

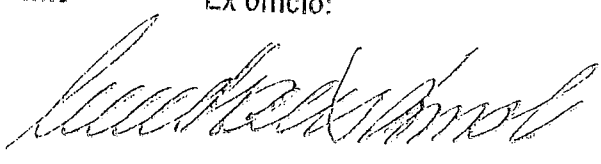
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



A

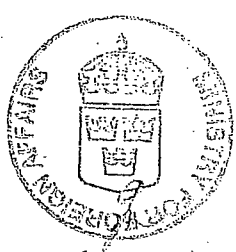
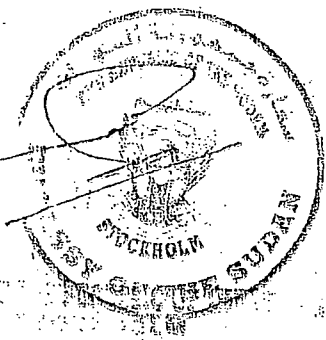
11/426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. S. Amin - Khaim, *Amir*

Swedish Companies Registration
Office, *Svenska*

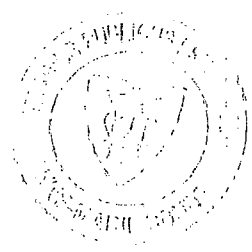
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *day of August*
1967 PAID *20.77*

Agneta Eide Lund



SIGNATURE OF *Agneta Eide Lund*
AND STAMP OF: *SECMFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hameed*
DATE: *20-08-07*



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075073 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/004925

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
20 December 2007 (20.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/871,255 21 December 2006 (21.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MCCABE, James [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). TOMKINSON, Gary, Peter [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

Published:
— with international search report



WO 2008/075073 A1

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE COMPOUND USEFUL AS GLK ACTIVATOR

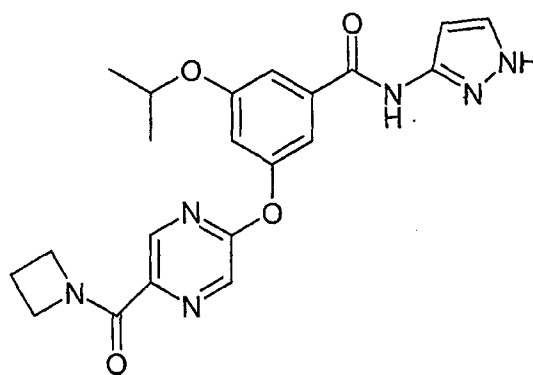
(57) Abstract: A novel crystalline form of 3-[[5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl]oxy]-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide is described in the specification. This compound is a glucokinase (GLK or GK) activator and useful as a pharmaceutical agent in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK, leading to a decreased glucose threshold for insulin secretion. Processes for the manufacture of the crystalline form, pharmaceutical compositions comprising the crystalline form and the use of the crystalline form in medical treatment are also described.

19

- 1 -

NOVEL CRYSTALLINE COMPOUND USEFUL AS GLK ACTIVATOR

The present invention relates to a novel crystalline chemical compound and more particularly to a novel crystalline form of 3-{{[5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl]oxy}-5-
5 [(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide, hereinafter referred to as "the Agent",
and illustrated in Formula (I) hereinafter, which compound is a glucokinase (GLK or GK)
activator and useful as a pharmaceutical agent in the treatment or prevention of a disease or
medical condition mediated through GLK, leading to a decreased glucose threshold for
insulin secretion. The invention also relates to processes for the manufacture of the
10 crystalline form, pharmaceutical compositions comprising the crystalline form and the use of
the crystalline form in medical treatment.



(I)

International patent application PCT/GB2006/002471 (WO2007/007041) discloses the
15 Agent in 2 different crystalline forms (Example 39k). One was crystallised from acetonitrile
and had a melting point (melting onset) 108.5 °C. This form will hereinafter be referred to as
Form A. The other crystalline form described on page 176 of WO2007/007041 had a melting
point (melting onset) of 113.8°C. This form will hereinafter be referred to as Form A'. The
preparation of Form A is also described in the Example hereinafter. Form A and Form A'
20 convert to the amorphous form in aqueous media. The amorphous form has a different
solubility profile to the Form A. Stable crystalline forms that do not convert to other forms
with different solubilities in aqueous media are preferred for pharmaceutical formulations.

We have now surprisingly and unexpectedly discovered a second crystalline form of
the Agent that is significantly more stable than Form A and Form A' and does not

20

- 2 -

significantly convert to other forms in aqueous media. This form of the Agent will hereinafter be referred to as Form B.

Form B is characterised in providing at least one of the following 2-theta (2θ) values measured using CuK α radiation: 24.6° and 18.0° .

5 According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 24.6° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta
10 = 18.0° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2-theta = 24.6° and 18.0° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least three specific peaks at about 2-theta = 24.6° , 18.0° and 25.6° .
15

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least four specific peaks at about 2-theta = 24.6° , 18.0° , 25.6° and 23.8° .

20 According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least five specific peaks at about 2-theta = 24.6° , 18.0° , 25.6° , 23.8° and 11.5° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least six specific peaks at about 2-theta
25 = 24.6° , 18.0° , 25.6° , 23.8° , 11.5° and 9.1° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 24.6° , 18.0° , 25.6° , 23.8° , 11.5° , 9.1° , 22.9° , 15.9° , 14.9° and 22.0° .

30 According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure A.

- 3 -

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ plus or minus 0.5° 2-theta .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent,
5 which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at $2\text{-theta} = 18.0^\circ$ plus or minus 0.5° 2-theta .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ and 18.0° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta .

10 According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$, 18.0° , 25.6° , 23.8° , 11.5° , 9.1° , 22.9° , 15.9° , 14.9° and 22.0° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent,
15 which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$.

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at $2\text{-theta} = 18.0^\circ$.

20 According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ and 18.0° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at $2\text{-theta} = 24.6^\circ$, 18.0° ,
25 25.6° , 23.8° , 11.5° , 9.1° , 22.9° , 15.9° , 14.9° and 22.0° .

According to the present invention there is provided a crystalline form of the Agent, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure A.

Form B is characterised in providing an X-ray powder diffraction pattern, substantially as shown in Figure A. The ten most prominent peaks are shown in Table A

30 **Table A**

Ten most Prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form B

22

- 4 -

Angle 2- Theta (2θ)	Intensity %	Relative Intensity
24.573	100	vs
18.011	74.5	vs
25.577	61.4	vs
23.753	57.5	vs
11.510	43.1	vs
9.107	38.9	vs
22.885	35.7	vs
15.947	34.7	vs
14.872	33.4	vs
21.968	33.4	vs

vs = very strong

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis shows Form B is a high melting solid with an onset of melting at 136.8° C and a peak at 142.5° C (Figure B).

5 When it is stated that the present invention relates to a crystalline form of the Agent in Form B, the degree of crystallinity is conveniently greater than about 60%. More conveniently, it is greater than about 80%. Particularly, it is greater than about 90%. More particularly, it is greater than about 95%. Most particularly, the degree of crystallinity is greater than about 98%.

10 Form B (IPA Form) provides X-ray powder diffraction patterns substantially the same as the X-ray powder diffraction patterns shown in Figure A and has substantially the ten most prominent peaks (angle 2-theta values) shown in Table A. It will be understood that the 2-theta values of the X-ray powder diffraction pattern may vary slightly from one machine to another or from one sample to another, and so the values quoted are not to be construed as
15 absolute.

It is known that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions. Therefore it should
20 be understood that Form B (IPA Form) of the present invention is not limited to the crystals

- 5 -

that provide X-ray powder diffraction patterns identical to the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure A, and any crystals providing X-ray powder diffraction patterns substantially the same as those shown in Figure A fall within the scope of the present invention. A person skilled in the art of X-ray powder diffraction is able to judge the
5 substantial identity of X-ray powder diffraction patterns.

Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the
10 sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray
15 Diffraction Procedures).

Generally, a measurement error of a diffraction angle in an X-ray powder diffractogram is about 5% or less, in particular plus or minus 0.5° 2-theta, and such degree of a measurement error should be taken into account when considering the X-ray powder diffraction pattern in Figure A and when reading Table A. Furthermore, it should be
20 understood that intensities might fluctuate depending on experimental conditions and sample preparation (preferred orientation).

As mentioned hereinabove, Form B is a more stable form of the compound of the Formula (I) than Form A. Competitive slurries of Form A and Form B in a range of solvents show that Form B is the most stable form. Form B also has a much higher melting
25 endotherm.

Form B may be obtained by slurrying form A in isopropanol (propan-2-ol).

Therefore in a further aspect of the present invention is provided a process for the manufacture of Form B of a compound of formula (I), which comprises forming crystals from a saturated solution of compound of formula (I) in isopropanol.

30 Saturation of the solution with the Agent means addition of, for example the amorphous form to the sodium salt solution until the solution is saturated with respect to the

- 6 -

amorphous form. Further amorphous form is added to maintain the saturation once crystallisation of Form B has started.

The process of the invention is conveniently carried out between 15 and 45°C, more conveniently at ambient temperature.

5 Form B may also be formed by seeding an isopropanol solution or slurry of Form A of the Agent, or by prolonged stirring of a suspension of the amorphous form.

The utility of the compound of the invention may be demonstrated by standard tests and clinical studies, including those described in International patent application publication number WO03/015774, which is hereby incorporated by reference.

10 A further feature of the invention is a pharmaceutical composition comprising Form B of the Agent, together with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

According to another aspect of the invention there is provided the use of a Form B of the Agent for use as a medicament.

15 According to another aspect of the invention there is provided Form B of the Agent for use as a medicament for treatment of a disease mediated through GLK, in particular type 2 diabetes.

Further according to the invention there is provided the use Form B of the Agent in the preparation of a medicament for treatment of a disease mediated through GLK, in particular type 2 diabetes.

20 The compound is suitably formulated as a pharmaceutical composition for use in this way.

According to another aspect of the present invention there is provided a method of treating GLK mediated diseases, especially diabetes, by administering an effective amount of Form B of the Agent to a mammal in need of such treatment.

25 Specific diseases which may be treated by a compound or composition of the invention include: blood glucose lowering in Type 2 Diabetes Mellitus without a serious risk of hypoglycaemia (and potential to treat type 1), dyslipidemia, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome X, impaired glucose tolerance.

30 The GLK/GLKRP system can be described as a potential "Diabesity" target (of benefit in both Diabetes and Obesity). Thus, according to another aspect of the invention there is provided the use of a Form B of the Agent, in the preparation of a medicament for use in the combined treatment or prevention, particularly treatment of diabetes and obesity.

- 7 -

According to another aspect of the invention there is provided the use of Form B of the Agent in the preparation of a medicament for use in the treatment or prevention, particularly treatment of obesity.

According to another aspect of the invention there is provided Form B of the Agent
5 for use as a medicament for treatment or prevention, particularly treatment of obesity.

According to a further aspect of the invention there is provided a method for the combined treatment of obesity and diabetes by administering an effective amount of Form B of the Agent, to a mammal in need of such treatment.

According to a further aspect of the invention there is provided a method for the
10 treatment of obesity by administering an effective amount of Form B of the Agent to a mammal in need of such treatment.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible
15 powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing). Dosage forms suitable for oral use are preferred.

20 The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for
25 example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their
30 disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

- 8 -

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

5 Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or
10 condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example
15 heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and
20 hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

 Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as
25 beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

 Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or
30 wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

77

- 9 -

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

10 Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using 15 one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

20 Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

25 For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral 30 administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will

- 10 -

generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

- 5 The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

- 10 In using a compound of the Form B for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.5 mg to 75 mg per kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.5 mg to 30 mg per kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for
15 example, 0.5 mg to 25 mg per kg body weight will be used. Oral administration is however preferred.

In the following non-limiting Examples, unless otherwise stated:

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in *vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by
20 filtration;
- (ii) operations were carried out at room temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon or nitrogen;
- (iii) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- 25 (iv) the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) with a field strength (for proton) of 300MHz (generally using a Varian Gemini 2000) or 400 MHz (generally using a Bruker Avance DPX400), unless otherwise stated, and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as
30 follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin, quintet;
- (v) Purification by chromatography generally refers to flash column chromatography, on silica unless otherwise stated. Column chromatography was generally carried out using

- 11 -

prepacked silica cartridges (from 4g up to 400g) such as RedisepTM (available, for example, from Presearch Ltd, Hitchin, Herts, UK) or Biotage (Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK), eluted using a pump and fraction collector system. Purification by Solid Phase Extraction (SPE) methods generally refers to the use of chromatography cartridges packed with SPE materials such as ISOLUTE® SCX-2 columns (available, for example, From International Sorbent Technology Ltd, Dryffryn Business Park, Hengoed, Mid Glamorgan, UK);

(iv) Melting points were generally carried out by Differential Scanning Calorimetry (DSC). It will be understood that the onset and/or peak temperature values of the DSC may vary slightly from one machine to another, one method to another or from one sample to another, and so the values quoted are not to be construed as absolute. It will be appreciated that some samples may be solvates and that this may also affect melting points.

Abbreviations

DCM	dichloromethane
DSC	differential scanning calorimetry
15 XRPD	X-ray powder diffraction

Example 1

Preparation of 3-{[5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl]oxy}-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide – Form B

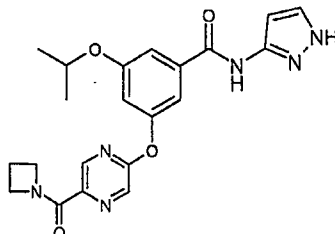
The X-ray powder diffraction spectra for Form A showed the material to be crystalline. This material had a melting point of 108.5°C (onset). In order to produce the second crystalline form, Form B, 200mg of material was placed in a vial with a magnetic flea, and 2ml of isopropanol (IPA) added. The vial was then sealed tightly with a cap. The slurry was then left to stir on a magnetic plate at ambient temperature (25°C). After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form B) was determined to be crystalline by XRPD and seen to be different to Form A. This material (Form B) had a melting point of 136.8°C (onset).

Form A may be prepared as described in PCT/GB2006/002471 (WO2007/007041) or as follows:

30

- 12 -

3-{{5-(Azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl}oxy}-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide – Form A



5

tert-Butyl 3-[(3-hydroxy-5-propan-2-yloxy-benzoyl)amino]pyrazole-1-carboxylate (56.3 g) was dissolved in acetonitrile (500 ml) and charged to a 3L fixed vessel. Potassium carbonate (325 mesh, 64.5g) was added, followed by azetidin-1-yl-(5-chloropyrazin-2-yl)methanone (33.5 g) with an acetonitrile charge wash (100 ml). The mixture was stirred rapidly and
10 warmed to 60°C under nitrogen. Extra acetonitrile (250 ml) was added and the mixture stirred at 60°C for 20 hours.

After cooling to room temperature the potassium carbonate was filtered off and the filtrate was concentrated under vacuum to remove the acetonitrile. The residual solution was poured into water (1500 ml) with stirring and the precipitated solid was filtered off. The solid
15 was dissolved in dichloromethane (560 ml), washed with 1:1 brine/saturated sodium hydrogen carbonate (2 × 500 ml) and dried (MgSO₄). Trifluoroacetic acid (100 ml) was added and the solution was stirred at room temperature for 20 hours. The solvent was removed under vacuum and azeotroped with toluene. The residue was dissolved in ethyl acetate (500 ml) and washed with saturated sodium hydrogen carbonate (2 x 500 ml), brine
20 (500 ml) dried (MgSO₄) and concentrated to leave a waxy solid (64 g). This was triturated with ethyl acetate (200 ml) at 45°C for 2 hr. The solid was filtered off, washed with ethyl acetate and dried in a vacuum oven at 40°C overnight to leave a solid (52 g). The crude solid was purified by flash chromatography on silica, eluting with methanol containing 2% ammonia in dichloromethane (0.5 to 6.5%) to afford the title compound (48.4 g).

25 The solid was dissolved in refluxing ethyl acetate (900 ml). Small amount of undissolved extraneous material remained. The solution was filtered whilst hot and cooled to 60°C, isohexane (250 ml) was added dropwise (at the end of the addition cloudiness remained). The slurry was cooled to 20°C over approx 1 hour and then stirred at room temp

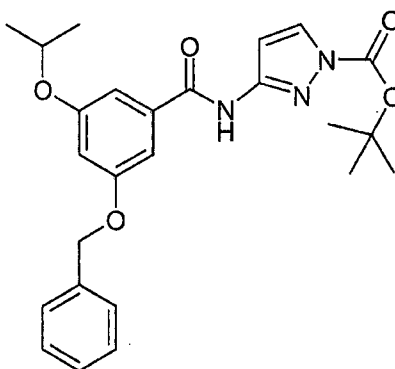
- 13 -

for 20 hours. The slurry was filtered and washed with isohexane (2×200 ml). The solid was dried in a vacuum oven at 60°C for 24 hours afford the title compound as form A (33.1 g). ^1H NMR δ (400 MHz, CDCl_3) 1.36 (6H, d), 2.34 - 2.42 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.55 - 4.61 (1H, m), 4.68 (2H, t), 6.83 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.80 (1H, d), 10.42 (1H, s).

Form B may also be prepared in a similar way using form A' instead of form A.

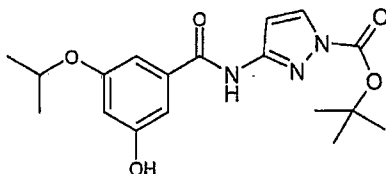
The starting materials were prepared as follows:

tert-Butyl 3-[(3-phenylmethoxy-5-propan-2-yloxy-benzoyl)amino]pyrazole-1-carboxylate

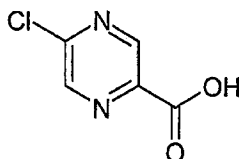


A solution of oxalyl chloride (76 ml) in dichloromethane (125 ml) was added dropwise to a slurry of 3-phenylmethoxy-5-propan-2-yloxy-benzoic acid (CAS no. 852520-53-7) (50 g) and dimethylformamide (1 ml) in dichloromethane (300 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed under vacuum and azeotroped with toluene (200 ml). The residue was dissolved in dry pyridine (100 ml). The mixture was added slowly to a mixture of tert-butyl 3-aminopyrazole-1-carboxylate (CAS no. 863504-84-1) (38.4 g) in dry pyridine (325 ml) under nitrogen over 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and solvent was removed under vacuum and azeotroped with toluene. The residue was partitioned between dichloromethane (500 ml) and water (500 ml) and the organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate (500 ml) and brine (500 ml) and dried (MgSO_4) and concentrated under vacuum, azeotroped twice with toluene to leave a residue which was purified by flash chromatography, eluting with 25-50% ethyl acetate in isohexane (25 to 50%) to afford the title compound (76.4 g).

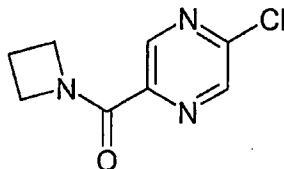
- 14 -

tert-Butyl 3-[(3-hydroxy-5-propan-2-yloxy-benzoyl)amino]pyrazole-1-carboxylate

- 5 To a solution of tert-butyl 3-[(3-phenylmethoxy-5-propan-2-yloxy-benzoyl)amino]pyrazole-1-carboxylate (76.4 g) in methanol (764 ml) was added 10% palladium on carbon (7.6 g) and the resulting mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at a pressure of 5 bar for 20 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite. The filtrate was concentrated under vacuum to leave a solid (66 g). This was purified by flash chromatography on silica, eluting with ethyl acetate in isohexane (10 to 70%) to give the title compound (56.4 g).

5-Chloropyrazine-2-carboxylic acid

- 15 Methyl 5-chloropyrazine-2-carboxylate (CAS no. 33332-25-1)(345.1 g) was dissolved in DMF (1.73 l). Lithium chloride (423.9 g) was added and the mixture heated to 140°C over one hour. The mixture was evaporated, and the residue dissolved in water (3.4 l) by continued stirring. The solution was acidified by addition of 2N HCl (900 ml) and extracted into ethyl acetate (5 × 1.73 l). The combined organic extracts were washed with water (2 × 900 ml), brine (900 ml), dried (MgSO₄), and evaporated to give the title compound (298.1 g). ¹H NMR δ (400.132 MHz, DMSO) 8.92 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 13.87 (s, 1H).

Azetidin-1-yl-(5-chloropyrazin-2-yl)methanone

- 15 -

5-Chloropyrazine-2-carboxylic acid (277.4 g) was added to a solution of oxalyl chloride (186.5 ml) in dichloromethane (3.1 l) and the resulting mixture was stirred for 3 hours. The residue was dissolved in DCM (6.2 l), filtered and added to a solution of azetidine hydrochloride (CAS no. 36520-39-5) (180 g) and triethylamine (560 ml) in DCM (3.1 l). The mixture was stirred 10 minutes and solvent removed by evaporation. Residue partitioned between ethyl acetate (3.1 l) and water (3.1 l), extracted further into ethyl acetate (2 × 800 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 l), brine (3 l), dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 50% ethyl acetate in isohexane to give the product (210 g). ¹H NMR δ (400 MHz, DMSO) 2.27 - 2.34 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 8.83 (d, 1H), 8.92 (d, 1H); m/z 198 (M+H)⁺.

Preparation of Form B by seeding

To a sample of Form A (3.9 g, 9.3 mmol) was added isopropanol (3 mL). A sample of seed crystals of Form B prepared previously (20 mg) was added, and the resulting slurry was stirred at room temperature for 3 days. The solid was isolated by filtration and dried under vacuum (3.31 g, 85%). The DSC indicated complete conversion to the new form, melting point 136.4 (onset).

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) 1.36 (6H, d), 2.34 - 2.42 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.55 - 4.61 (1H, m), 4.68 (2H, t), 6.83 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.80 (1H, d), 10.42 (1H, s).

X-Ray Powder Diffraction of Form B

Table B

% Relative Intensity*	Definition
25 - 100	vs (very strong)
10 - 25	s (strong)
3 - 10	m (medium)
1 - 3	w (weak)

* The relative intensities are derived from diffractograms measured with fixed slits

Analytical Instrument: Siemens D5000. The X-ray powder diffraction spectra were determined by mounting a sample of the crystalline material on a Siemens single silicon crystal (SSC) wafer mount and spreading out the sample into a thin layer with the aid of a

- 16 -

microscope slide. The sample was spun at 30 revolutions per minute (to improve counting statistics) and irradiated with X-rays generated by a copper long-fine focus tube operated at 40kV and 40mA with a wavelength of 1.5406 angstroms. The collimated X-ray source was passed through an automatic variable divergence slit set at V20 and the reflected radiation

5 directed through a 2mm antiscatter slit and a 0.2mm detector slit. The sample was exposed for 1 second per 0.02 degree 2-theta increment (continuous scan mode) over the range 2 degrees to 40 degrees 2-theta in theta-theta mode. The running time was 31 minutes and 41 seconds. The instrument was equipped with a scintillation counter as detector. Control and data capture was by means of a Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation operating with

10 Diffract+ software. Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios that may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface

15 planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values.

Differential Scanning Calorimetry

Analytical Instrument: Mettler DSC820e. Typically less than 5mg of material

20 contained in a 40µl aluminium pan fitted with a pierced lid was heated over the temperature range 25°C to 325°C at a constant heating rate of 10°C per minute. A purge gas using nitrogen was used - flow rate 100ml per minute.

- 17 -

Claims

1. A crystalline form of the compound 3-{{5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl}oxy}-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at at least one of the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6° and 18.0°.
2. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6° and 18.0°.
3. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6°, 18.0° and 25.6°.
4. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6°, 18.0°, 25.6° and 23.8°.
5. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8° and 11.5°.
6. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5° and 9.1°.
7. A crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray diffraction pattern substantially the same as the X-ray diffraction pattern shown in Figure A.
8. A crystalline form of the compound 3-{{5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl}oxy}-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide having a melting point of about 136.8°C (onset).

- 18 -

9. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form as claimed in any one of claims 1 to 8, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5 10. A process for formation of a crystalline form as defined in any one of claims 1 to 8 from a solution of form A or A' in isopropanol.
11. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use as a medicament.
- 10 12. A compound according to Claim 11, wherein the medicament is a medicament for treatment of a disease mediated through GLK, in particular type 2 diabetes.
13. The use of a compound according to any one of claims 1 to 8 in the preparation of a medicament for treatment of a disease mediated through GLK.
- 15 14. The use of a compound according to any one of claims 1 to 8 in the preparation of a medicament for treatment of type 2 diabetes.
15. A method of treating GLK mediated diseases by administering an effective amount of a compound of any one of claims 1 to 8 to a mammal in need of such treatment.
- 20 16. The method of claim 15 wherein the GLK mediated disease is type 2 diabetes.

25

30

37

Figure A: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form B

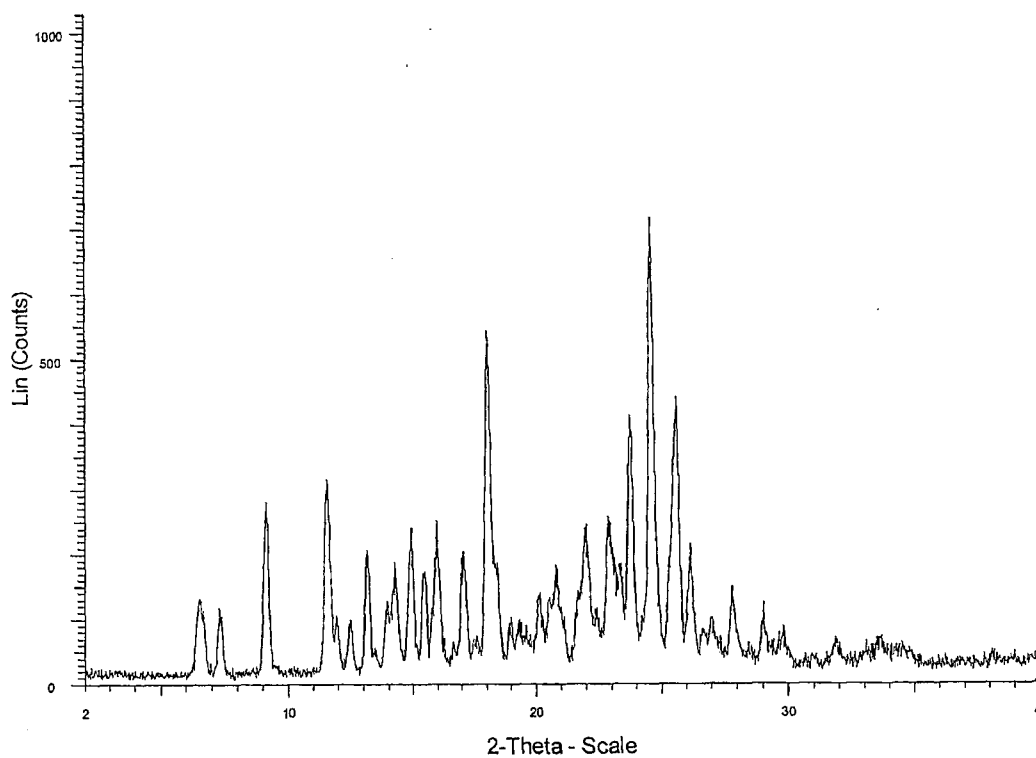
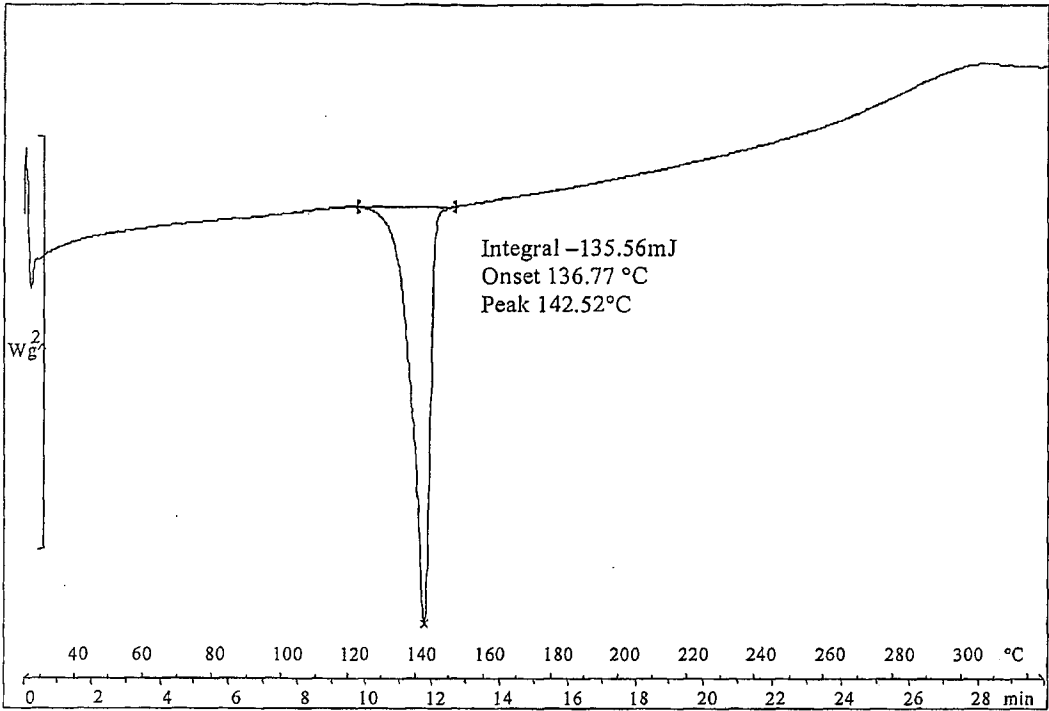


Figure B: DSC Thermogram of Form B



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Bureau International



(43) Fecha de publicación internacional
26 de junio de 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/075073 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 403/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional :
PCT/GB2007/004925
- (22) Fecha de presentación internacional:
20 de diciembre de 2007 (20.12.2007)
- (25) Idioma de presentación: Inglés
- (26) Idioma de publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la prioridad:
60/871,255 21 de diciembre de 2006 (21.12.2006) US
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo MG, US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (71) Solicitante (sólo MG): ASTRAZENECA UK LIMITED
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London,
W1K 1LN (GB).
- (72) Inventores; et
- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): MCCABE, James
[GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire
SK10 2NA (GB) TOMKINSON, Gary, Peter [GB/GB];
AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10
2NA (GB).

- (74) Mandatario: GLOBAL INTELLECTUAL
PROPERTY ; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje
(SE).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- con informe de búsqueda internacional

WO 2008/075073 A1

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE COMPOUND USEFUL AS GLK ACTIVATOR

(54) Título : NUEVO COMPUESTO CRISTALINO ÚTIL COMO ACTIVADOR DE GLK

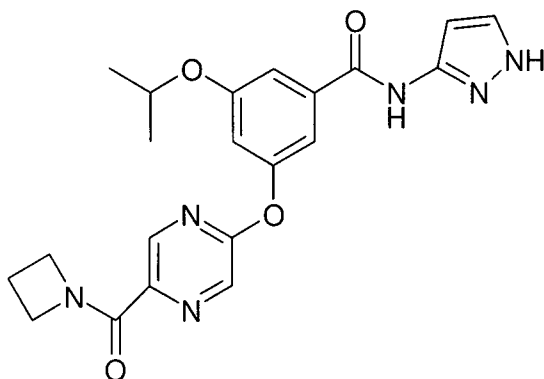
(57) Abstract: A novel crystalline form of 3-[[5-(azetidin-1-ylcarbonyl)pyrazin-2-yl]oxy]-5-[(1-methylethyl)oxy]-N-1H-pyrazol-3-ylbenzamide is described in the specification. This compound is a glucokinase (GLK or GK) activator and useful as a pharmaceutical agent in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through GLK, leading to a decreased glucose threshold for insulin secretion. Processes for the manufacture of the crystalline form, pharmaceutical compositions comprising the crystalline form and the use of the crystalline form in medical treatment are also described.

(57) Resumen : Se describe en la descripción una nueva forma cristalina de 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonyl)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida. Este compuesto es un activador de la glucocinasa (GLK o GK) y resulta útil como agente farmacéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección médica mediada por GLK, que produce la reducción del umbral de glucosa para la secreción de insulina. También se describen procesos para la fabricación de la forma cristalina, composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina y el uso de la forma cristalina en tratamientos médicos.

- 1 -

NUEVO COMPUESTO CRISTALINO ÚTIL COMO ACTIVADOR DE GLK

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto químico cristalino y más particularmente a una forma cristalina de 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida, al cual se hace referencia en lo sucesivo, en la presente, como “el Agente” y se ilustra en la presente en la siguiente Fórmula (I), siendo dicho compuesto un activador de la glucocinasa (GLK o GK) y resulta útil como agente farmacéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección médica mediada por GLK, que produce la reducción del umbral de glucosa para la secreción de insulina. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de la forma cristalina, a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina y al uso de la forma cristalina en tratamientos médicos.



(I)

La solicitud de patente internacional PCT/GB2006/002471 (WO2007/007041) divulga el Agente en dos formas cristalinas distintas (Ejemplo 39k). Una se cristalizó de acetonitrilo y presentó un punto de fusión (inicio de la fusión) de 108.5°C. En lo sucesivo, se hará referencia a esta forma en la presente como Forma A. La otra forma cristalina descrita en la página 176 de WO2007/007041 presentó un punto de fusión (inicio de la fusión) de 113.8°C. Se hará referencia en lo sucesivo a esta forma como Forma A'. También se describe en la presente la preparación de la Forma A en el Ejemplo más adelante. La Forma A y la Forma A' se convierten en la forma amorfa en medio acuoso. La forma amorfa tiene un perfil de solubilidad diferente al de la Forma A. Se prefieren, para formulaciones farmacéuticas, las formas cristalinas estables que no se convierten en otras formas con solubilidades diferentes en medio acuoso.

- 2 -

Los inventores acaban de descubrir de forma sorprendente e inesperada una segunda forma cristalina del Agente que es significativamente más estable que la Forma A y que la Forma A', y que no se convierte significativamente en otras formas en medio acuoso. Se hará referencia en lo sucesivo a esta forma del Agente, en la presente, como Forma B.

5 La Forma B se caracteriza por que proporciona al menos uno de los siguientes valores para 2-theta (2θ) medidos utilizando radiación CuKα: 24.6° y 18.0°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 24.6°.

10 De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 18.0°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6° y 18.0°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos tres picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6°, 18.0° y 25.6°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cuatro picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6°, 18.0°, 25.6° y 23.8°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8° y 11.5°.

25 De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos seis picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5° y 9.1°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5°, 9.1°, 22.9°, 15.9°, 14.9° y 22.0°.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo considerablemente igual al patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Figura A.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ más o menos 0.5° 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 18.0^\circ$ más o menos 0.5° 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ y 18.0° , donde dichos valores pueden ser más o menos 0.5° 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 24.6^\circ, 18.0^\circ, 25.6^\circ, 23.8^\circ, 11.5^\circ, 9.1^\circ, 22.9^\circ, 15.9^\circ, 14.9^\circ$ y 22.0° , donde dichos valores pueden ser más o menos 0.5° 2-theta .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos-X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 24.6^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos-X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 18.0^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos-X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 24.6^\circ$ y 18.0° .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 24.6^\circ, 18.0^\circ, 25.6^\circ, 23.8^\circ, 11.5^\circ, 9.1^\circ, 22.9^\circ, 15.9^\circ, 14.9^\circ$ y 22.0° .

De acuerdo con la presente invención se estipula una forma cristalina del Agente, la cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo considerablemente igual al que se muestra en la Figura A.

La Forma B se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X en polvo considerablemente igual al que se muestra en la Figura A. Los diez picos más prominentes se muestran en la Tabla A:

Tabla A

5 Los diez picos de difracción de rayos X en polvo más prominentes para la Forma B

Ángulo 2- Theta (2θ)	Intensidad %	Intensidad Relativa (%)
24.573	100	me
18.011	74.5	me
25.577	61.4	me
23.753	57.5	me
11.510	43.1	me
9.107	38.9	me
22.885	35.7	me
15.947	34.7	me
14.872	33.4	me
21.968	33.4	me

me = muy elevada

10 El análisis de calorimetría diferencial de barrido (CDB) muestra que la Forma B es un sólido con un punto de fusión elevado con un inicio de la fusión a 136.8°C y un máximo a 142.5°C (Figura B).

15 Cuando se indica que la presente invención se refiere a una forma cristalina del Agente en la Forma B, el grado de cristalinidad es convenientemente mayor del 60%. Más convenientemente, es mayor de aproximadamente el 80%. Particularmente, es mayor de aproximadamente el 90%. Más particularmente, es mayor de aproximadamente el 95%. Muy particularmente, el grado de cristalinidad es mayor de 98%.

20 La Forma B (Forma IPA) proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo considerablemente iguales a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en la Figura A y presenta los diez picos considerablemente más prominentes (valores del ángulo 2-theta) que se muestran en la Tabla A. Se sobreentenderá que los valores de 2-theta

- 5 -

para el patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un equipo a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores indicados no se deben interpretar como absolutos.

Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene
5 uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tal como el equipamiento o el equipo utilizado). En particular, generalmente se sabe que las intensidades en los patrones de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida. Por lo tanto, se sobreentenderá que la Forma B (Forma IPA) de la presente invención no se limita a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos-X en polvo
10 idénticos al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura A, y que cualquiera de los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo considerablemente iguales al que se muestra en la Figura A quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención. Un experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo será capaz de juzgar la existencia de una identidad considerable entre patrones de difracción
15 de rayos X en polvo.

Los expertos en el campo de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos de tamaño mayor de 30 micrones y por relaciones de aspecto no unitario, los cuales pueden afectar al análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las
20 reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y por la calibración cero del difractómetro. Puede que también produzca un pequeño efecto cuán plana sea la superficie. De ahí que los datos presentados para el patrón de difracción no se deban considerar como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948),
25 Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es aproximadamente menor o igual al 5%, en particular más o menos 0.5° 2-theta, y se debe tener en cuenta tal grado de error de medida cuando se considere el patrón de
30 difracción de rayos X en polvo de la Figura A y cuando se lea la Tabla A. Además, se deberá sobreentender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y de la preparación de la muestra (orientación preferida).

- 6 -

Como se mencionó anteriormente en la presente, la Forma B es una forma más estable del compuesto de Fórmula (I) que la Forma A. Las suspensiones competitivas de la Forma A y la Forma B en solventes diferentes muestran que la Forma B es la forma más estable. La Forma B también presenta una endoterma de fusión mucho más elevada.

5 La Forma B se puede obtener por suspensión de la Forma A en isopropanol (propan-2-ol).

Por lo tanto, en otro aspecto más de la presente invención se estipula un proceso para la fabricación de la Forma B de un compuesto de Fórmula (I), el cual comprende formar cristales a partir de una solución saturada del compuesto de Fórmula (I) en isopropanol.

10 La saturación de la solución con el Agente supone la adición, por ejemplo, de la forma amorfa a la solución de la sal sódica hasta que la solución esté saturada con respecto a la forma amorfa. Se añade más forma amorfa para mantener la saturación una vez haya comenzando la cristalización de la Forma B.

El proceso de la invención se lleva a cabo convenientemente a una temperatura entre
15 15 y 45°C, más convenientemente a temperatura ambiente.

La Forma B también se puede formar por siembra de una solución o suspensión de la Forma A del Agente en isopropanol o por agitación continua de una suspensión de la forma amorfa.

Se puede demostrar la utilidad del compuesto de la invención mediante pruebas
20 estándares, tal como estudios clínicos, incluidos aquellos que se describen en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO03/015774, que se incorpora a la presente por referencia.

Otra característica más de la invención es una composición farmacéutica que comprende la Forma B del Agente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente
25 aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de una Forma B del Agente para utilizar como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula la Forma B del Agente para utilizar como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en
30 particular, la diabetes tipo 2.

Además, de acuerdo con la invención se estipula el uso de la Forma B del Agente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en particular, la diabetes tipo 2.

El compuesto se formula convenientemente como una composición farmacéutica para
5 utilizar de este modo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un método para tratar enfermedades mediadas por GLK, especialmente diabetes, mediante la administración de una cantidad eficaz de la Forma B del Agente a un mamífero que requiera tal tratamiento.

Las enfermedades específicas que se pueden tratar con un compuesto o con una
10 composición de la invención incluyen: bajada de glucosa en sangre en la diabetes mellitus tipo 2 sin correr un riesgo grave de hipoglucemia (y potencial para tratar la tipo 1), dislipemia, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico X e intolerancia a la glucosa.

El sistema GLK/GLKRP se puede describir como un objetivo potencial de la
"diabesidad" (beneficiosos tanto en la diabetes como en la obesidad). Así pues, de acuerdo
15 con otro aspecto de la invención se estipula el uso de una Forma B del Agente en la preparación de un medicamento para utilizar en el tratamiento o la prevención combinados, particularmente, en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de la Forma B del Agente en la preparación de un medicamento para utilizar en el tratamiento o la prevención,
20 particularmente, en el tratamiento de la obesidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula la Forma B del Agente para utilizar como un medicamento para el tratamiento o la prevención, particularmente, para el tratamiento de la obesidad.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención se estipula un método para el
25 tratamiento combinado de la obesidad y de la diabetes mediante la administración de una cantidad eficaz de la Forma B del Agente a un mamífero que requiera tal tratamiento.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención se estipula un método para el tratamiento de la obesidad mediante la administración de una cantidad eficaz de la Forma B del Agente a un mamífero que requiera tal tratamiento.

30 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por

- 8 -

ejemplo como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa estéril u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Se prefieren las formas de dosificación para uso oral.

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, de uso común en la materia. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saporíferos y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato cálcico o carbonato cálcico, agentes de granulación o desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertas para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o con un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como sodio carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido

- 9 -

de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, saporíferos y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener también un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tal como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden presentar también en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como soja, lecitina y ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán

polioxietilenado. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener también un agente
5 emoliente, conservante, saporífero y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden presentar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, la cual se puede formular conforme a procedimientos de uso común utilizando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados mencionados anteriormente. Una
10 preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para administrar por inhalación se pueden presentar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo como un aerosol
15 que contiene microgotas líquidas o sólidas finamente divididas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tal como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad dosificada del principio activo.

Para más información sobre la formulación el lector debe referirse al Capítulo 25.2 en
20 el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará forzosamente en función del huésped a tratar y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada para la
25 administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de agente activo acompañado de una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más
30 información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación el lector debe referirse al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto variará obviamente según la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, conforme a los principios habituales en el campo de la medicina.

- 5 Al usar un compuesto de la Forma B con fines terapéuticos o profilácticos éste se administrará generalmente de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0.5 mg a 75 mg por kg de peso corporal, proporcionada si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis inferiores cuando se emplee una vía parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para la administración intravenosa se empleará generalmente una
- 10 dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0.5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. De forma análoga, para la administración por inhalación se empleará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0.5 mg a 25 mg por kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral.

En los siguientes ejemplos no limitantes, a menos que se indique lo contrario:

- 15 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria al vacío y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales tales como los agentes de secado por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;
- 20 (iii) los rendimientos se dan a efectos meramente ilustrativos y no representan necesariamente el máximo alcanzable;
- (iv) se confirmaron las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (generalmente de protón) con un campo (para el protón) de 300 MHz de potencia (generalmente utilizando un Varian Gemini 2000) o de 400 MHz de
- 25 potencia (generalmente utilizando un Bruker Avance DPX400), a menos que se indique lo contrario, y mediante técnicas de espectrometría de masas; se midieron los valores para el desplazamiento químico de protón de resonancia magnética en la escala delta y las multiplicidades se expresan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuatriplete; quin, quintuplete;
- 30 (v) la purificación por cromatografía se refiere generalmente a cromatografía ultrarrápida en columna en sílice, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía en columna se llevó a cabo generalmente utilizando cartuchos de sílice preempaquetados (de 4 g

hasta 400 g) tales como Redisep™ (disponible, por ejemplo, de Presearch Ltd, Hitchin, Herts, Reino Unido) o Biotage (Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, Reino Unido), eluidos utilizando una bomba y un sistema colector de fracciones. Los métodos de purificación por extracción en fase sólida (EFS) generalmente se refieren al uso de cartuchos cromatográficos empaquetados con materiales para la EFS, tales como las columnas ISOLUTE® SCX-2 (disponibles, por ejemplo, de International Sorbent Technology Ltd, Dryffryn Business Park, Hengoed, Mid Glamorgan, Reino Unido);

(iv) Se obtuvieron los puntos de fusión generalmente por calorimetría diferencial de barrido (CDB). Se entenderá que los valores de temperatura máxima y/o de inicio de la CDB pueden variar ligeramente de un equipo a otro, de un método a otro o de una muestra a otra, y por lo tanto los valores indicados no deben ser interpretados como absolutos. Se deberá tener en cuenta que algunas de las muestras pueden ser solvatos y que esto también puede afectar a los puntos de fusión.

Abreviaturas:

DCM	Diclorometano
CDB	Calorimetría diferencial de barrido
DRXP	Difracción de rayos X en polvo

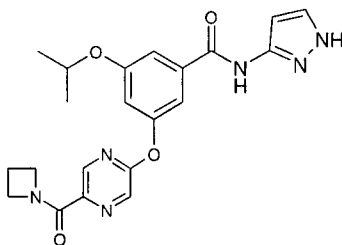
Ejemplo 1

Preparación de 3-[[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida – Forma B

Los espectros de difracción de rayos X en polvo para la Forma A mostraron que el material era cristalino. Este material presentó un punto de fusión de 108.5°C (inicio de la fusión). Para obtener la segunda forma cristalina, Forma B, se introdujeron 200 mg de material en un vial con imán agitador y se añadieron 2 ml de isopropanol (IPA). Posteriormente, el vial se cerró herméticamente con un tapón. La suspensión se dejó agitar sobre una placa magnética a temperatura ambiente (25°C). Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se quitó el tapón y se dejó secar suspensión en condiciones ambientales antes de analizarla por DRXP y CDB. Se determinó que esta forma (Forma B) era cristalina por DRXP y se observó que era diferente de la Forma A. Este material (Forma B) presentó un punto de fusión de 136.8°C (inicio de la fusión).

La Forma A se puede preparar como se describe en PCT/GB2006/002471 (WO2007/007041) o como se indica a continuación:

5 **3-[[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi]-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-il]benzamida – Forma A**



- 10 Se disolvió 3-[(3-hidroxi-5-propan-2-iloxibenzoil)amino]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (56.3 g) en acetonitrilo (500 ml) y se introdujo en un recipiente de a 3L fijo. Se añadió carbonato de potasio (malla 325, 64.5 g) seguido de azetidin-1-il-(5-cloropirazin-2-il)metanona (33.5 g) con una carga de acetonitrilo para lavado (100 ml). La mezcla se agitó rápidamente y se calentó hasta 60°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió más acetonitrilo
- 15 (250 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 horas.

Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el carbonato de potasio por filtración y el filtrado se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. La solución residual se vertió sobre agua (1500 ml) con agitación y el sólido precipitado se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano (560 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro

20 sódico/bicarbonato sódico saturado 1:1 (2 x 500 ml) y se secó (MgSO₄). Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminó el solvente al vacío y se formó un azeótropo con tolueno. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 500 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un

25 sólido ceroso (64 g). Éste se trituroó con acetato de etilo (200 ml) a 45°C durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para dar un sólido (52 g). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

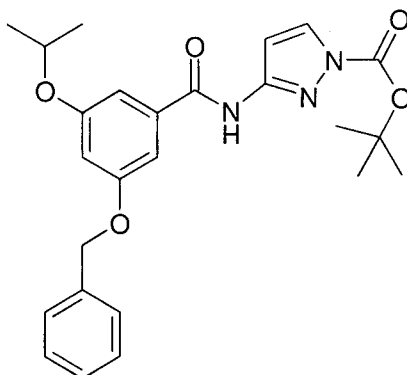
sílice, eluyendo con metanol que contenía amoniaco al 2% en diclorometano (de 0.5 a 6.5%) para dar el compuesto del título (48.4 g).

El sólido se disolvió en acetato de etilo a reflujo (900 ml). Una pequeña cantidad de material extrínseco no se disolvió. La solución se filtró estando aún caliente y se enfrió hasta 60°C. Se añadió isohexano (250 ml) gota a gota (la solución seguía siendo turbia cuando se finalizó la adición). La suspensión se enfrió hasta 20°C en el transcurso de aproximadamente 1 hora y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión se filtró y se lavó con isohexano (2 x 200 ml). El sólido se secó en un horno al vacío a 60°C durante 24 horas para dar el compuesto del título como la Forma A (33.1 g). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 1.36 (6H, d), 2.34 - 2.42 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.55 - 4.61 (1H, m), 4.68 (2H, t), 6.83 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.80 (1H, d), 10.42 (1H, s).

La Forma B también se puede preparar de una forma similar utilizando la Forma A' en vez de la Forma A.

Los materiales de partida se prepararon como se indica a continuación:

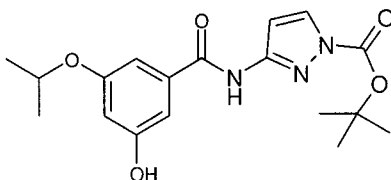
3-[(3-Fenilmetoxi-5-propan-2-iloxibenzoil)amino]pirazol-1-carboxilato de tert-butilo



Se añadió una solución de cloruro de oxalilo (76 ml) en diclorometano (125 ml) gota a gota a una suspensión de ácido 3-fenilmetoxi-5-propan-2-iloxi-benzoico (N.º CAS 852520-53-7) (50 g) y dimetilformamida (1 ml) en diclorometano (300 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente al vacío y se formó un azeótropo con tolueno (200 ml). El residuo se disolvió en piridina seca (100 ml). La mezcla se añadió lentamente a una mezcla de 3-aminopirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 863504-84-1) (38.4 g) en piridina seca (325 ml) en atmósfera de nitrógeno en el transcurso de 5 minutos.

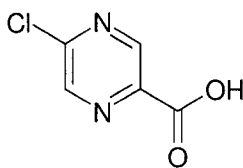
- La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se eliminó al vacío y se formó un azeótropo con tolueno. El residuo se particionó entre diclorometano (500 ml) y agua (500 ml), y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (500 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se
- 5 formó un azeótropo dos veces con tolueno para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 25-50% de acetato de etilo en isohexano (de 25 a 50%) para dar el compuesto del título (76.4 g).

10 **3-[(3-hidroxi-5-propan-2-iloibenzoi)amino]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**



- Se añadió a una solución de 3-[(3-fenilmetoxi-5-propan-2-iloibenzoi)amino]pirazol-1-
- 15 carboxilato de *tert*-butilo (76.4 g) en metanol (764 ml) paladio al 10% sobre carbono (7.6 g) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 bar durante 20 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de celita. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido (66 g). Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con acetato de etilo en isohexano (de 10 a 70%) para dar el compuesto del título
- 20 (56.4 g).

Ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico

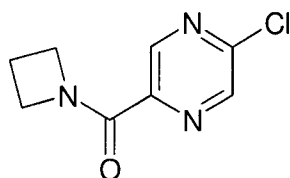


- Se disolvió 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (N.º CAS 33332-25-1) (345.1 g) en DMF
- 25 (1.73 l). Se añadió cloruro de litio (423.9 g) y la mezcla se calentó hasta 140°C en el transcurso de una hora. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en agua (3.4 l) mediante

- 16 -

agitación continua. La solución se acidificó por adición de HCl 2N (900 ml) y se extrajo en acetato de etilo (5×1.73 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2×900 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar el compuesto del título (298.1 g). ^1H RMN δ (400.132 MHz, DMSO) 8.92 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 13.87 (s, 1H).

Azetidin-1-il-(5-cloropirazin-2-il)metanona



Se añadió ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (277.4 g) a una solución de cloruro de oxalilo (186.5 ml) en diclorometano (3.1 l) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El residuo se disolvió en DCM (6.2 l), se filtró y se añadió a una solución de clorhidrato de azetidina (Nº. CAS 36520-39-5) (180 g) y trietilamina (560 ml) en DCM (3.1 l). La mezcla se agitó 10 minutos y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se particionó entre acetato de etilo (3.1 l) y agua (3.1 l) y además se extrajo en acetato de etilo (2×800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 l), solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 l), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en isohexano para dar el producto (210 g). ^1H RMN δ (400 MHz, DMSO) 2.27 - 2.34 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 8.83 (d, 1H), 8.92 (d, 1H); m/z 198 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de la Forma B por siembra

Se añadió isopropanol (3 mL) a una muestra de la Forma A (3.9 g, 9.3 mmol). Se añadió una muestra de cristales de siembra de la Forma B preparados previamente (20 mg) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío (3.31 g, 85%). La CDS indicó la conversión completa a la nueva forma, punto de fusión: 136.4°C (inicio de la fusión).

^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3) 1.36 (6H, d), 2.34 - 2.42 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.55 - 4.61 (1H, m), 4.68 (2H, t), 6.83 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.80 (1H, d), 10.42 (1H, s).

Difracción de rayos X en polvo de la Forma B

Tabla B

Intensidad Relativa* %	Definición
25 - 100	me (muy elevada)
10 - 25	e (elevada)
3 - 10	m (media)
1 - 3	b (baja)

* Las intensidades relativas se dedujeron a partir de los difractogramas medidos con rendijas
5 fijas.

Equipo Analítico: Siemens D5000. Los espectros de difracción de rayos X en polvo se
determinaron colocando una muestra del material cristalino sobre soportes de obleas de
monocristales de silicio (SSC, por sus siglas en inglés) de Siemens y extendiendo la muestra
en una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos para microscopios. La muestra se
10 centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del conteo) y se irradió
con rayos X generados por un tubo de cobre con enfoque fino y de largo alcance, en
funcionamiento a 40kV y a 40mA, y con una longitud de onda de 1.5406 angstroms. La fuente
de rayos X colimados se hizo pasar a través de una rendija automática de divergencia variable,
ajustada a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de
15 2mm y una rendija de acceso al detector de 0.2mm. La muestra se expuso durante 1 segundo
por incremento de 2-theta de 0.02 grados (modo de barrido continuo) a lo largo del intervalo
de 2-theta de 2 grados a 40 grados en modo theta-theta. El tiempo del barrido fue de 31
minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como
detector. El control y la recogida de datos se realizaron por medio de un ordenador Dell
20 Optiplex 686 NT 4.0 operando con el software Diffrac+. Los expertos en el campo de la
difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se
puede ver afectada, por ejemplo, por granos de tamaño mayor de 30 micrones y por relaciones
de aspecto no unitario que pueden afectar al análisis de las muestras. El experto también se
dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a
25 la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y por el ajuste a cero del difractómetro. Puede
que también produzca un pequeño efecto cuán plana sea la superficie. De ahí que los datos
presentados para el patrón de difracción no se deban considerar como valores absolutos.

Calorimetría Diferencial de Barrido

- Equipo Analítico: Mettler DSC820e. Normalmente se calentaron menos de 5mg de material contenidos en recipiente de aluminio de 40 μ l con una tapa perforada entre el
- 5 intervalo de temperatura de 25°C hasta 325°C a una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó un gas de purga que contenía nitrógeno - velocidad de flujo: 100 ml por minuto.

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina del compuesto 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-
 5 [(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida que presenta un patrón de difracción de rayos
 X en polvo con picos para al menos uno de los siguientes valores de 2-theta medidos
 utilizando radiación CuKa: 24.6° y 18.0°.
2. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos
 10 utilizando radiación CuKa: 24.6° y 18.0°.
3. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos
 utilizando radiación CuKa: 24.6°, 18.0° y 25.6°.
 15
4. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos
 utilizando radiación CuKa: 24.6°, 18.0°, 25.6° y 23.8°.
- 20 5. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos
 utilizando radiación CuKa: 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8° y 11.5°.
6. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 25 de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos
 utilizando radiación CuKa: 24.6°, 18.0°, 25.6°, 23.8°, 11.5° y 9.1°.
7. Una forma cristalina como se reivindica en la reivindicación 1 que presenta un patrón
 de difracción de rayos X considerablemente igual al patrón de difracción de rayos X que se
 30 muestra en la Figura A.

8. Una forma cristalina del compuesto 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida que presenta un punto de fusión de aproximadamente 136.8°C (inicio de la fusión).
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un proceso para la formación de una forma cristalina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a partir de una solución de la Forma A o A' en isopropanol.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar como un medicamento.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde el medicamento es un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLK, en particular la diabetes tipo 2.
- 20 13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLK.
14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- 25 15. Un método de tratamiento de enfermedades mediadas por GLK mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a un mamífero que requiera tal tratamiento.
- 30 16. El método de la reivindicación 15 donde la enfermedad mediada por GLK es la diabetes tipo 2.

60

5

RESUMEN

10

Se describe en la descripción una nueva forma cristalina de 3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il]oxi}-5-[(1-metiletil)oxi]-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida. Este compuesto es un activador de la glucocinasa (GLK o GK) y resulta útil como agente farmacéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección médica mediada por GLK, que produce la reducción del umbral de glucosa para la secreción de insulina. También se describen procesos para la fabricación de la forma cristalina, composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina y el uso de la forma cristalina en tratamientos médicos.

15

Figura A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B

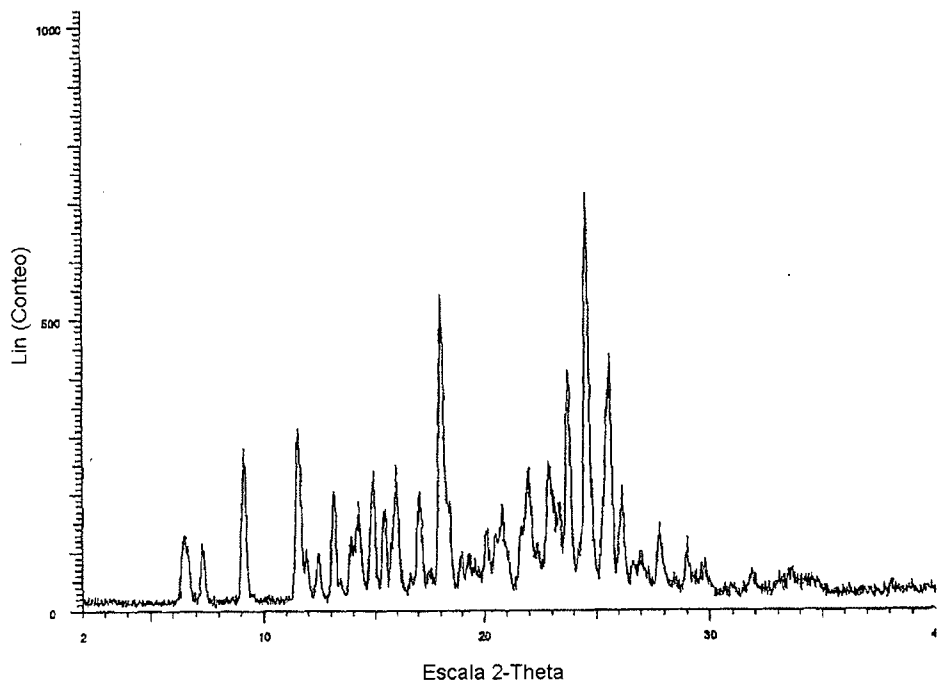
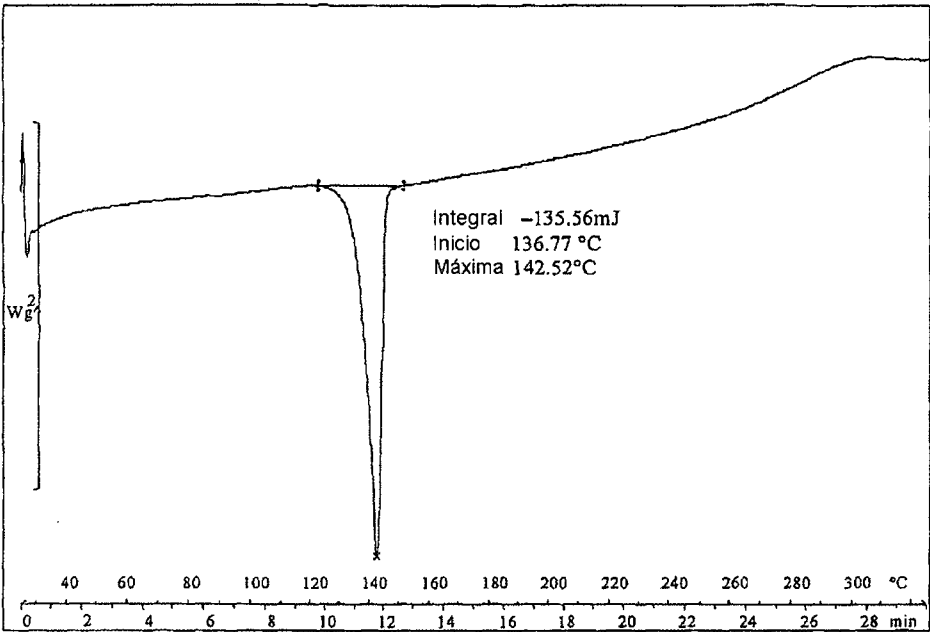


Figura B: Termograma de CDB de la Forma B



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/14 A61K31/496 A61P3/10		
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) C07D A61K A61P		
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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/007041 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; MCKERRECHER DARREN [GB];) 18 January 2007 (2007-01-18) abstract; claims 1-16 page 244 - page 246 examples 1-64 in particular example 39k	1-16
Y	WO 2006/040528 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 20 April 2006 (2006-04-20) abstract; claims 1-18 page 70 - page 72 examples 2,3	1-16
-/-		
☒ 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		Date of mailing of the international search report
13 March 2008		27/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004925

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/080359 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 1 September 2005 (2005-09-01) abstract; claims 1-17 page 123 - page 125 examples 3b,18a,18b,19a,19d,20c,21,22 -----	1-16
Y	WO 2005/080360 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 1 September 2005 (2005-09-01) abstract; claims 1-17 page 102 - page 104 examples 11-13 -----	1-16
Y	EP 1 600 442 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 30 November 2005 (2005-11-30) abstract; claims 1-32 paragraph [0326] - paragraph [0337] examples 65-70,122,126-131,137,138,140-165 -----	1-16
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 165 - page 166 page 177 - page 180 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004925

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007007041	A	18-01-2007	AR 055074 A1	01-08-2007
			AU 2006268406 A1	18-01-2007
			UY 29656 A1	28-02-2007
WO 2006040528	A	20-04-2006	CN 101039915 A	19-09-2007
			EP 1856056 A1	21-11-2007
WO 2005080359	A	01-09-2005	AR 047678 A1	01-02-2006
			AU 2005214132 A1	01-09-2005
			BR PI0507746 A	10-07-2007
			CA 2554310 A1	01-09-2005
			EP 1718624 A1	08-11-2006
			JP 2007523142 T	16-08-2007
			KR 20070007103 A	12-01-2007
			UY 28756 A1	30-09-2005
WO 2005080360	A	01-09-2005	AR 048495 A1	03-05-2006
			AU 2005214137 A1	01-09-2005
			BR PI0507734 A	10-07-2007
			CA 2554686 A1	01-09-2005
			EP 1718625 A1	08-11-2006
			JP 2007523905 T	23-08-2007
			KR 20070007104 A	12-01-2007
			UY 28755 A1	30-09-2005
EP 1600442	A	30-11-2005	AU 2004215514 A1	10-09-2004
			BR PI0407810 A	01-03-2006
			CA 2516407 A1	10-09-2004
			WO 2004076420 A1	10-09-2004
			KR 20050105488 A	04-11-2005
			MA 27660 A1	01-12-2005
			MX PA05009059 A	19-10-2005
			US 2006167053 A1	27-07-2006

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/004925

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. C07D403/14 A61K31/496 A61P3/10		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA		
Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)		
C07D A61K A61P		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
P, X	WO 2007/007041 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; MCKERRECHER DARREN [GB];) 18 de enero de 2007 (2007-01-18) resumen; reivindicaciones 1-16 página 244 - página 246; ejemplos 1-64 en particular el ejemplo 39k -----	1-16
Y	WO 2006/040528 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 20 de abril de 2006 (2006-04-20) resumen; reivindicaciones 1-18 página 70 - página 72; ejemplos 2,3 ----- -/-	1-16
☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.		
☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado	
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia	
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	"Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional 13 de marzo de 2008	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional 27/03/2008	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31 40) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31 40) 340-3016	Funcionario autorizado Papathoma, Sofia	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/004925

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	WO 2005/080359 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 1 de septiembre de 2005 (2005-09-01) resumen; reivindicaciones 1-17 página 123 - página 125; ejemplos 3b, 18a, 18b, 19a, 19d, 20c, 21, 22 -----	1-16
Y	WO 2005/080360 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 1 de septiembre de 2005 (2005-09-01) resumen; reivindicaciones 1-17 página 102 - página 104; ejemplos 11-13 -----	1-16
Y	EP 1 600 442 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 30 de noviembre de 2005 (2005-11-30) resumen; reivindicaciones 1-32 párrafo [0326] - párrafo [0337] ejemplos 65-70, 122, 126-131, 137, 138, 140-165 -----	1-16
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANICS COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, páginas 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 página 165 - página 166 página 177 - página 180 -----	1-16

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
 PCT/GB2007/004925

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2007007041 A	18-01-2007	AR 055074 A1 AU 2006268406 A1 UY 29656 A1	01-08-2007 18-01-2007 28-02-2007
WO 2006040528 A	20-04-2006	CN 101039915 A EP 1856056 A1	19-09-2007 21-11-2007
WO 2005080359 A	01-09-2005	AR 047678 A1 AU 2005214132 A1 BR PI0507746 A CA 2554310 A1 EP 1718624 A1 JP 2007523142 T KR 20070007103 A UY 28756 A1	01-02-2006 01-09-2005 10-07-2007 01-09-2005 08-11-2006 16-08-2007 12-01-2007 30-09-2005
WO 2005080360 A	01-09-2005	AR 048495 A1 AU 2005214137 A1 BR PI0507734 A CA 2554686 A1 EP 1718625 A1 JP 2007523905 T KR 20070007104 A UY 28755 A1	03-05-2006 01-09-2005 10-07-2007 01-09-2005 08-11-2006 23-08-2007 12-01-2007 30-09-2005
EP 1600442 A	30-11-2005	AU 2004215514 A1 BR PI0407810 A CA 2516407 A1 WO 2004076420 A1 KR 20050105488 A MA 27660 A1 MX PA05009059 A US 2006167053 A1	10-09-2004 01-03-2006 10-09-2004 10-09-2004 04-11-2005 01-12-2005 19-10-2005 27-07-2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 62885
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004925
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

9256

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. 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.

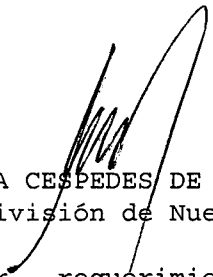
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 62885



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

14 AGO. 2009

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

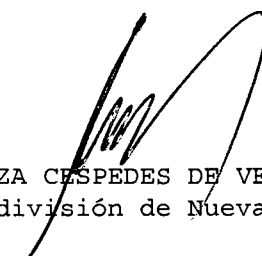
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 62885
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004925
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9258

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 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 14 AGO. 2009
adpall