

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 071**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/40** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2002 E 10075435 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2298752**

54 Título: **Crystal en forma alfa o en forma beta de derivado de acetanilida**

30 Prioridad:

**30.10.2001 JP 2001332914**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.05.2013**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAZOE, S.;  
SAKAMOTO, K.;  
AWAMURA, Y.;  
MARUYAMA, T.;  
SUZUKI, T.;  
ONDA, K. y  
TAKASU, T.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 404 071 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Cristal en forma alfa o en forma beta de derivado de acetanilida

5 **Campo técnico**

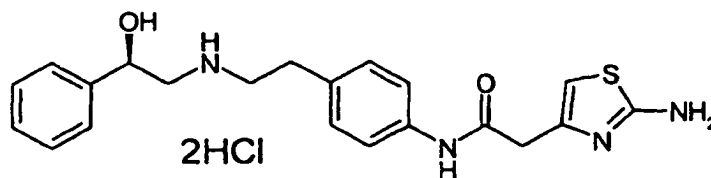
La presente invención se relaciona con un cristal en forma  $\alpha$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida que es útil como tratamiento de la diabetes y con un fármaco que lo contiene, especialmente un tratamiento para la diabetes.

10

**Técnica anterior**

Los presentes inventores han descrito que el diclorhidrato de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida representado por la siguiente fórmula estructural química tiene tanto una acción promotora de la secreción de insulina como una acción potenciadora de la sensibilidad a la insulina, y que además tiene acciones antiobesidad y antihiperlipemia debido a una acción estimulante selectiva de los  $\beta_3$ -receptores y es un compuesto útil para el tratamiento de la diabetes (WO 99/20607, Ejemplo 41).

15



20

Sin embargo, como este diclorhidrato tiene una fuerte higroscopicidad y es inestable, su uso como medicamento era aún problemático.

25

Se requiere que los medicamentos sean estables frente a la humedad, la temperatura, la luz y similares a lo largo de un prolongado período de tiempo y también que tengan estabilidad en la etapa de formulación. Si los medicamentos tienen una fuerte higroscopicidad, sufren un cambio físico y químico o causan un inconveniente tal que el contenido en agua es diferente dependiendo de los lotes. Por consiguiente, es necesario almacenarlos siempre en una cámara de desecación o facilitar una etapa de desecación, lo cual no resulta preferible desde el punto de vista del uso industrial.

30

**Descripción de la invención**

En dichas circunstancias técnicas, los presentes inventores han realizado investigaciones extensivas e intensivas acerca del anterior compuesto descrito en el Ejemplo 41 de WO 99/20607 y han descubierto el nuevo cristal en forma  $\alpha$  (al que de aquí en adelante se hará referencia simplemente como "cristal en forma  $\alpha$ ") y cristal en forma  $\beta$  (al que de aquí en adelante se hará referencia simplemente como "cristal en forma  $\beta$ ") de la (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida. Estos dos nuevos cristales son ambos de una base libre y se distinguen entre sí por el espectro de difracción de rayos X del polvo y el análisis DSC. El cristal de diclorhidrato previamente obtenido era un cristal fuertemente higroscópico e inestable, de tal forma que exhibe un rápido aumento en la higroscopicidad con una humedad relativa del 80% y conserva una humedad de aproximadamente el 14% a una humedad relativa del 90%.

35

40

Por el contrario, el "cristal en forma  $\alpha$ " de la invención tiene una cantidad de conservación de la humedad de no más del 0,2% en la totalidad del rango de humedad relativa del 5% al 95%, es un cristal estable que no exhibe higroscopicidad y es adecuado para uso como medicamento. Según la invención, se proporciona un cristal de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida que tiene una cantidad de conservación de la humedad de no más del 0,2% en la totalidad del rango de humedad relativa del 5% al 95% y que tiene picos principales a alrededor de 5,32, 8,08, 15,28, 17,88, 19,04, 20,20, 23,16 y 24,34 en términos de  $2\theta$  ( $^\circ$ ) en la difracción de rayos X del polvo.

45

50

El cristal en forma  $\alpha$  y el cristal en forma  $\beta$  se caracterizan cada uno por los siguientes espaciamentos de la red cristalina [ $2\theta$  ( $^\circ$ )] del espectro de difracción de rayos X del polvo y por el pico de absorción térmica del análisis DSC. Incidentalmente, con respecto a la difracción de rayos X del polvo, al determinar la identidad del cristal, los espaciamentos de la red cristalina y el patrón global son importantes en la naturaleza de los datos. Por otra parte, como la intensidad relativa puede variar un poco dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, del tamaño de partícula y de las condiciones de medición, no habría que interpretarla estrictamente.

55

Tabla 1 (Cristal en forma  $\alpha$ )

Espaciamiento de la red cristalina	Intensidad relativa	Espaciamiento de la red cristalina	Intensidad relativa
5,32	Fuerte	19,04	Ligeramente fuerte
8,08	Fuerte	20,20	Ligeramente fuerte
15,28	Ligeramente fuerte	23,16	Ligeramente fuerte
17,88	Ligeramente fuerte	24,34	Ligeramente fuerte

Tabla 2 (Cristal en forma  $\beta$ )

Espaciamiento de la red cristalina	Intensidad relativa	Espaciamiento de la red cristalina	Intensidad relativa
9,68	Media	22,10	Media
19,76	Ligeramente fuerte	23,52	Media
20,72	Media		

Además, en el análisis DSC, el cristal en forma  $\alpha$  tenía un pico de absorción térmica a 142 a 146°C y el cristal en forma  $\beta$  tenía picos de absorción térmica a 90 a 110°C y a 142 a 146°C, respectivamente.

10 Se llevó a cabo la medición de la difracción de rayos X del polvo utilizando MAC Science MXP18TAHF22 en las siguientes condiciones. Tubo: Cu, corriente del tubo: 40 mA, voltaje del tubo: 40 kV, anchura de muestreo: 0,020°, velocidad de barrido: 3°/min., longitud de onda: 1,54056 angstroms, rango del ángulo de difracción de medición ( $2\theta$ ): de 5 a 40°.

15 Se llevaron a cabo los análisis térmicos (DSC y TGA), respectivamente, en las condiciones siguientes.

DSC: Perkin-Elmer Pyris 1, de 25°C a 250°C (10°C/min.), N<sub>2</sub> (20 ml/min.), bandeja de muestras hecha de aluminio.  
TGA: Perkin-Elmer TGA 7, de 25°C a 250°C (10°C/min.), N<sub>2</sub> (20 ml/min.), bandeja de muestras hecha de platino.

20 Se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) utilizando JEOL JNM-LA400 y JEOL JNM-A500, y se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Se midieron los espectros del análisis de masas utilizando JEOL DX-300 y JEOL LX-2000.

25 Además, la invención se relaciona con un fármaco que contiene el cristal en forma  $\alpha$  de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida, especialmente un tratamiento para la diabetes que tiene tanto una acción antiobesidad como una acción antihiperlipemia.

30 La administración de un fármaco que contiene el cristal de la invención como material de partida para la producción de medicamentos puede ser, o bien una administración oral mediante, por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos o polvos, o bien una administración parenteral mediante, por ejemplo, un agente inhalatorio. Como ejemplos de la composición sólida para administración oral, se incluyen tabletas, polvos y gránulos. En dicha composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un excipiente inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y metasilicato aluminato de magnesio. La composición puede contener también aditivos inertes, tales como lubricantes, como el estearato de magnesio; desintegrantes, como el carboximetilalmidón sodio; y solubilizadores auxiliares, según modos habituales. Si se desea, se pueden revestir las tabletas o las píldoras con una capa de azúcar o con agentes de revestimiento gástricos o entéricos. La dosis puede ser apropiadamente decidida dependiendo de cada caso particular, tomando en consideración el síntoma, la edad, el sexo, etc. del sujeto a quien se haya de administrar, pero es normalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg al día para un adulto en el caso de la administración oral, y se administra en una sola toma o dividida en 2 a 4 tomas.

(Método de producción)

45 Se puede obtener el cristal en forma  $\alpha$  añadiendo un solvente de recristalización (solución acuosa de etanol del 37% al 50%) al cristal en forma  $\beta$  de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida, disolviendo el cristal en forma  $\beta$  por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 70 a 80°C y enfriando luego gradualmente la solución a un ritmo de aproximadamente 10°C por hora. Aunque es probable que el cristal en forma  $\alpha$  se cristalice en la producción industrial a gran escala, puede cristalizarse preferentemente al sembrar con el cristal en forma  $\alpha$ .

Se puede obtener el cristal en forma  $\beta$  añadiendo monoclóhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a una solución mixta de monoclóhidrato de (R)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol, ácido 2-aminotiazol-4-

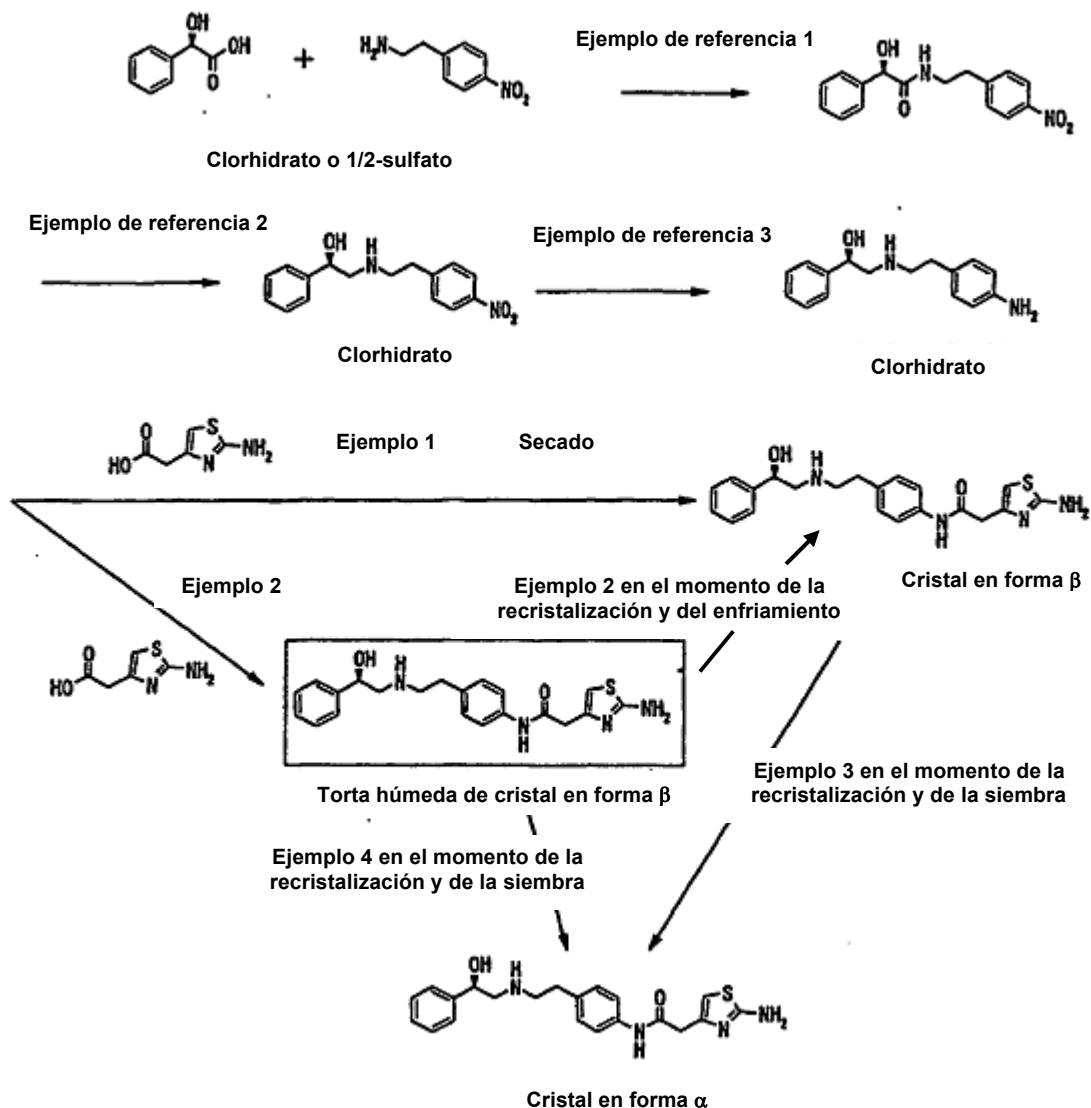
ilacético, ácido clorhídrico concentrado y agua a temperatura ambiente y neutralizando la solución ácida resultante para formar una torta húmeda del cristal en forma  $\beta$ . (La torta húmeda, tal como se hace aquí referencia a ella, significa el estado en el que el cristal está humedecido por el solvente).

- 5 Además, se puede obtener el cristal en forma  $\beta$  añadiendo un solvente de recristalización (solución acuosa de etanol del 37% al 50%) al presente cristal en forma  $\beta$ , disolviendo el cristal en forma  $\beta$  por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 70 a 80°C y, después de establecer una temperatura externa de 20°C, enfriando rápidamente la solución. Además, el cristal en forma  $\beta$  puede cristalizarse preferentemente al sembrar con el cristal en forma  $\beta$ .
- 10 Como se ha descrito previamente, dado que el cristal en forma  $\beta$  aislado puede convertirse de nuevo en la forma  $\alpha$  tras disolución por calentamiento, el cristal en forma  $\beta$  es útil como intermediario de producción del cristal en forma  $\alpha$ .

#### Mejor modo de realización de la invención

- 15 Se describirá a continuación específicamente la invención haciendo referencia a los Ejemplos 1 a 4, pero no habría que considerar que el alcance de la invención se limita a ellos. Dado que el compuesto de partida fue producido por un método diferente al descrito en WO 99/20607, se describirá como Ejemplos de referencia 1 a 3. A continuación se ilustran las rutas de síntesis de los Ejemplos de referencia 1 a 3 y de los Ejemplos 1 a 4. Además, se describirá el
- 20 método de producción de un cristal de diclorhidrato de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida como Ejemplo de referencia comparativo.

Ruta de síntesis:



### 5 Ejemplo de referencia 1:

A una mezcla de 5,90 kg de monoclhidrato de 4-nitrofeniletilamina, 4,43 kg de ácido (*R*)-mandélico, 2,94 kg de trietilamina y 22 l de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 3,93 kg de hidroxibenzotriazol y 5,58 kg de monoclhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), y se agitó la mezcla a aproximadamente la temperatura ambiente durante 2 horas. Se volvieron a añadir 0,28 kg de EDC y se agitó la mezcla a aproximadamente la temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la solución de reacción con 110 l de agua y se extrajo con acetato de etilo (60 l y 30 l). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con 60 l de una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, 60 l de una solución acuosa al 20% de carbonato de potasio y agua (60 l y 60 l) y se concentró después a vacío a una temperatura de 10 a 19°C. Se disolvió el residuo en 35 l de tolueno por calentamiento (a 87°C), se enfrió y se agitó luego a 20°C durante la noche. Se recogió el cristal formado por filtración y se lavó con 10 l de tolueno, seguido de secado a vacío. Se obtuvieron así 7,66 kg de (*R*)-2-hidroxi-*N*-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida como un cristal amarillo claro.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 2,87 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,30 a 3,46 (2H, m), 4,85 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 6,12 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,20 a 7,33 (5H, m), 7,40 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,04 a 8,12 (3H, m). FAB-MS *m/z*: 301 (M+H)<sup>+</sup>.

(Otro método) Método de producción utilizando 1/2 sulfato de 4-nitrofeniletilamina:

5 A una mezcla de 9,77 g de 1/2 sulfato de 4-nitrofeniletilamina, 6,00 g de ácido (*R*)-mandélico, 4,70 g de carbonato de potasio y 60 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añadieron 6,14 g de hidroxibenzotriazol y 8,70 g de monoclóhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), y se agitó la mezcla a aproximadamente la temperatura ambiente durante 2 horas. Se volvieron a añadir 0,87 g de EDC y se agitó la mezcla a aproximadamente la temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la solución de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, una solución acuosa al 20% de carbonato de potasio y agua y se concentró después a vacío. Se recristalizó el residuo con tolueno, para obtener 10,4 g de (*R*)-2-hidroxi-*N*-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida como un cristal amarillo claro.

#### Ejemplo de referencia 2:

15 Se enfrió una mezcla de 7,51 kg de (*R*)-2-hidroxi-*N*-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, 23 l de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 23 l de tetrahidrofurano hasta -18°C y se le añadieron entonces gota a gota 49,4 kg de una solución 1M de borano-tetrahidrofurano a no más de -7°C. A continuación, se aumentó la temperatura hasta 70°C y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -12°C y se le añadieron entonces 2,9 kg de metanol y 5,9 kg de ácido clorhídrico concentrado a no más de 5°C. Se agitó la mezcla a 68°C durante una hora y se concentró a vacío, de tal forma que el volumen interior se hizo de 50 l. Se añadieron 60 kg de una solución acuosa al 30% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 6 l de agua y se extrajo la mezcla con 75 l de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con 75 l y se concentró a vacío. Se le añadieron al residuo y se disolvió en 75 l de isopropanol a 40°C y se cristalizó la solución con 2,46 kg de ácido clorhídrico concentrado, seguido de agitación a 23°C durante la noche. Se recogió un cristal por filtración y se lavó con 38 l de isopropanol, seguido de secado a vacío. Se obtuvieron así 7,29 kg de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]-1-feniletanol.

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 3,00 a 3,08 (1H, m), 3,15 a 3,30 (5H, m), 5,00 a 5,05 (1H, m), 6,23 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,29 a 7,35 (1H, m), 7,36 a 7,43 (4H, m), 7,57 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,21 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 9,12 (2H, ancho). FAB-MS *m/z*: 287 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo de referencia 3:

Se agitó una mezcla de 11,0 kg de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 110 l de metanol y 1,20 kg de paladio-carbono al 10% húmedo (índice de humedad: 54,2%) bajo una atmósfera de hidrógeno hasta detenerse la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se añadieron al residuo y se disolvió en 40 l de metanol a 40°C y se cristalizó la solución con 220 l de éter diisopropílico, seguido de agitación a 20°C durante la noche. Se recogió un cristal por filtración y se lavó con 30 l de éter diisopropílico, seguido de secado a vacío. Se obtuvieron así 9,43 kg de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol.

40 (Otro método) Método de utilización de acetato de etilo como solvente de cristalización:

Se agitó una mezcla de 15,0 g de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 90 ml de metanol y 655 mg de paladio-carbono al 10% húmedo (índice de humedad: 54,2%) bajo una atmósfera de hidrógeno hasta detenerse la absorción de hidrógeno. Se filtró la solución de reacción. Se calentó el filtrado y se le añadió entonces intermitentemente acetato de etilo mientras se concentraba la solución de metanol por calentamiento, para formar una suspensión. Se recogió el cristal generado por filtración y se lavó con acetato de etilo, seguido de secado a vacío. Se obtuvieron así 12,9 g de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol.

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) = 2,76 a 2,90 (2H, m), 2,95 a 3,16 (4H, m), 4,95 a 5,11 (3H, m), 6,20 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 6,53 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,89 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,28 a 7,43 (5H, m), 8,97 (1H, ancho), 9,29 (1H, ancho). FAB-MS *m/z*: 257 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1 (Producción del cristal en forma β):

55 A una solución mixta de 8,00 g de monoclóhidrato de (*R*)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 4,32 g de ácido 2-aminotiazol-4-ilacético, 2,64 g de ácido clorhídrico concentrado y 120 ml de agua, se le añadieron 5,76 g de monoclóhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió gota a gota una solución mixta de 2,40 g de hidróxido de sodio y 40 ml de agua a la solución de reacción, para de este modo sufrir una cristalización. Se recogió el cristal generado por filtración y se lavó con agua, seguido de secado a vacío. Se obtuvieron así 9,93 g del cristal en forma β de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida.

**Ejemplo 2 (Producción del cristal en forma  $\beta$  a través de una torta húmeda del cristal en forma  $\beta$ ):**

A una solución mixta de 13,50 kg de monoclóridato de (*R*)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 7,29 kg de ácido 2-aminotiazol-4-ilacético, 4,46 kg de ácido clorhídrico concentrado y 270 l de agua, se le añadieron 9,73 kg de monoclóridato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) a 15°C y se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió gota a gota una solución mixta de 4,10 kg de hidróxido de sodio y 110 l de agua a la solución de reacción, para de este modo sufrir una cristalización. Se recogió el cristal generado por filtración y se lavó con agua, para obtener 26,2 kg de una torta húmeda del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida. Se usó este cristal para la recristalización tal como estaba en estado húmedo.

A 26,2 kg de la torta húmeda del cristal en forma  $\beta$ , se les añadieron 180 l de agua y 140 l de etanol para disolverlos por calentamiento a aproximadamente 80°C, y se fijó la temperatura externa a 20°C, enfriando así rápidamente la solución. Se filtró y secó el cristal generado, para obtener 15,40 kg del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida.

Se muestran en la Fig. 1 y la Fig. 2, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X del polvo y el diagrama de análisis térmico del cristal en forma  $\beta$ .

(Otro método) (Recristalización al sembrar con el cristal en forma  $\beta$ ):

Se disolvió una mezcla de 7,54 g del cristal en forma  $\beta$ , 60 ml de etanol y 90 ml de agua por calentamiento y se enfrió, y se le añadieron entonces 380 mg del cristal en forma  $\beta$  a 45°C. A continuación, se agitó la mezcla enfriando con hielo durante 15 minutos. Se filtró y secó un cristal, para obtener 6,93 g del cristal en forma  $\beta$ .

**Ejemplo 3 (Producción del cristal en forma  $\alpha$  a partir del cristal en forma  $\beta$ ):**

Se disolvió una mezcla de 15,30 kg del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida, 180 l de agua y 120 l de etanol calentando a aproximadamente 80°C y se enfrió, y se le añadieron entonces 15,0 g del cristal en forma  $\alpha$  a 50°C. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 20°C. Se filtró el cristal y se secó, para obtener 14,24 kg del cristal en forma  $\alpha$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida.

En la Fig. 3 se muestra el diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal en forma  $\alpha$ .

**Ejemplo 4 (Producción del cristal en forma  $\alpha$  a partir de una torta húmeda del cristal en forma  $\beta$ ):**

Se siguieron los mismos procedimientos que en el Ejemplo 2 para obtener 23,42 kg de una torta húmeda del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida a partir de 6,66 kg de monoclóridato de (*R*)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol. Se añadieron a esta torta 92 l de agua y 76 l de etanol para disolverla por calentamiento a aproximadamente 80°C y se enfrió la solución a un ritmo de aproximadamente 10°C por hora, y se le añadieron entonces 8,4 g del cristal en forma  $\alpha$  a 55°C. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 20°C. Se filtró y secó el cristal, para obtener 6,56 kg del cristal en forma  $\alpha$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida.

En la Fig. 4 y la Fig. 5, respectivamente, se muestran el diagrama de difracción de rayos X del polvo y el diagrama de análisis térmico del cristal en forma  $\alpha$ .

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,60 (1H, s), 2,59 a 2,66 (4H, m), 2,68 a 2,80 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,59 (1H, ancho), 5,21 (1H, ancho), 6,30 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,19 a 7,23 (1H, m), 7,27 a 7,33 (4H, m), 7,49 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 9,99 (1H, s). FAB-MS *m/z*: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia comparativo (Producción de diclorhidrato):**

Se disolvieron 20,0 g de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida en 1,4-dioxano y se añadieron entonces 8,41 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se recogió el cristal generado por filtración, para obtener 25,0 g de diclorhidrato de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida.

En la Fig. 6 se muestra el diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal de diclorhidrato.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) = 2,90 a 3,08 (3H, m), 3,10 a 3,21 (3H, m), 3,75 (2H, s), 4,99 a 5,03 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,28 a 7,43 (5H, m), 7,59 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,94 (1H, s ancho), 9,17 (2H, ancho), 9,40 (1H, s ancho). FAB-MS *m/z*: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

### Aplicabilidad industrial

El cristal en forma  $\alpha$  de la invención no exhibe higroscopicidad y es estable, y, por lo tanto, puede ser utilizado como medicamento y es útil como medicamento. Aunque el cristal en forma  $\beta$  exhibe una débil higroscopicidad, es estable y útil como intermediario en la producción del cristal en forma  $\alpha$ . El cristal en forma  $\alpha$  tiene tanto una acción promotora de la secreción de insulina como una acción potenciadora de la sensibilidad a la insulina y es útil para el tratamiento de la diabetes. Se ha determinado la utilidad de este cristal como medicamento mediante la prueba de higroscopicidad y la prueba hipoglicémica siguientes.

#### 1. Prueba de higroscopicidad:

Se midió la higroscopicidad utilizando VTI SGA-100 en las siguientes condiciones. Temperatura: 25°C, rango de medición: del 5 al 95% de humedad relativa, intervalo de medición: 5% de humedad relativa.

Como resultado, el cristal de diclorhidrato de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida exhibía un rápido aumento de peso con una humedad relativa de aproximadamente el 80%, mantenía una humedad de aproximadamente el 14% a una humedad relativa del 90% y exhibía una fuerte higroscopicidad (véase la Fig. 7). Por otra parte, el cristal en forma  $\alpha$  de la invención tenía una cantidad de conservación de la humedad no mayor del 0,2% en la totalidad del rango de humedad relativa del 5% al 95% y no exhibía higroscopicidad (véase la Fig. 9). Además, en el cristal en forma  $\beta$ , se observó un aumento de peso con una humedad relativa de aproximadamente el 20%, y mantenía una humedad de aproximadamente el 3% y exhibía una débil higroscopicidad (véase la Fig. 8).

El anterior cristal de diclorhidrato de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida exhibe una fuerte higroscopicidad y la naturaleza física y química y las propiedades físicas del cristal varían y son inestables. Por otra parte, el cristal en forma  $\alpha$  de la invención no exhibe higroscopicidad y es excelente en cuanto a estabilidad, y, por lo tanto, resulta adecuado como material de partida para la producción de medicamentos.

#### 2. Prueba hipoglicémica en ratones kk (modelo de resistencia a la insulina: obesidad e hiperglicemia)

Se midió el nivel de glucosa en sangre en ratones kk machos (nivel de glucosa en sangre: 200 mg/dl o más) en condiciones de alimentación y se les clasificó luego aleatoriamente en grupos. Se administró forzosamente por vía oral el fármaco de ensayo una vez al día durante 7 días y se comparó el nivel de glucosa en sangre después de 15 a 18 horas desde la administración final con el de antes de la administración ( $n = 6$ ). Se recogió la sangre de la vena de la cola del ratón usando un capilar de vidrio (previamente tratado con heparina), se eliminó la proteína de la misma y se midió la cantidad de glucosa en el sobrenadante (mg/dl) por determinación colorimétrica por medio del método de la glucosa oxidasa. Además, se expresó la dosis que redujo el nivel de glucosa en sangre en un 30% en comparación con el de antes de la administración del fármaco de ensayo como valor de la  $DE_{30}$ .

Como resultado, el cristal en forma  $\alpha$  exhibía una fuerte actividad, de tal manera que el valor de la  $DE_{30}$  en la administración oral no era mayor de 3,5 mg/kg/día.

#### 3. Utilidad del cristal en forma $\beta$ como intermediario de producción:

El cristal en forma  $\beta$  es útil como intermediario en la producción del cristal en forma  $\alpha$ . El cristal en forma  $\beta$  puede ser obtenido de forma segura y simple por enfriamiento en la producción industrial. Como el cristal en forma  $\beta$  tiene una alta solubilidad en el solvente de recristalización (solución acuosa de etanol del 37% al 50%) en comparación con el cristal en forma  $\alpha$ , el cristal en forma  $\alpha$  puede ser fácilmente obtenido por recristalización del cristal en forma  $\beta$ .

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

La Fig. 2 es un diagrama de análisis térmico del cristal en forma  $\beta$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

La Fig. 3 es un diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal en forma  $\alpha$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

La Fig. 4 es un diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal en forma  $\alpha$  de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).



La Fig. 5 es un diagrama de análisis térmico del cristal en forma  $\alpha$  de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

5 La Fig. 6 es un diagrama de difracción de rayos X del polvo del cristal de diclorhidrato de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida.

La Fig. 7 es un diagrama de la curva de higroscopicidad del cristal de diclorhidrato de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida.

10 La Fig. 8 es un diagrama de la curva de higroscopicidad del cristal en forma  $\beta$  de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

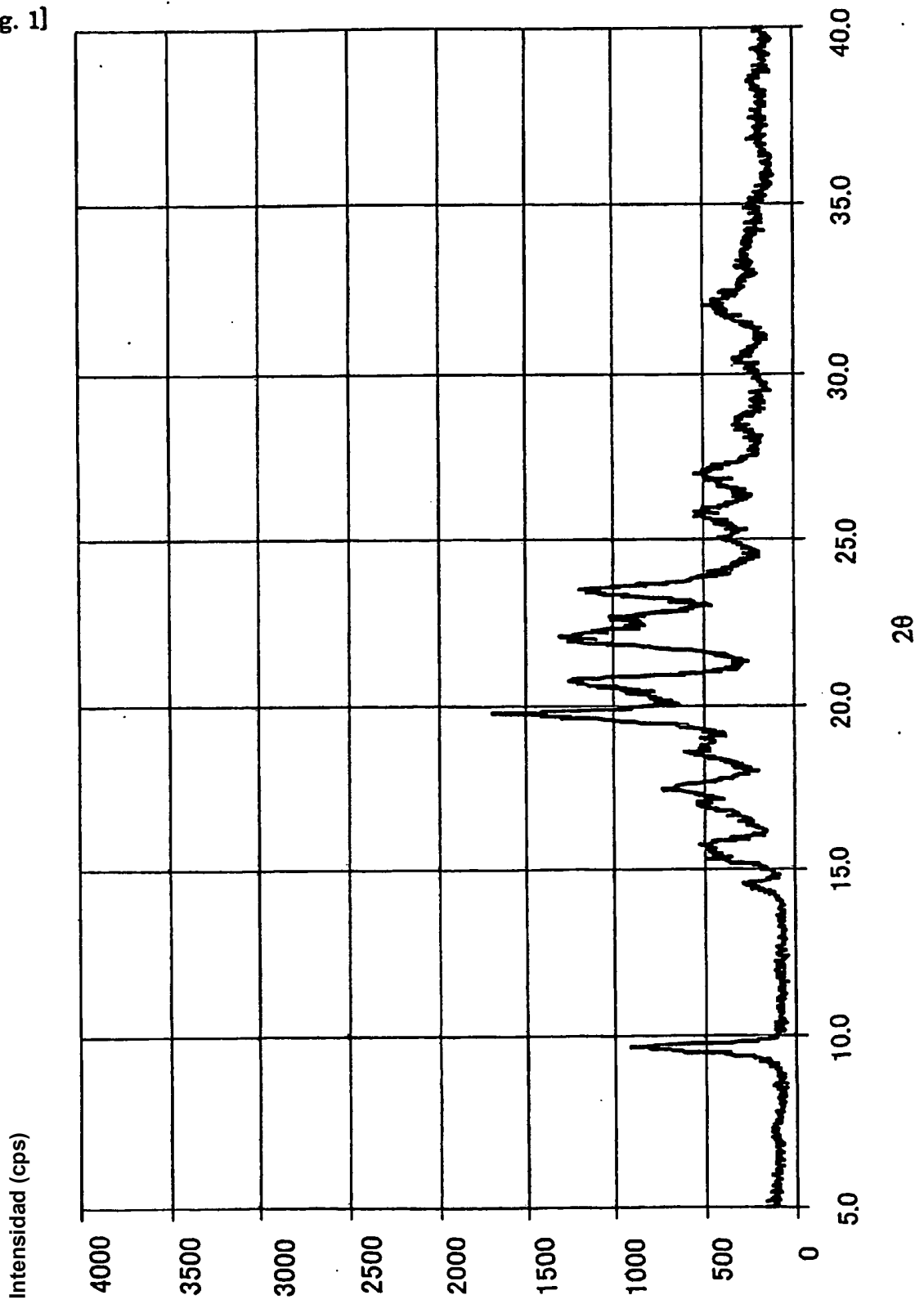
La Fig. 9 es un diagrama de la curva de higroscopicidad del cristal en forma  $\alpha$  de (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acetanilida (cristal de la invención).

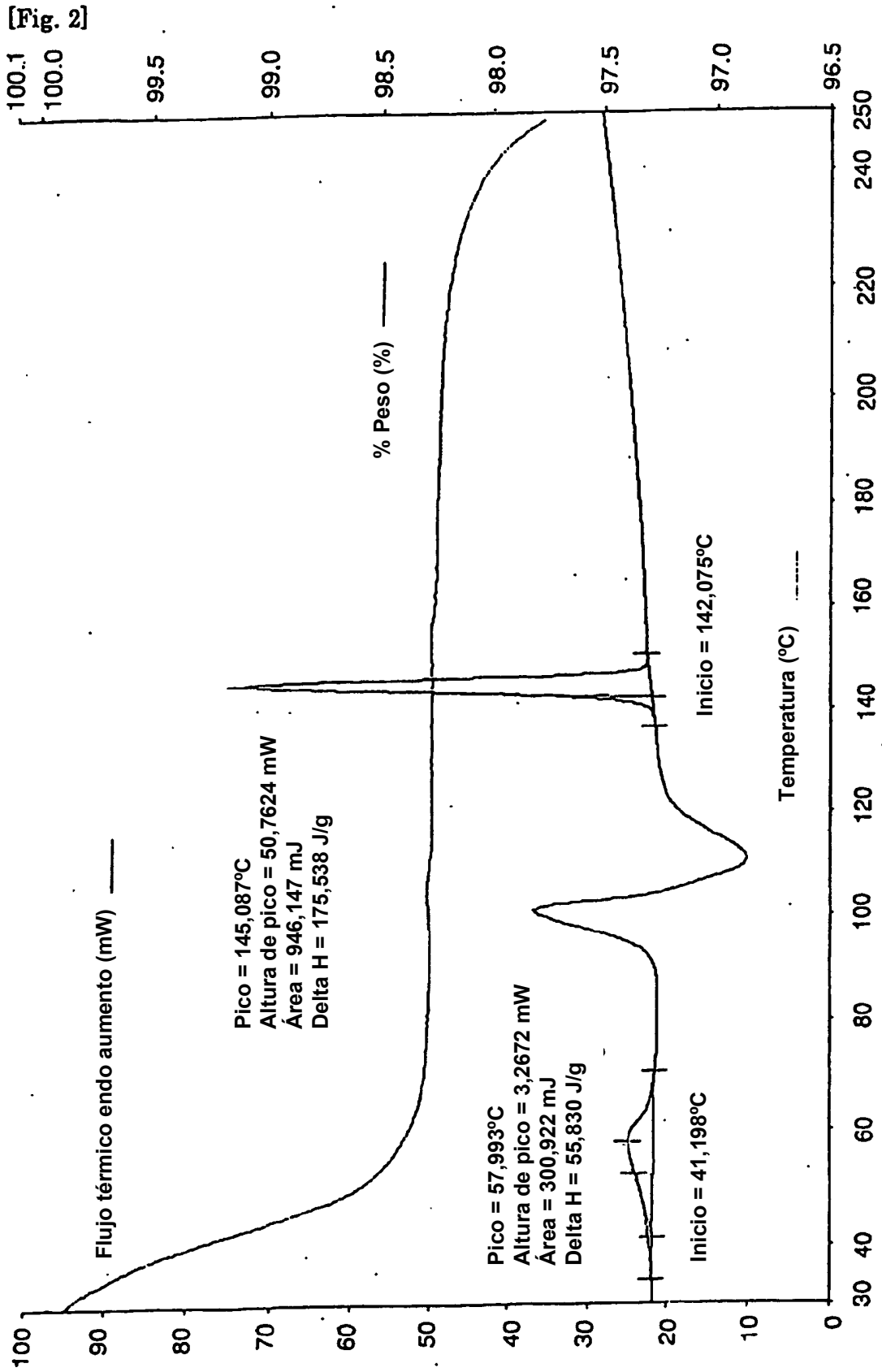
15 En los dibujos, "Intensidad" significa la intensidad, "Temperatura" significa la temperatura, "Flujo térmico endo aumento" significa la absorción de calor, "Peso" significa el peso, "Adsorción" significa la adsorción, "Desorción" significa la desorción, "Isoterma" significa la curva y "HR" significa la humedad relativa, respectivamente.

**REIVINDICACIONES**

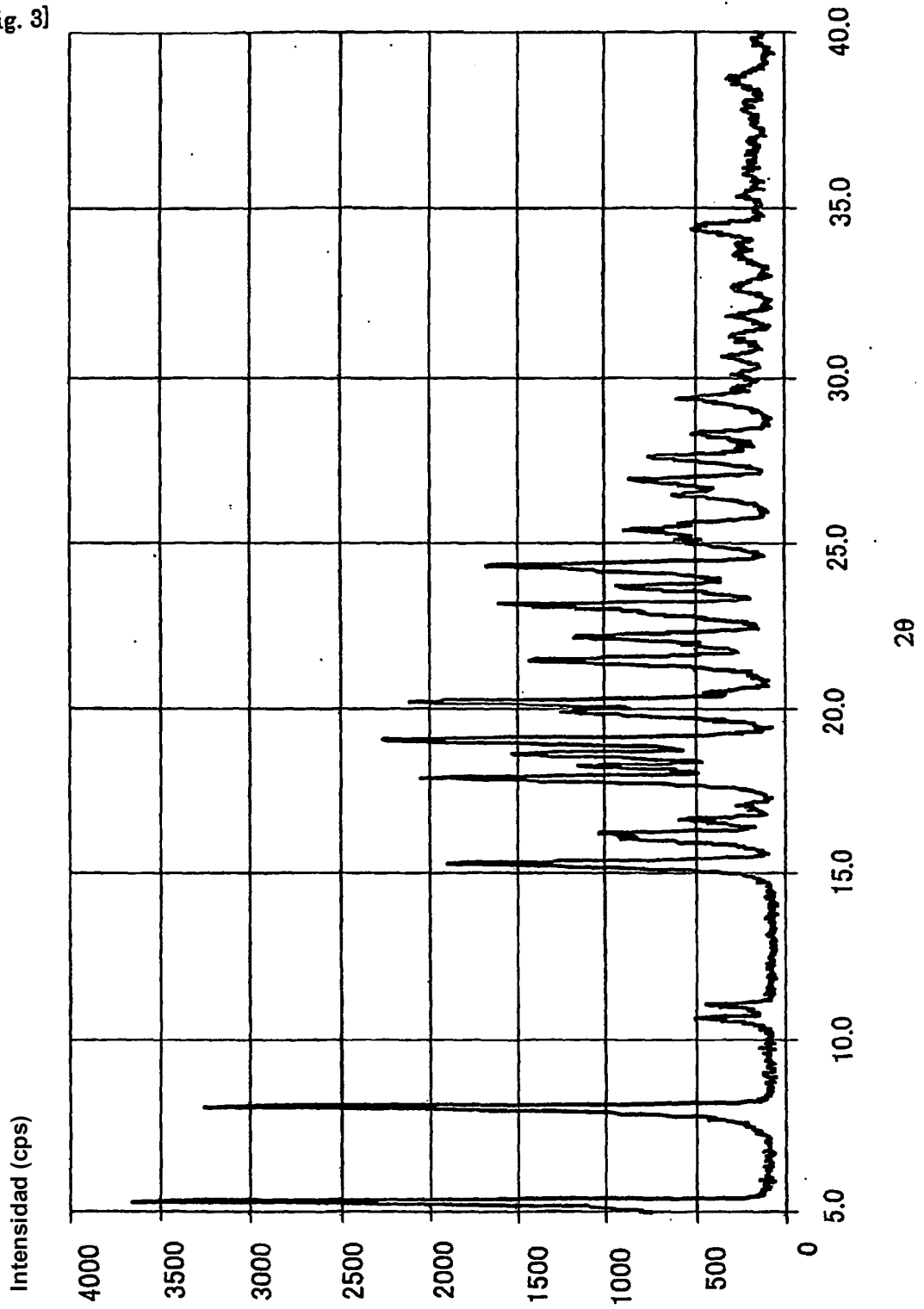
- 5 1. Un cristal de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida que tiene una cantidad de conservación de la humedad de no más del 0,2% en la totalidad del rango de humedad relativa del 5% al 95% y que tiene picos principales a alrededor de 5,32, 8,08, 15,28, 17,88, 19,04, 20,20, 23,16 y 24,34 en términos de  $2\theta$  (°) en la difracción de rayos X del polvo.
- 10 2. Un cristal de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida según la reivindicación 1 que tiene un pico de absorción térmica a 142-146°C en el análisis DSC.
- 15 3. Una composición farmacéutica consistente en el cristal de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida según la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
4. Un tratamiento para la diabetes consistente en un cristal de (*R*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acetanilida según la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

[Fig. 1]

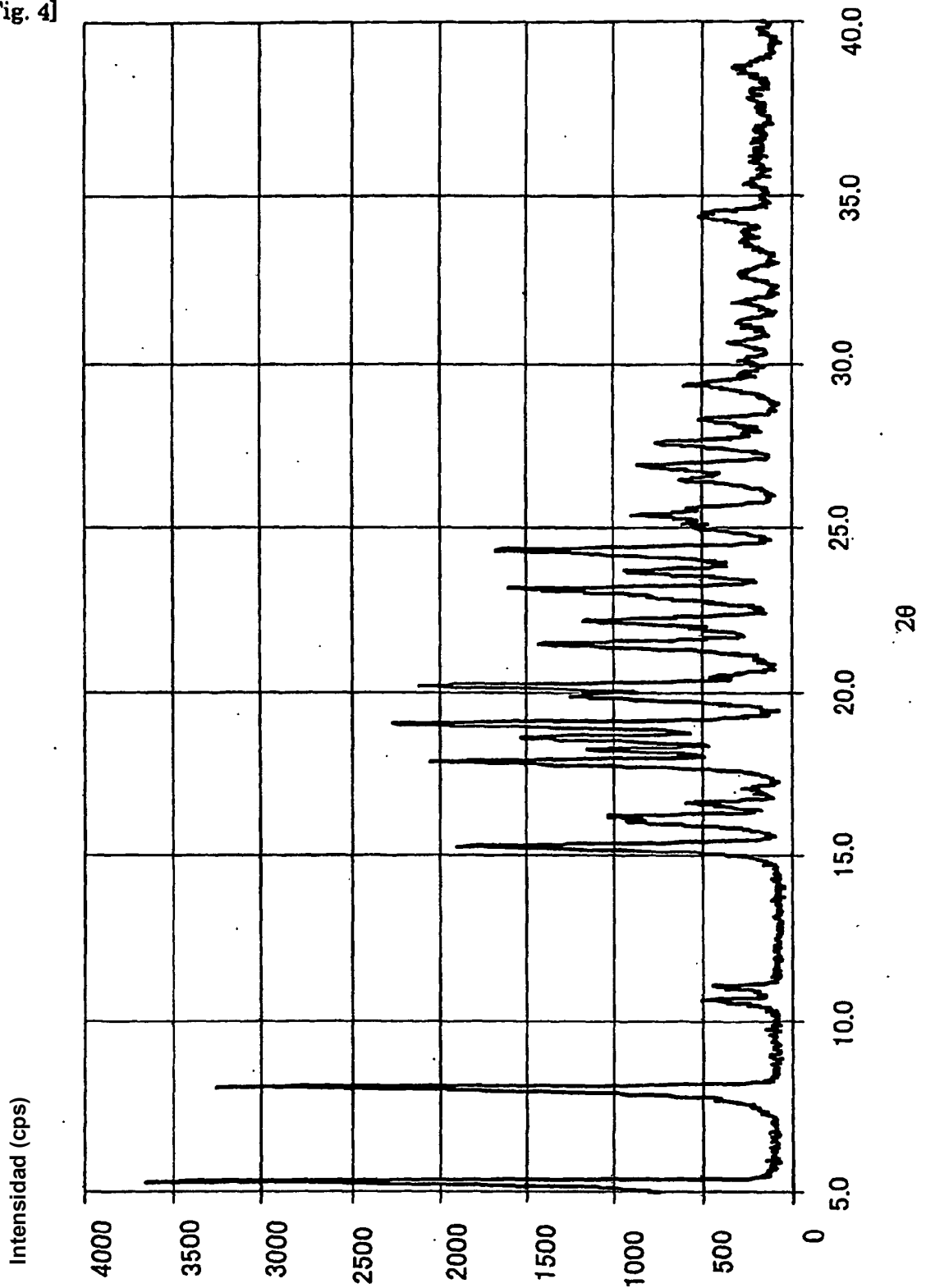




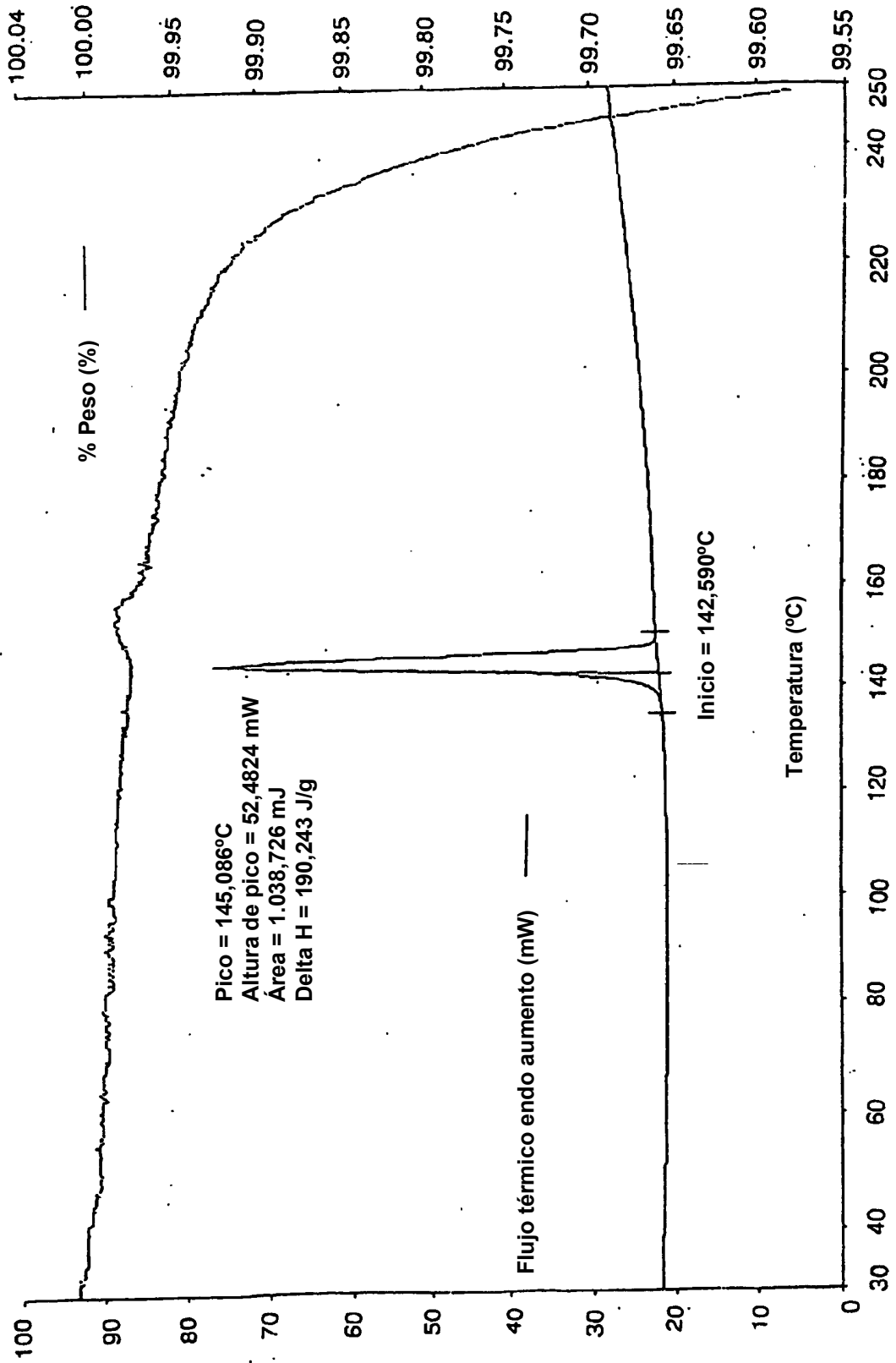
[Fig. 3]



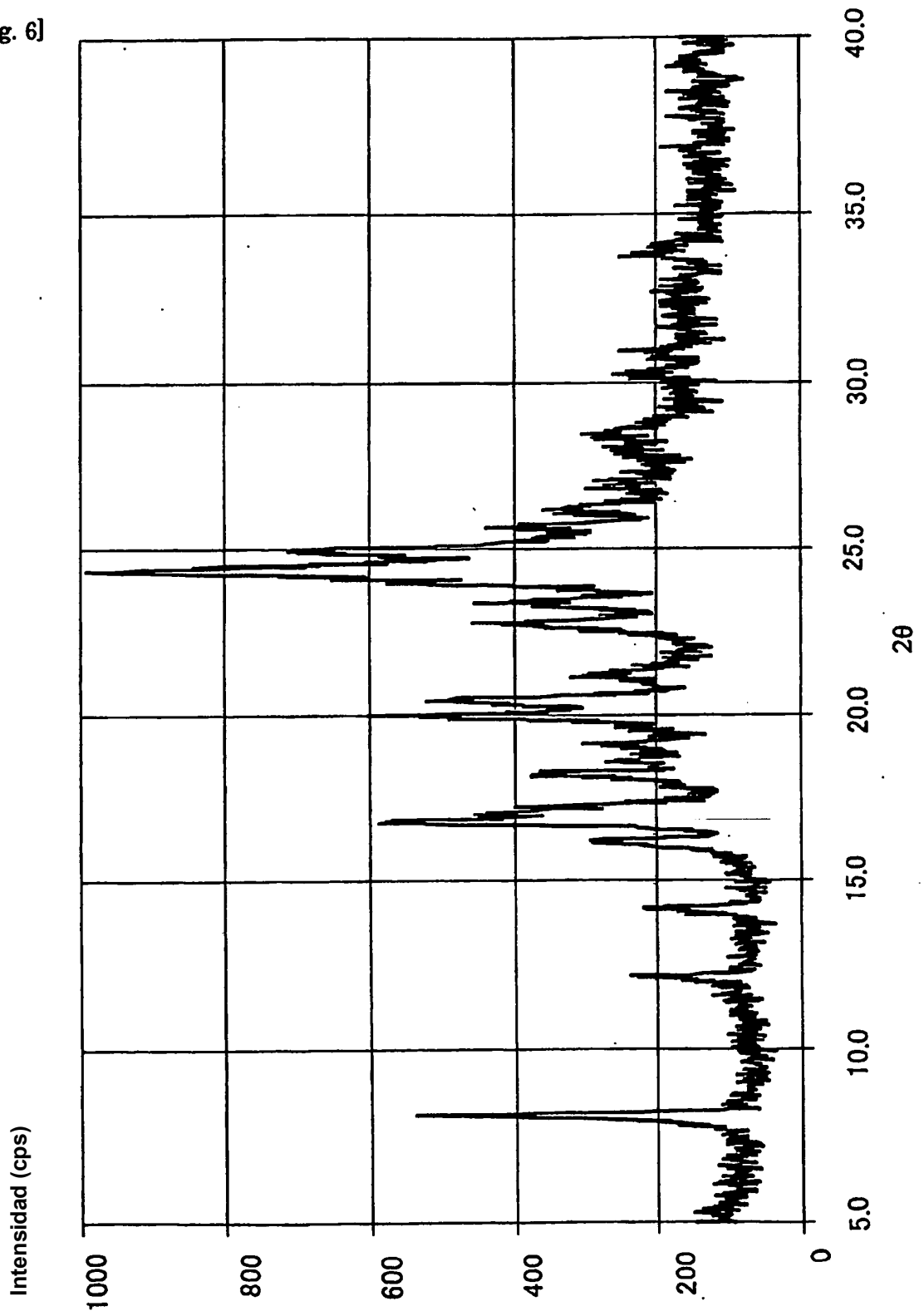
[Fig. 4]



[Fig. 5]

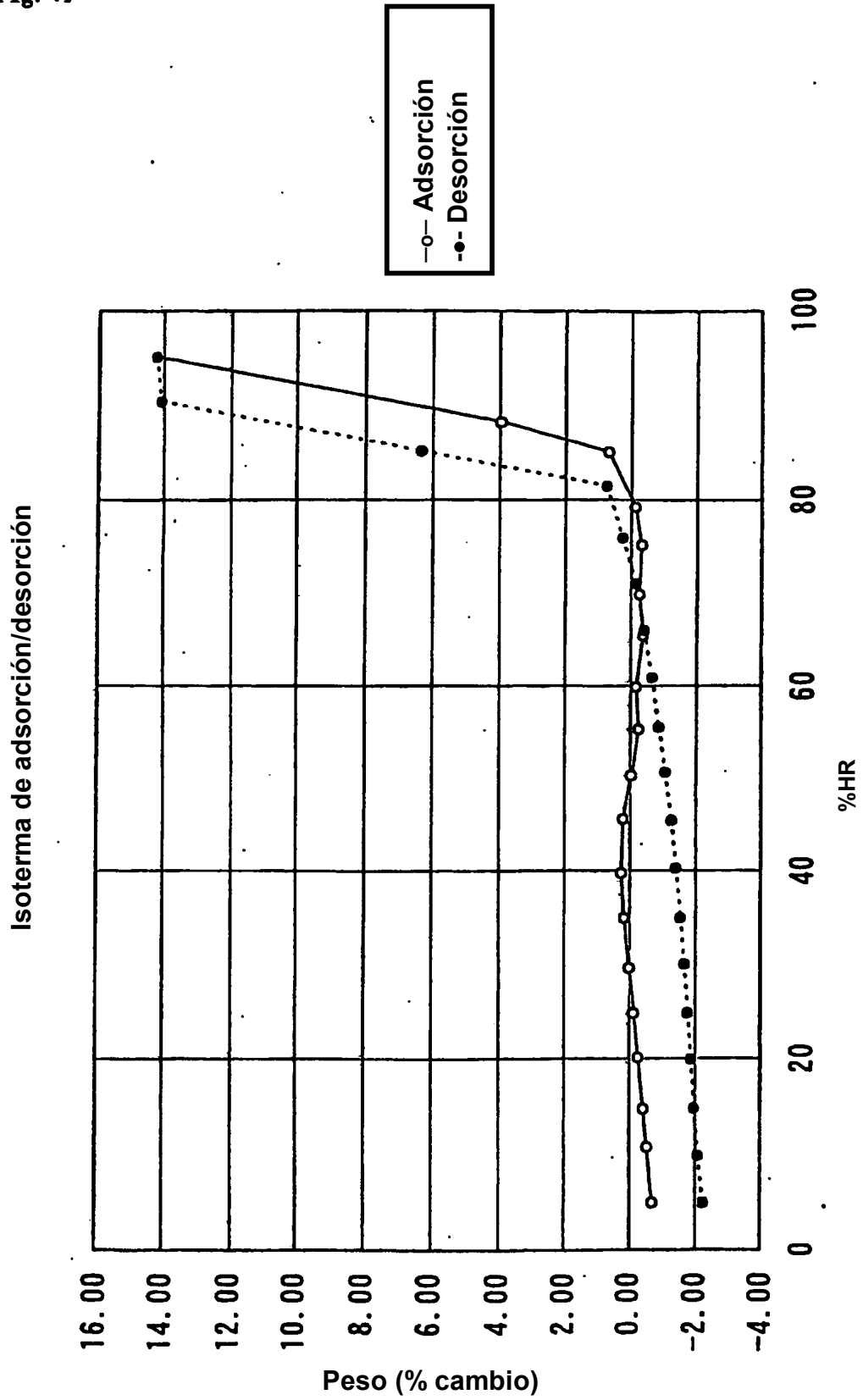


[Fig. 6]

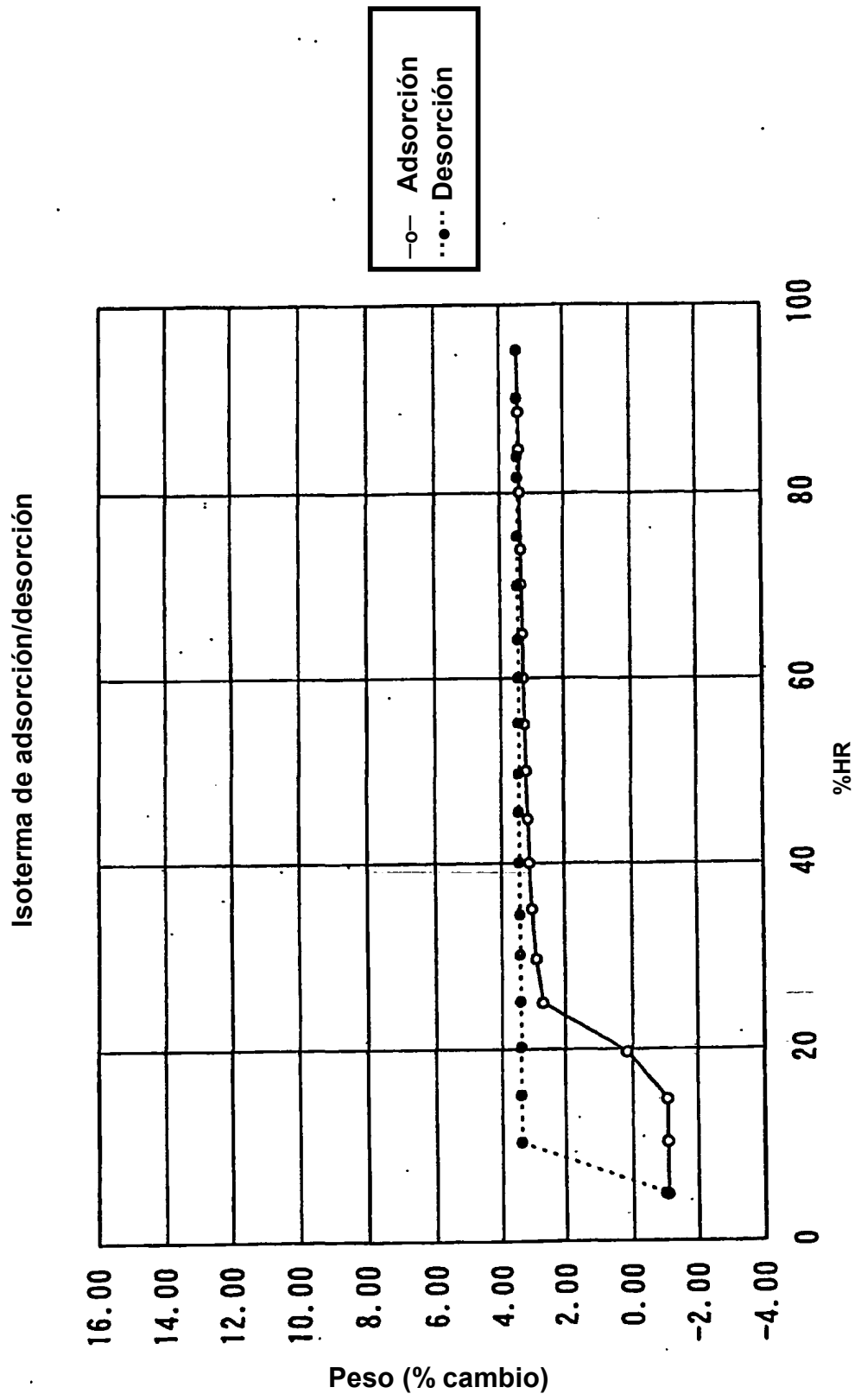




[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]

