



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF
Organización CSA Ltda
No. 26 F

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



08-9023

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

HIDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-((3-ciano-PIRIDIN-2-IL)METIL)-3-
metil-7-(2-butin-1-IL)-8-(3-AMNINO - PIPERIDIN-IL)-XANTINA, SU PREPARACION
Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/522 // A61P3/10.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

30/01/2008.

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009023- -00000-0000

Fecha: 2008-01-30 17:25:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. Waldemar PFRENGLE
Wittlingerweg 14,
88400 Biberach,
Alemania2. Peter SIEGER
Klingenaecker 7,
88441 Mittlbiberach,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/064657Fecha: 26 de julio de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/014886 A1Fecha: 8 de febrero de 2007

6

Título (54)**HIDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-[(3-CIANO-PIRIDIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-
(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA, SU PREPARACION Y SU
USO COMO MEDICAMENTOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 473/004A61K31/522 // A61P3/10.

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

30 de julio de 2005

(31) Número de Solicitud

10 2005 035 891.8

9

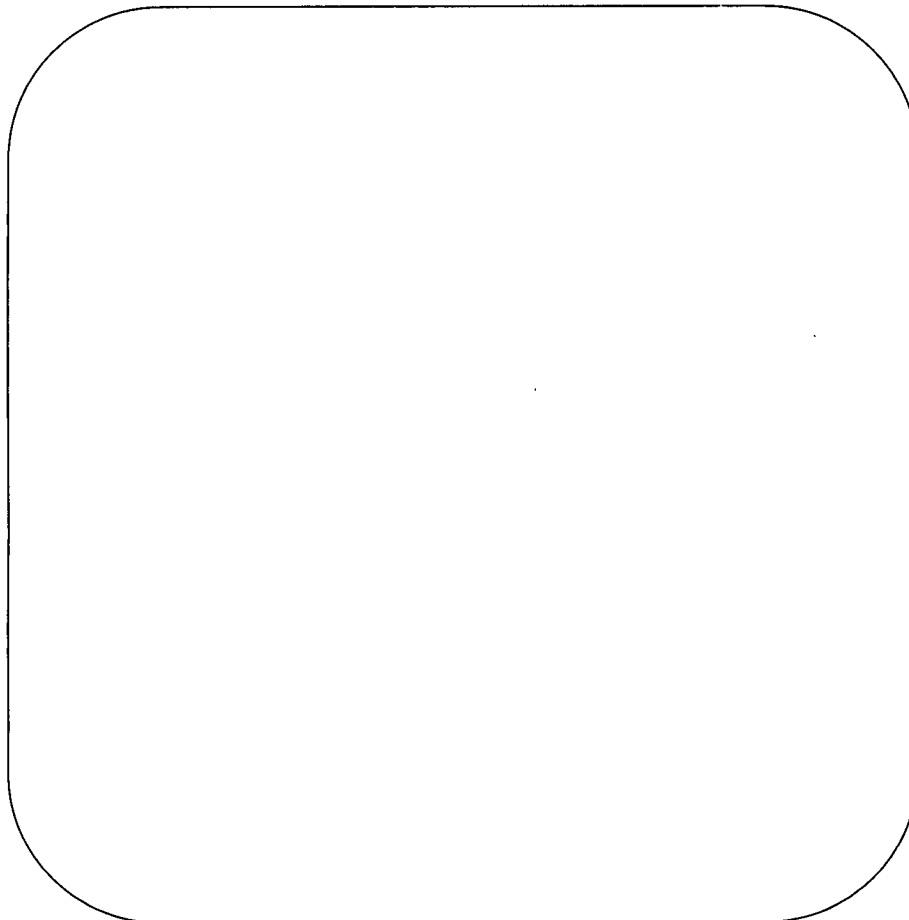
Comprobante de pago No.: 08-1,700**Fecha:** 8 de enero de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA :**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/014886 A1

Descripción:

Páginas 24 en el idioma original

Páginas 22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 10

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

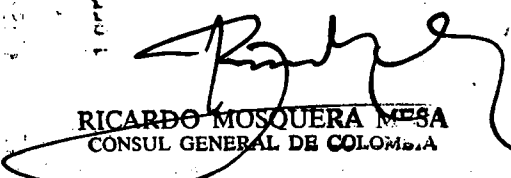
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

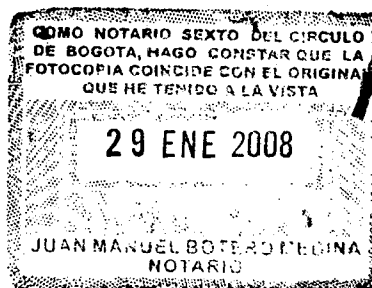
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO

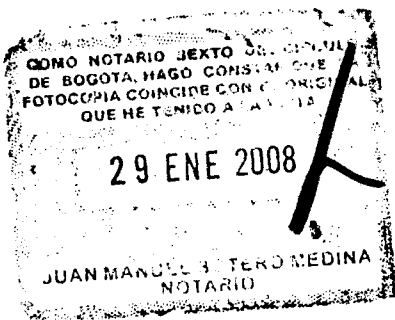


BOE H 2111 6212 10000000



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
29 ENE - 4 A 11:44
DEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.



LUZ ARRIETA
1-0451334
Resolución No. 59 y 60

CAVELIER
BOGOTÁ
EDIFICIO SIN
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. COLOMBIA

5
For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.
Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

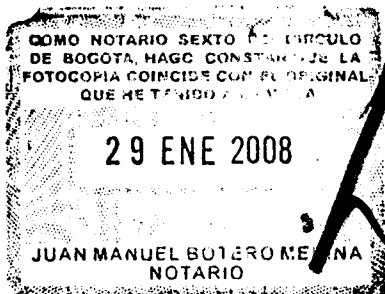
Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH
ppa. Dr. Dieter Laudien
Signature
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
ppa. Dr. Gerhard Huber
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

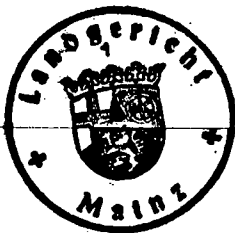
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

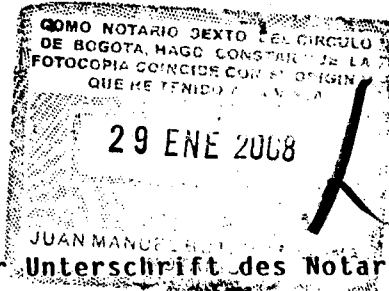
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 5.000,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 881

DM 20,-

Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hanns Paul Tüttenberg

Amst... ..

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

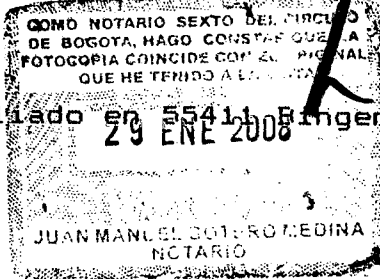
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



LUZ ANRIAGA DE HARO
 TRADUCTORA E INTERPRETE JURADICA
 Resolución No. 599 Ministere de la Justicia

Fdo.: firma ilegible

El notario suplente

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

910 E 1

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
del **29 de Mayo de 2008** Weirre
QUE HE TENIDO A LA VISTA
al que **29 de Mayo de 2008** España.
notario estaba facu
JUAN MANUEL SUTERO MEDINA
NOTARIO

2

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FAMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (C.O.)
NOTARIA AT23 NE

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

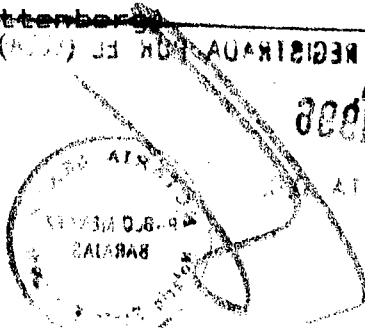
Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

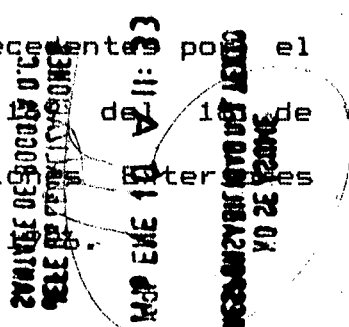
Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 13 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

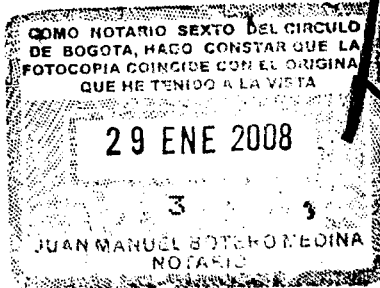


ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Handwritten signature]



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TESTADO

28 ENE 2008

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUVA FUNDACION
BOGOTÁ
LAS FUENTES

BOTERO MEDINA
NOTARIO

TELEFAX: (57) (1) 371 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

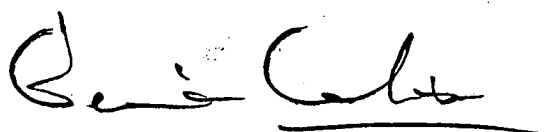
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

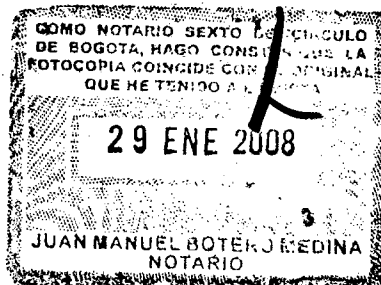
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

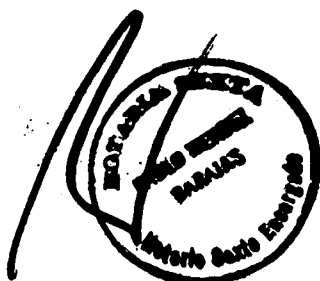
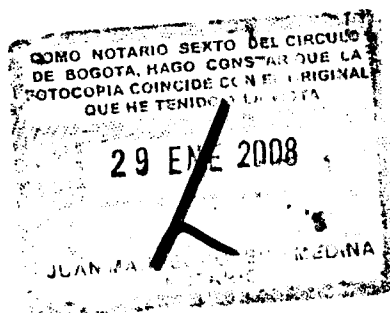
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.

y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Waldemar PFRENGLE

(2) Peter SIEGER

domiciliado(s) en

(1) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania;

(2) Klingenaecker 7, 88441 Mittlbiberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

de la invención: ~~HYDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-[(3-CIANO-PIPERIDIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS~~

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL

GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim am Rhein,

Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by Waldemar PFRENGLE

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by Peter SIEGER

Firma/Signature

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Waldemar PFRENGLE

(2) Peter SIEGER

of

(1) Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Germany;

(2) Klingenaecker 7, 88441 Mittlbiberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"HYDROCHLORIDES AND HYDRATES OF 1-[(3-cyanopyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)xanthine, their preparation and their use as medicaments"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL

GMBH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim am Rhein,

Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
- 7. by
- 8. No.
- 9. Seal/stamp 10. Signature



Urkundenrolle 1 UR 668 / 2007

Notariat 1 Biberach a.d. Riß* Tel. 07351/180310*Fax 07351/180360

1 UZ 689 / 2007

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Waldemar Franz Augustin Pfrengle,
geboren am 23.12.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach-Mettenberg, Wittlingerweg 14,

- ausgewiesen durch Personalausweis -

2. Herrn Dr. Peter Sieger,
geboren am 09.09.1963,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

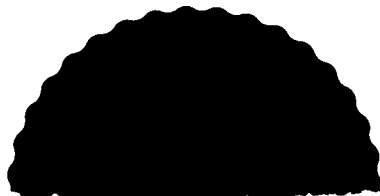
- ausgewiesen durch Reisepass -

beglaube ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 12.12.2007

Notar

(Groß)



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	
3. in seiner Eigenschaft als	
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des	
5. in Ravensburg	
6. am 12.12.2007	
7. durch die Präsidentin des Landgerichts	
8. unter Nr. 910a-152/07	
9. Siegel/Stempel	
10. Unterschrift	

Horz

§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Anzahl	Betrag
§§ 45 I, 141 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
§137 KostO	Auslagen		0	33,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	96,00 €		18,24 €
Summe:				114,24 €

14

La presente traducción oficial No. 016/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan a una CESIÓN



Protocolo notarial 1 UR 668 / 2007
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180360

1 UZ 689 / 2007

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden,

1. del señor Dr. Waldemar Franz Augustin Pfrengle,
fecha de nacimiento 23.12.1959,
residente en 88400 Biberach-Mettenberg, Wittlingerweg 14,

- identificado con documento de identificación personal –,
2. del señor Dr. Peter Sieger,
fecha de nacimiento 9.9.1963,
residente en 88441 Mittlbiberach, Klingenäcker 7,

- identificado con pasaporte –,

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 12.12.2007

Notario

(Gross)

HILO Y SELLO EN ALTO RELIEVE: GROSS * NOTARIO EN BIBERACH *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Número	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§ 137 KostO	Gastos		0	33,00 €
	IVA 19,00% sobre	96,00 €		18,24 €
Total:				114,24 €

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

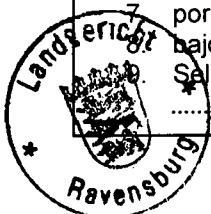
APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
2. está firmado por
el Notario Groß.....
3. en su calidad de
notario público.....
4. lleva el sello de
la notaria de Biberach.....

Certificado

5. en Ravensburg
6. el 20 de diciembre de 2007
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910a-652/07.....
9. Sello/timbre
10. Firma.....



Horz
Horz

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogotá, D.C., 23 de enero de 2008

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/014886 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 473/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(74) Anwalt: HAMMAN, Heinz; Binger Str. 173, 55216 In-
gelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/064657

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juli 2006 (26.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 035 891.8 30. Juli 2005 (30.07.2005) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
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) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PFRENGLE, Walde-
mar [DE/DE]; Wittlingerweg 14, 88400 Biberach (DE).
SIEGER, Peter [DE/DE]; Klingenäcker 7, 88441 Mittel-
biberach (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HYDROCHLORIDES AND HYDRATES OF 1-[(3-CYANOPYRIDIN-2-YL)METHYL]-3-METHYL-7-(2-BU-
TYN-1-YL)-8-(3-AMINOPIPERIDIN-1-YL)XANTHINE, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: HYDROCHLORIDE UND HYDRATE VON 1-[(3-CYANO-PYRIDIN-2-YL) METHYL]-3-ME-
THYL-7-(2-BUTIN-1-YL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-XANTHIN, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

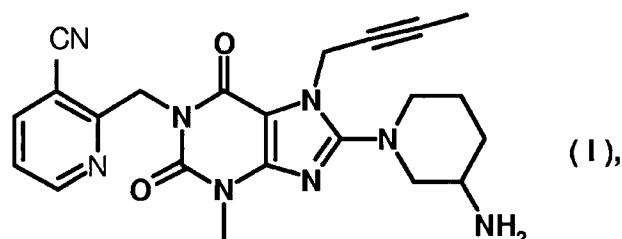
(57) Abstract: The invention relates to salts of 1-[(3-cyanopyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyln-1-yl)-8-[3-aminopiperidin-1-
yl]xanthine with hydrochloric acid, and also to their enantiomers, mixtures thereof and hydrates thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Salze von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl) methyl]-3-methyl-7-(2-bu-
tin-1-yl)-8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin mit Salzsäure, sowie deren Enantiomere, deren Gemische und deren Hydrate.

WO 2007/014886 A1

HYDROCHLORIDE UND HYDRATE VON
1- [(3-CYANO-PYRIDIN-2-YL) METHYL] -3-METHYL-7- (2-BUTIN-1-YL) -8- (3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL) -XANTHIN,
DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der Formel



deren Tautomere, Enantiomere, deren Gemische, deren Salze und deren Hydrate, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie etwa Hydrochloride, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Xanthinderivate mit einer hemmenden Wirkung auf DPP-IV sind bereits aus WO 02/068420, WO 02/02560, WO 03/004496, WO 03/024965, WO 04/018468, WO 04/048379, JP 2003300977 und EP 1 338 595 bekannt.

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Verbindungen der Formel I, insbesondere Salze mit vorteilhaften Eigenschaften für die pharmazeutische Anwendung bereitzustellen.

Neben der eigentlichen Wirksamkeit für die gewünschte Indikation muß ein Wirkstoff noch weiteren Anforderungen gerecht werden, um als Arzneimittel zum Einsatz gelangen zu können. Diese Parameter sind zu einem großen Teil mit der physikochemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs verbunden.

Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte daher eine hohe Stabilität aufweisen, die auch unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein muß. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, dass Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in pharmazeutischen Formulierungen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird. Vorzugsweise sollte ein Arzneimittelwirkstoff daher nur in geringem Maße hygroskopisch sein.

Da die Kristallmodifikation eines Wirkstoffs für den reproduzierbaren Wirkstoffgehalt einer Darreichungsform von Bedeutung ist, besteht die Notwendigkeit, eventuell existierenden Polymorphismus eines kristallin vorliegenden Wirkstoffs bestmöglich aufzuklären. Sofern verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der späteren Arzneimittelzubereitung nicht verändert. Andernfalls könnte dies die reproduzierbare Wirksamkeit des Medikaments nachteilig beeinflussen. Bevorzugt sind vor diesem Hintergrund Wirkstoffe, die nur durch geringen Polymorphismus gekennzeichnet sind.

Ein weiteres Kriterium, welches je nach Wahl der Formulierung oder nach Wahl des Herstellungsverfahrens der Formulierung von unter Umständen herausragender Bedeutung ist, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs. Werden beispielsweise Arzneimittel-lösungen (etwa für Infusionen) bereitgestellt, so ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu applizierende Arzneimittel ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs von großer Wichtigkeit.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Arzneimittelwirkstoff bereitzustellen, der nicht nur durch eine hohe pharmakologische Wirksamkeit gekennzeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Salze der Verbindung der Formel I mit Salzsäure, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Hydrate diese Aufgabe erfüllen. Besonders geeignet im Sinne dieser Erfindung sind das Mono- und das Dihydrochlorid sowie deren Enantiomere, deren Gemische und deren Hydrate.

Folgende Bezeichnungen werden synonym verwendet:

Salz mit Salzsäure - Hydrochlorid

Gegenstand der Erfindung sind daher die Salze von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin mit Salzsäure, sowie deren Enantiomere, deren Gemische und deren Hydrate. Dazu zählen beispielsweise das Mono- und das Dihydrochlorid von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin sowie ihrer Gemische einschließlich des Racemats. Ein weiterer Erfindungsgegenstand sind pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens eines der oben genannten Salze oder Hydrate sowie Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln.

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Prädiabetes, Verminderung der Glukosetoleranz oder Veränderungen im Nüchternblutzucker, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV

Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitis, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), PPAR-

22

gamma/alpha/delta Modulatoren, AMPK-Aktivatoren, ACC1 und ACC2 Inhibitoren, DGAT-Inhibitoren, SMT3-Rezeptor-Agonisten, 11 β -HSD-Inhibitoren, FGF19-Agonisten oder -Mimetika, alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben sind Kombinationen mit SGLT2-Inhibitoren wie T-1095 oder KGT-1251 (869682), Inhibitoren der Protein-tyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha Agonisten, PPAR-delta Agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolesorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder LXRAalpha Antagonisten, LXRBeta Agonisten oder LXRAalpha/beta Regulatoren oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors möglich.

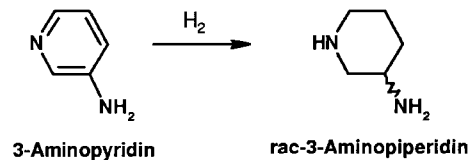
Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen

mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

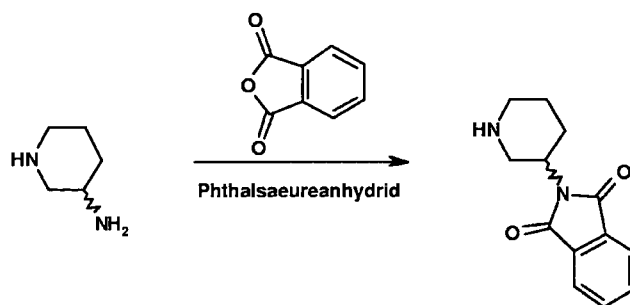
Die Figuren 1, 3, 5 und 8 zeigen die Röntgenpulverdiagramme der Beispiele 2 (wasserfreie Form sowie Monohydrat), 3 und 4; die Figuren 2, 6 und 9 geben die Thermoanalysen der Beispiele 2, 3 bzw. 4 wieder und die Figuren 4, 7 und 10 zeigen das Sorptionsverhalten der freien Base sowie des Mono- und Dihydrochlorides von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin (Beispiel 2, 3 und 4).

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

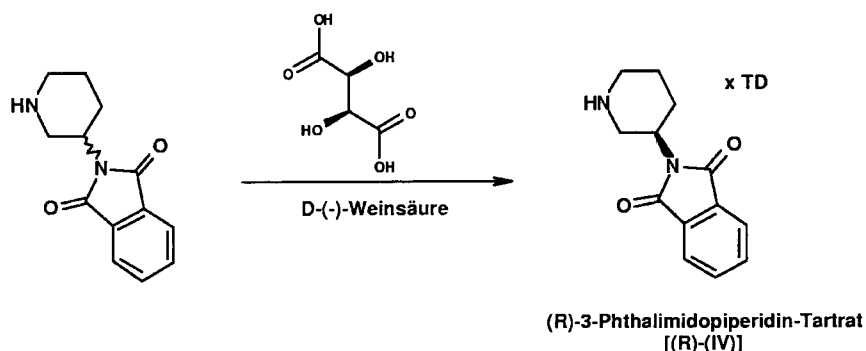
Beispiel 1**D-Weinsäuresalz des R-Enantiomers von 3-(Phthalimido)piperidin****a. Hydrierung:**

10,00 kg (106,25 mol) 3-Aminopyridin, 500 g Aktivkohle techn. und 65 Liter Essigsäure werden im Hydrierreaktor vorgelegt. 50 g Nishimura Katalysator (ein kommerziell erhältlicher Rhodium/Platin Mischkatalysator) werden in 2,5 Liter Essigsäure aufgeschlemmt zugeben und mit 2,5 Liter Essigsäure nachgespült. Es wird bei 50°C und 100 bar Wasserstoffüberdruck bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert und anschließend 30 Minuten bei 50°C nachhydriert. Der Katalysator und die Aktivkohle werden abfiltriert und mit 10 Liter Essigsäure nachwaschen.

Die Reaktion gelingt auch unter weniger drastischen Drücken.

b. Acylierung:

15,74 kg (106,25 mol) Phthalsäureanhydrid werden im Reaktor vorgelegt und mit dem Filtrat aus der Hydrierung versetzt. Es wird mit 7,5 Liter Essigsäure nachgespült, und anschließend wird die Reaktionsmischung zum Rückfluß erhitzt, wobei innerhalb einer Stunde ca. 30% der eingesetzten Essigsäure abdestilliert werden. Die Reaktionslösung wird auf 90°C abgekühlt.

c. Racematspaltung:

Eine auf 50°C erwärmte Lösung von 11,16 kg D-(-)-Weinsäure (74,38 mol) in 50 Liter absolutem Ethanol wird bei 90°C zur Acylierungsreaktionslösung zudosiert. Es wird mit 10 Liter Ethanol absolut nachgespült und 30 Minuten bei 90°C nachgerührt, wobei das Produkt kristallisiert. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird das Produkt abzentrifugiert und mit Ethanol absolut gewaschen.

d. Umkristallisation:

Das feuchte Rohprodukt wird in einer Mischung von 50 Liter Aceton und 90 Liter Wasser so lange zum Rückfluß erhitzt, bis eine Lösung entstanden ist. Anschließend wird auf 5°C abgekühlt, wobei das Produkt auskristallisiert. Die Suspension wird bei 5°C 30 Minuten nachgerührt, das Produkt wird abzentrifugiert und zuletzt mit einer Mischung aus 20 Liter Aceton und 10 Liter Wasser gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 45°C getrocknet.

Ausbeuten: 11,7-12,5 kg

Beispiel 2

Herstellung von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Base

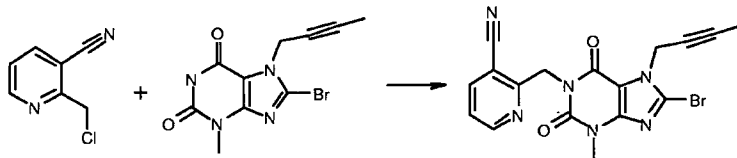
a. 3-Cyano-2-(chlormethyl)-pyridin

165,5 g (0,98 mol) 2-Hydroxymethyl-3-pyridincarboxamid werden zusammen mit 270 ml Phosphoroxychlorid für 1 Stunde auf 90-100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch

wird auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend in ca. 800 ml 50-60°C warmes Wasser eingetropft. Nach Hydrolyse des Phosphoroxychlorids wird unter Kühlung mit Natronlauge neutralisiert, wobei das Produkt ausfällt. Es wird abfiltriert, mit 300 ml Wasser gewaschen und anschließend bei 35-40°C getrocknet.

Ausbeute: 122,6 g (82% d. Th.)

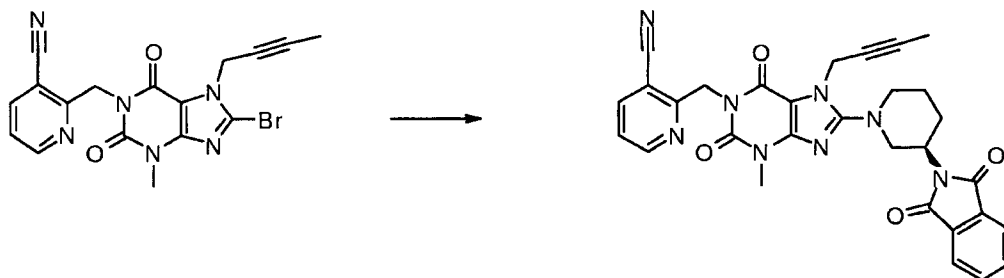
b. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin



202 g (0,68 mol) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 188,5 g (1,36 mol) Kaliumcarbonat wasserfrei und 1,68 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Anschließend werden 119 g (0,75 mol) 2-Chlor-methyl-3-cyano-pyridin in 240 ml N-Methyl-2-pyrrolidin (NMP) zugetropft. Der Reaktorinhalt wird für 19 Stunden bei 70°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Reaktionsmischung 2,8 Liter Wasser zugesetzt und auf 25°C abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2 Liter Wasser gewaschen und im Trockenschrank unter Inertisierung bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 257,5 g (91% d. Th.)

c. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(R)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin



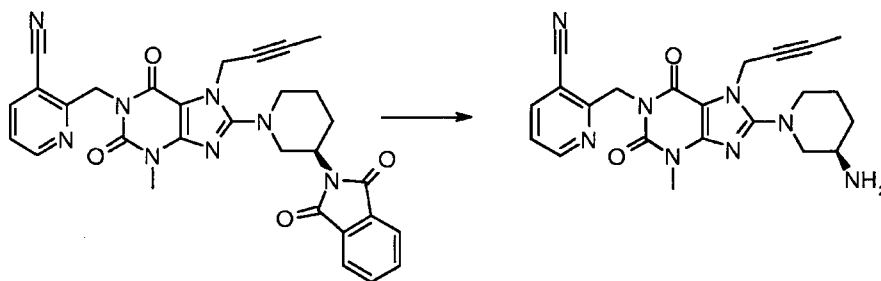
230 g (0,557 mol) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 318 g (0,835 mol) 3-(Phthalimido)piperidin D-Tartrat und 1,15 Liter N-Methyl-2-pyrrolidon werden im Reaktor vorgelegt. Der Reaktorinhalt wird auf 140°C erhitzt.

Nach Erreichen der Temperatur werden innerhalb von 20 Minuten 478 ml (2,78 mol) Diisopropylethylamin zudosiert und die Reaktionsmischung anschließend für 2 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 75°C abgekühlt und mit 720 ml Methanol verdünnt. Danach werden bei 68-60°C 2,7 Liter Wasser zugegeben und auf 25°C abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit 2 Liter Wasser gewaschen. Es wird im Trockenschrank unter Inertisierung bei 70°C getrocknet.

Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend in 1 Liter Methanol in der Siedehitze verrührt, heiß filtriert mit 200 ml Methanol gewaschen und anschließend bei 70°C unter Inertisierung getrocknet.

Ausbeute: 275 g (88 % d. Th.)

d. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



412,5 g (0,733 mol) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-phthalimido-piperidin-1-yl)-xanthin werden in 4125 ml Toluol auf 80°C erhitzt. Anschließend werden bei 75-80°C 445 ml Ethanolamin (7,33 mol) zur Suspension zugeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 2 Stunden bei 80-85°C nachgerührt, wobei die Feststoffe in Lösung gehen. Anschließend werden die Phasen getrennt. Die Ethanolamin-Phase wird zweimal mit warmen Toluol (je 1 Liter) extrahiert. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit je 2 Liter 75-80°C warmen Wasser gewaschen. Die Toluol-Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend durch Destillation im Vakuum auf ein Volumen von ca. 430 ml reduziert. Anschließend wird bei 50-55°C 1 Liter tert.-Butylmethylether zudosiert und

danach auf 0-5°C abgekühlt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 273,25 g (86,2% d.Th.)

Schmelzpunkt: 188 ± 3 °C (wasserfreie Form)

Die wasserfreie Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ist bei relativen Luftfeuchten bis ca. 50 % stabil, oberhalb 50 % r.F. nimmt diese Form ca. 4 % Wasser auf und wandelt sich dabei in ein Monohydrat um, wie aus dem Sorptionsdiagramm in Figur 4 leicht zu erkennen ist. Wird die relative Feuchte anschließend wieder auf 50 % oder kleiner gebracht, bildet sich die wasserfreie Form wieder zurück, d.h. die Umwandlung in das Monohydrat ist voll reversibel.

Tabelle 1: Röntgenreflexe mit Intensitäten (normiert) für die wasserfreie Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
8,17	10,81	22
8,37	10,56	19
10,29	8,59	100
11,40	7,76	14
11,70	7,56	6
12,48	7,09	9
14,86	5,96	1
15,49	5,72	2
16,26	5,45	7
16,75	5,29	18
18,38	4,82	11
18,60	4,77	7
18,92	4,69	3
19,35	4,58	3

19

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I₀ [%]
19,55	4,54	2
20,73	4,28	24
21,34	4,16	1
21,77	4,08	4
22,10	4,02	7
22,60	3,93	4
22,86	3,89	5
23,09	3,85	5
23,47	3,79	11
24,30	3,66	12
24,66	3,61	5
25,58	3,48	2
26,02	3,42	2
26,52	3,36	13
27,15	3,28	3
27,60	3,23	2
28,22	3,16	4
28,60	3,12	2
28,84	3,09	3
29,80	3,00	5
30,02	2,97	8

30

Tabelle 2: Röntgenreflexe mit Intensitäten (normiert) für das Monohydrat von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
8,00	11,05	12
8,45	10,46	26
9,27	9,54	5
10,43	8,48	100
11,45	7,72	23
11,74	7,53	4
12,53	7,06	6
15,91	5,57	8
16,01	5,53	7
16,73	5,30	29
16,94	5,23	17
17,99	4,93	11
18,43	4,81	15
18,95	4,68	7
19,31	4,59	2
20,54	4,32	36
20,85	4,26	30
21,86	4,06	19
22,13	4,01	8
22,70	3,91	7
22,96	3,87	15
23,43	3,79	8
24,56	3,62	18
25,45	3,50	2
25,84	3,44	14

31

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
25,99	3,43	14
26,58	3,35	6
26,88	3,31	4
28,06	3,18	3
29,04	3,07	4
29,29	3,05	9
30,22	2,96	6

Beispiel 3

1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Monohydrochlorid

5,00 g 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Base werden in 50 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 3,0 ml einer 3,9 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol zugegeben. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Ethylacetat suspendiert und zum Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und mit wenig Ethylacetat gewaschen und getrocknet.

Das Produkt wird anschließend aus absolutem Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,7 g (50 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 265 ± 5 °C (unter Zersetzung)

Das Monohydrochlorid zeigt ein weniger stark ausgeprägtes hygroskopisches Verhalten, eine reversible Umwandlung in eine Hydratphase, wie es bei der freien Base zwischen 50 und 60 % r.F. beobachtet wird, ist nicht zu erkennen (siehe Sorptionsverhalten des Monohydrochlorides in Figur 7). Erst bei sehr hohen relativen Luftfeuchten (> 80 % r.F.) nimmt auch das Monohydrochlorid Wasser auf. Luftfeuchteabhängige Röntgenpulveraufnahmen zeigen, dass keine Phasenumwandlung oberhalb 80 % r.F. für das Monohydrochlorid stattfindet.

32

Tabelle 3: Röntgenreflexe mit Intensitäten (normiert) für die wasserfreie Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Monohydrochlorid

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensity I/I ₀ [%]
17,95	4,92	5
10,38	8,51	100
8,99	9,83	22
6,80	13,01	26
5,97	14,82	1
5,19	17,07	12
4,99	17,78	5
4,74	18,72	8
4,44	20,00	10
4,31	20,60	13
3,98	22,33	10
3,93	22,61	11
3,80	23,38	4
3,57	24,91	11
3,50	25,43	11
3,32	26,87	4
3,15	28,35	2
2,96	30,20	1
2,89	30,97	2
2,80	31,92	5
2,74	32,63	2
2,57	34,89	2

Beispiel 4

1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Dihydrochlorid

1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Base (1,00 g; 2,31 mmol) werden in 9,5 ml abs. Ethanol und 0,5 ml Methyl-tert.-butylether bei Siedetemperatur gelöst. Anschließend werden 1,2 ml einer 3,9 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol zugegeben. Es bildet sich ein Niederschlag. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert, mit wenig MTBE nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,04 g (89,0% d.Th.)

Schmelzpunkt: 205 ± 5 °C (unter Zersetzung); ab ca. 150 °C Abgabe von gasförmigem HCl

Das Dihydrochlorid zeigt ebenfalls ein unauffälliges hygroskopisches Verhalten, eine reversible Umwandlung in eine Hydratphase, wie es bei der freien Base zwischen 50 und 60 % r.F. beobachtet wird, ist nicht zu erkennen (siehe Sorptionsverhalten des Dihydrochlorides in Figur 10). Das Dihydrochlorid nimmt kontinuierlich über den gesamten Luftfeuchtebereich etwas Wasser auf. Luftfeuchteabhängige Röntgenpulveraufnahmen zeigen, dass ebenfalls keine Phasenumwandlung im Luftfeuchtebereich 10 – 90 r.F. stattfindet.

34

Tabelle 4: Röntgenreflexe mit Intenistäten (normiert) für die wasserfreie Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Dihydrochlorid

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
7,20	12,26	3
7,86	11,24	27
9,34	9,46	3
10,04	8,81	54
11,53	7,67	100
11,87	7,45	5
12,20	7,25	19
13,25	6,68	2
13,97	6,33	5
14,47	6,12	15
15,77	5,61	18
16,65	5,32	4
17,15	5,17	2
18,05	4,91	11
18,50	4,79	37
18,80	4,72	14
20,16	4,40	15
20,46	4,34	2
21,03	4,22	3
21,36	4,16	10
21,64	4,10	18
22,54	3,94	9
23,17	3,84	13
23,90	3,72	15

2Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
24,57	3,62	7
24,86	3,58	9
25,06	3,55	11
25,39	3,50	13
25,95	3,43	6
26,14	3,41	13
26,52	3,36	12
26,79	3,32	43
27,24	3,27	4
27,66	3,22	3
28,15	3,17	6
29,22	3,05	3
29,48	3,03	23
30,16	2,96	18

Die Schmelzpunkte wurden mittels DSC ermittelt, es wurde hierfür ein Gerät der Fa. Mettler-Toledo (Typ: DSC 821) eingesetzt. Als Schmelztemperatur wurde die Onset-Temperatur des entsprechenden Schmelzpeaks im DSC-Diagramm verwendet. Es wurden Heizraten von 10 K/min verwendet, die Experimente wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Die Röntgenpulverdiagramme wurden bis auf eine Ausnahme mit einem STOE Stadi P Röntgepulverdiffraktometer aufgenommen. Dieses Diffraktometer arbeitet mit $\text{CuK}_{\alpha 1}$ – Strahlung ($\lambda = 1.5406 \text{ Å}$) und einem ortsempfindlichen Detektor. Der Röntgengenerator wurde mit 40 mA und 40 kV betrieben.

Das Röntgenpulverdiagramm des Monohydrates der freien Base wurde mit einem Bruker D8 Advance Röntgenpulverdiffraktometer aufgenommen, auf das eine spezielle Luftfeuchtezelle von der Fa. MRI aufgesetzt wurde. Das Diagramm wurde bei ca. 72 % r.F. aufgenommen. Das Bruker D8 Advance arbeitet mit CuK_{α} – Strah-

lung ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) und ebenfalls einem ortsempfindlichen Detektor. Der Röntgen-generator wurde mit 30 mA und 40 kV betrieben.

Beispiel 5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geblänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 6Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 7Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45 °C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 8Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff 150,0 mg

Maisstärke getr. ca. 180,0 mg

Milchzucker pulv. ca. 87,0 mg

Magnesiumstearat 3,0 mg

ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 9Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 10Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70 °C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

10

Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

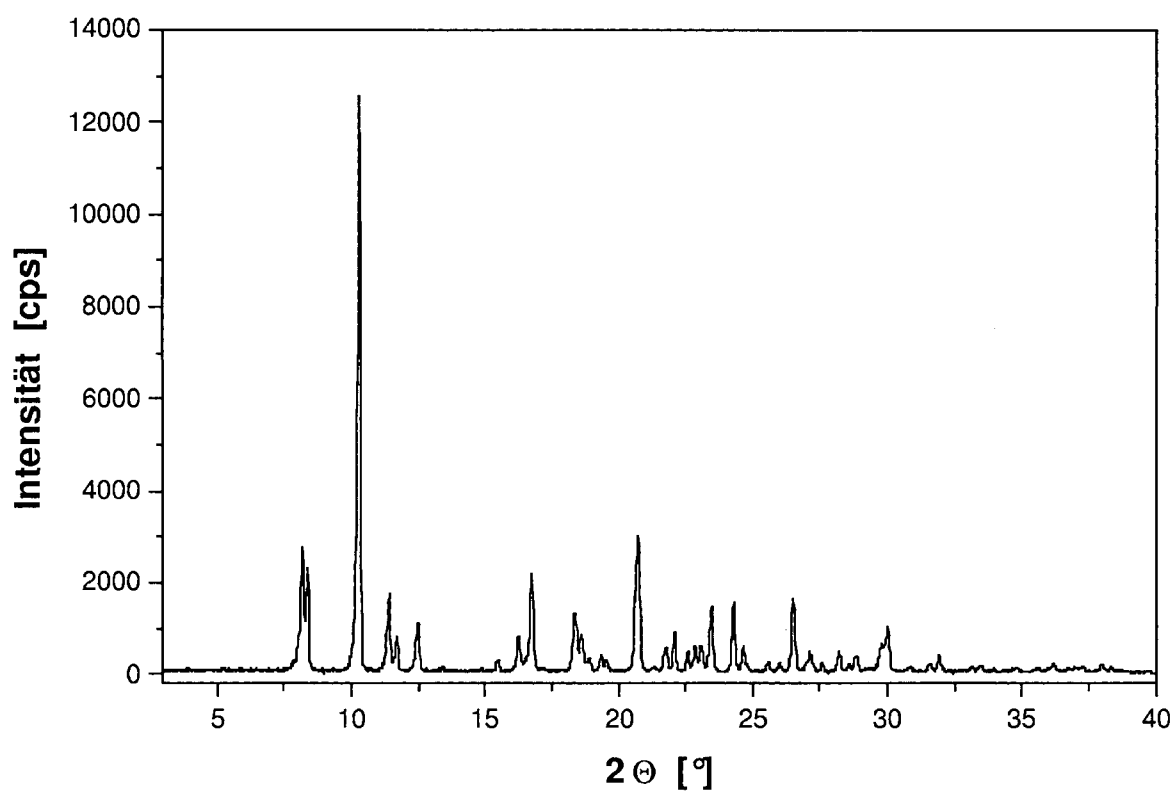
1. Hydrochloride von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin sowie dessen Hydrate.
2. Hydrochloride von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin sowie dessen Hydrate.
3. Hydrochloride von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin sowie dessen Hydrate.
4. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin – Monohydrochlorid und dessen Hydrate.
5. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin – Dihydrochlorid und dessen Hydrate.
6. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Monohydrochlorid und dessen Hydrate.
7. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Dihydrochlorid und dessen Hydrate.
8. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Monohydrochlorid und dessen Hydrate.
9. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Dihydrochlorid und dessen Hydrate.
10. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin – Monohydrat.

12

11. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Monohydrat.
12. 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin – Monohydrat.
13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

1/10

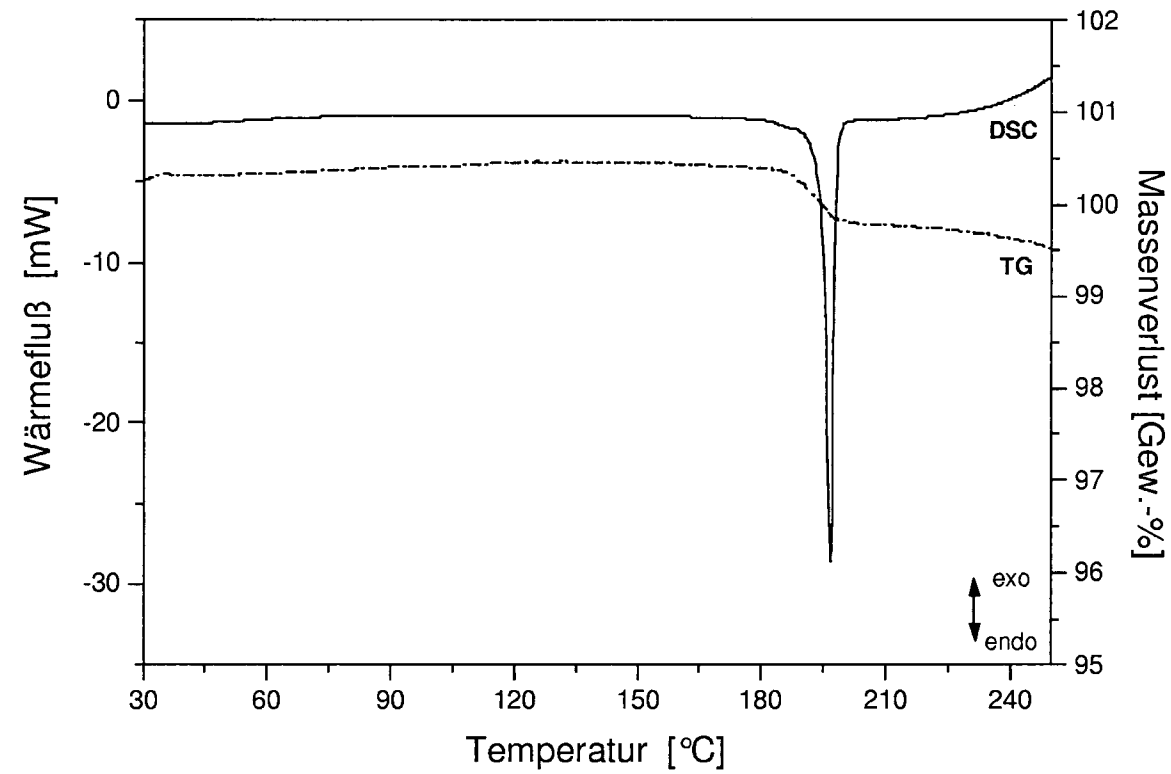
Fig. 1: Röntgenpulverdiagramm der wasserfreien Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



44

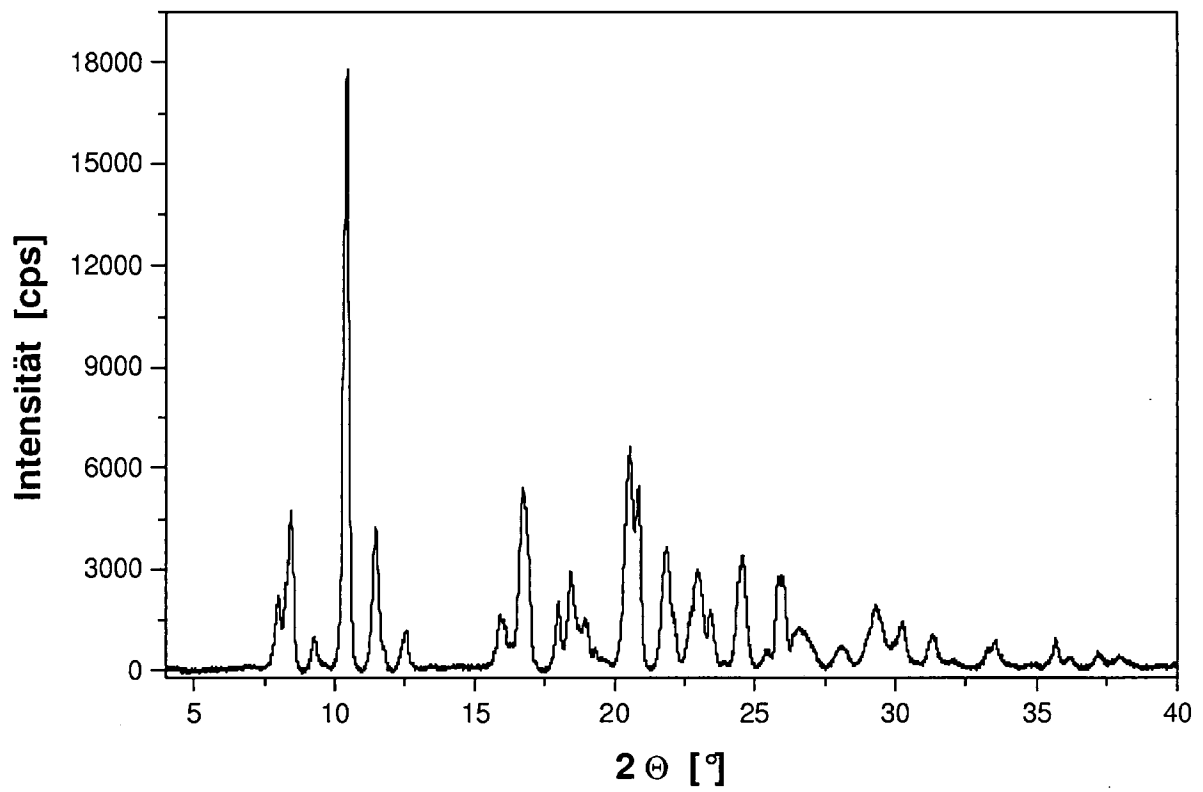
2/10

Fig. 2: Thermoanalyse der wasserfreien Form von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1 -yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



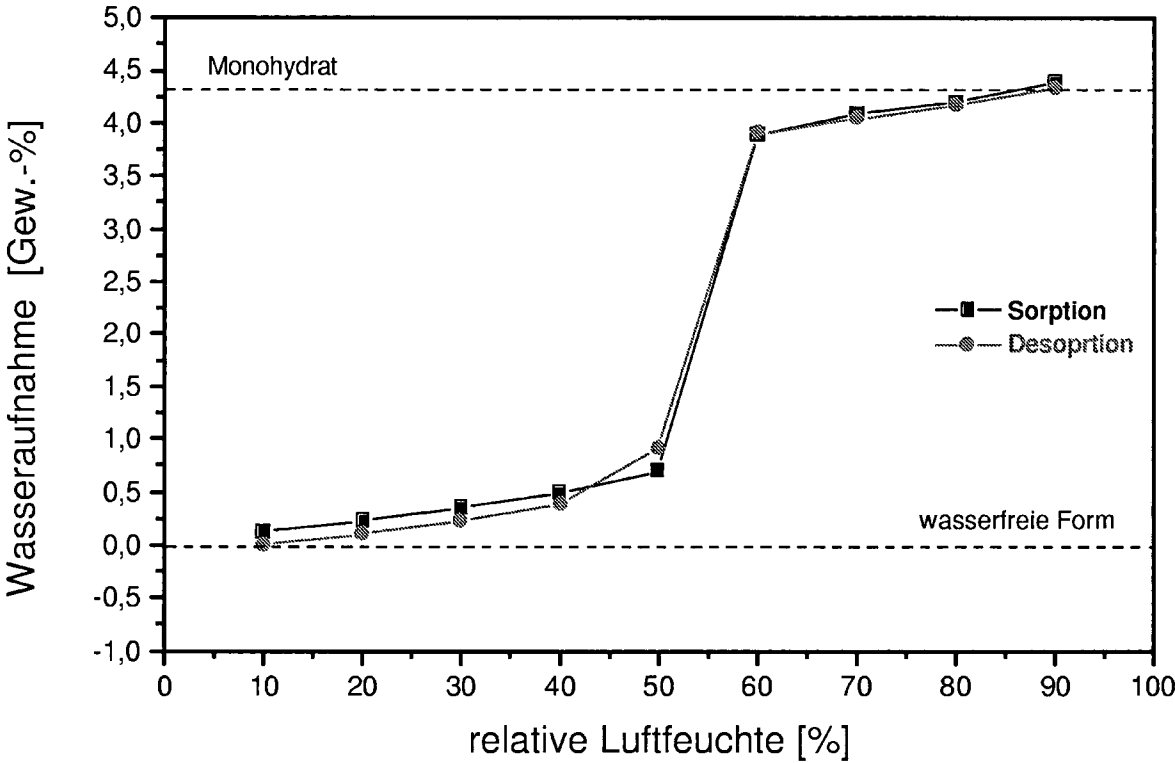
3/10

Fig. 3: Röntgenpulverdiagramm des Monohydrats von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



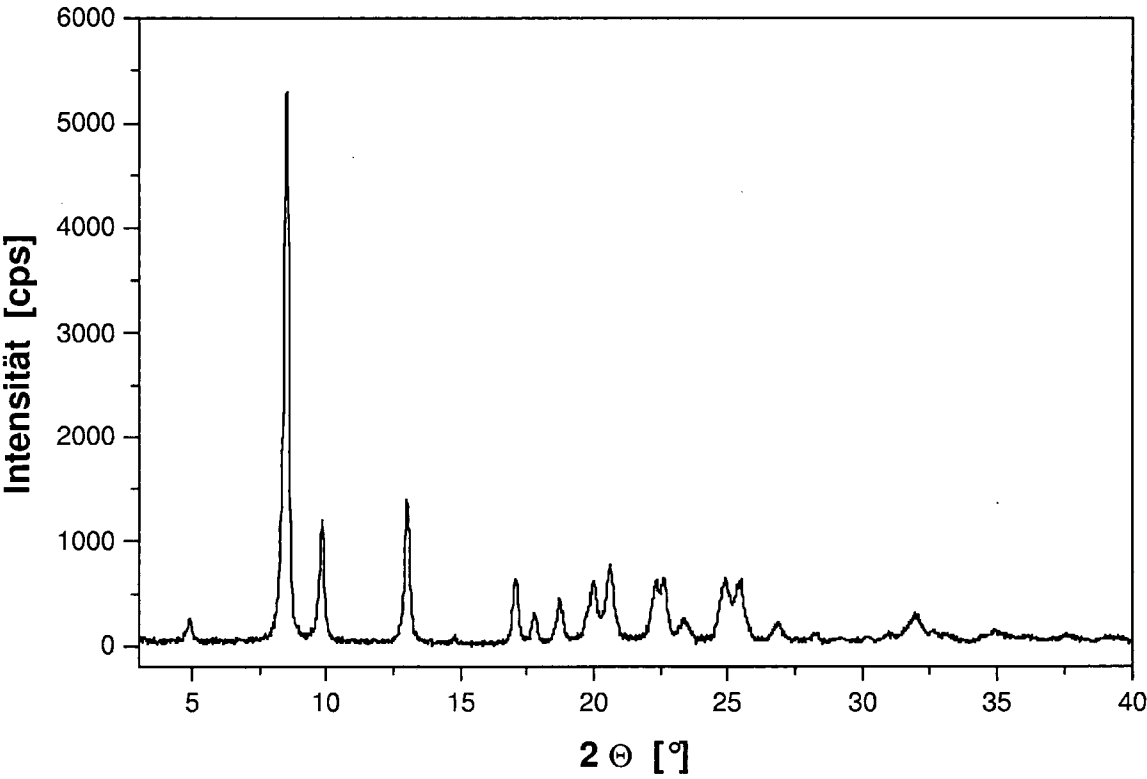
46

4/10
Fig. 4: Sorptionsverhalten der freien Base von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)-methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



47

Fig. 5: Röntgenpulverdiagramm von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Monohydrochlorid



B

6/10

Fig. 6: Thermoanalyse von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Monohydrochlorid

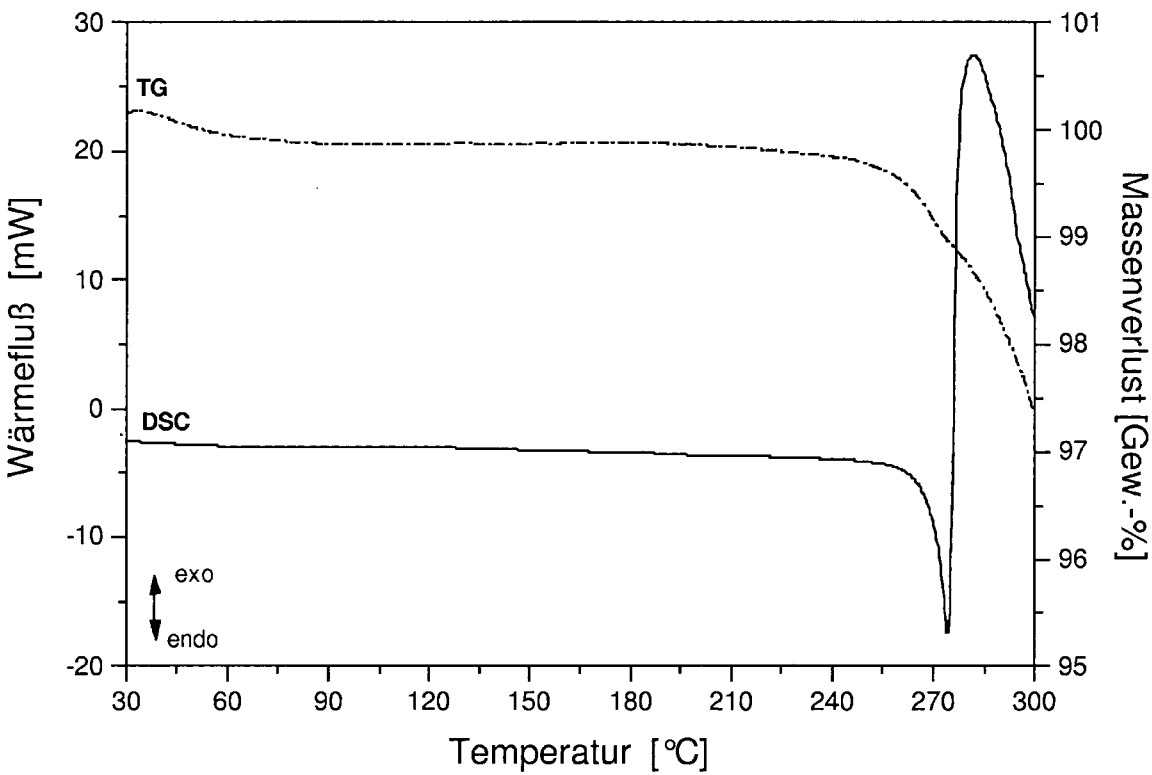
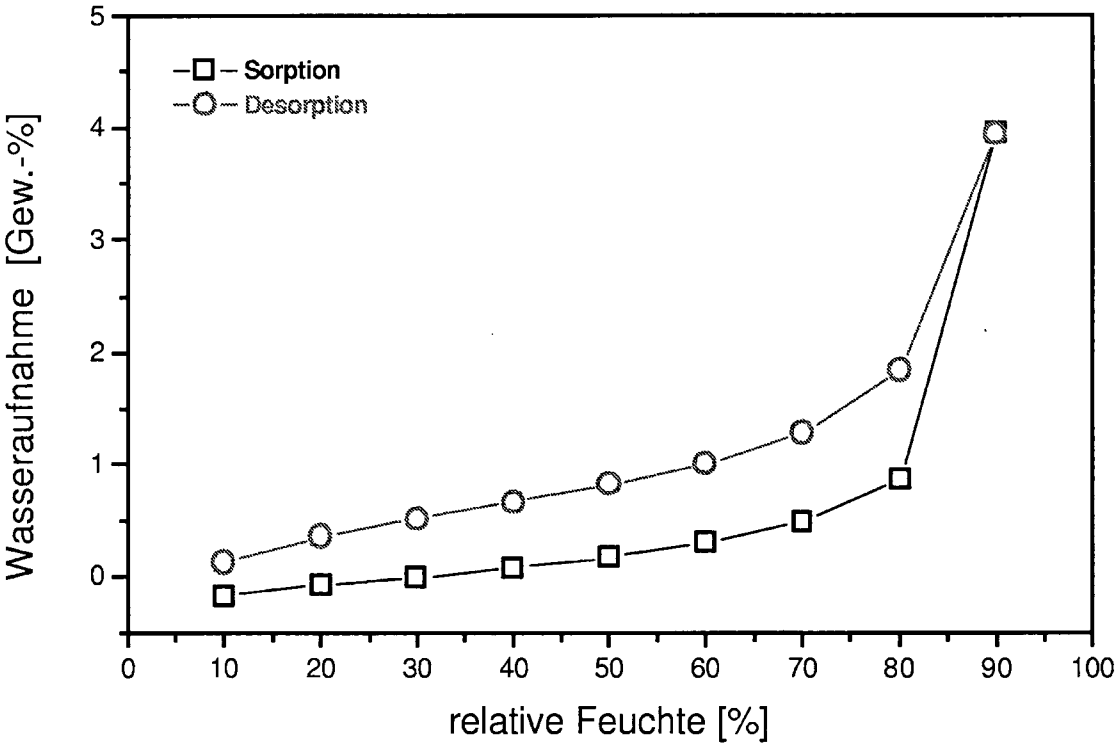


Fig. 7: Sorptionsverhalten de Monohydrochlorides von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



50

8/10

Fig. 8: Röntgenpulverdiagramm von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Dihydrochlorid

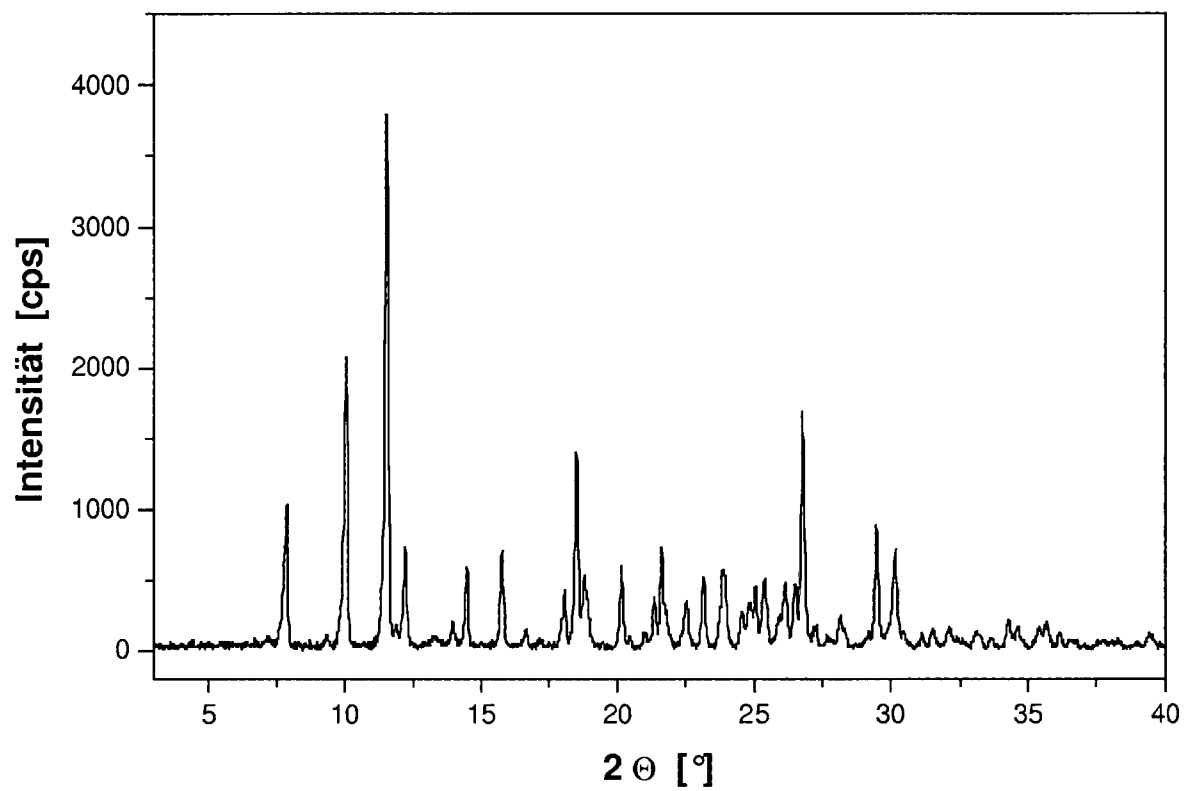


Fig. 9: Thermoanalyse von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin-Dihydrochlorid

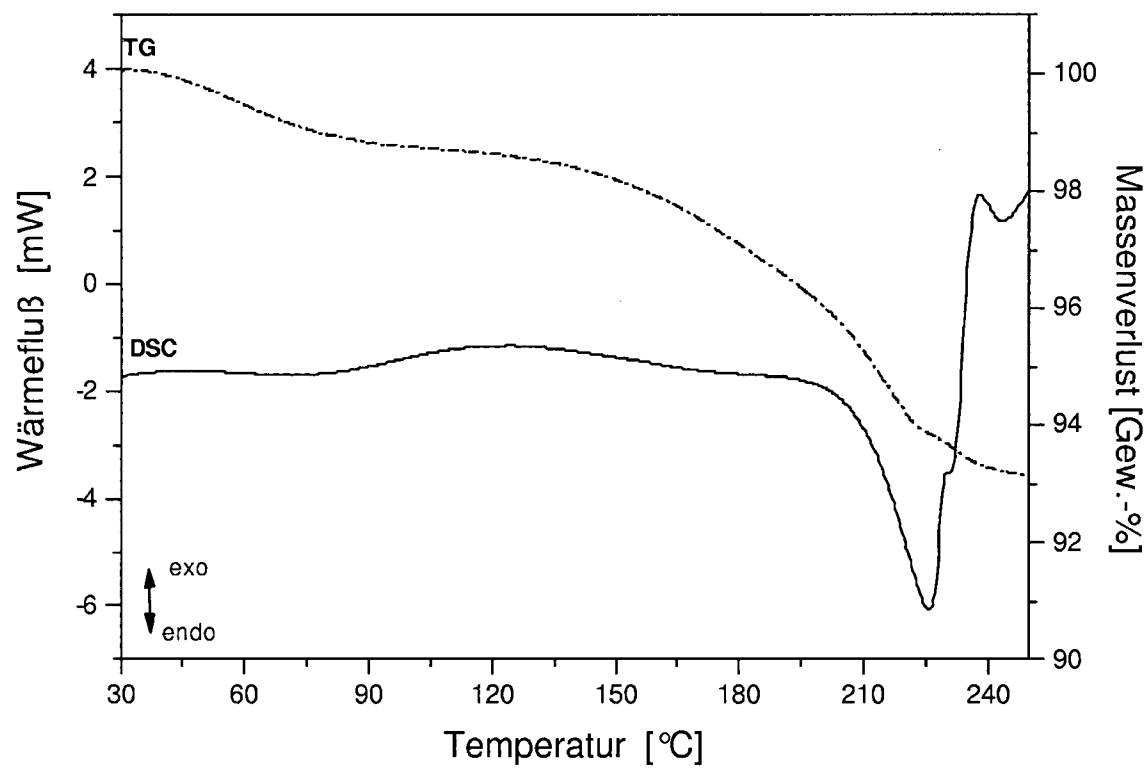
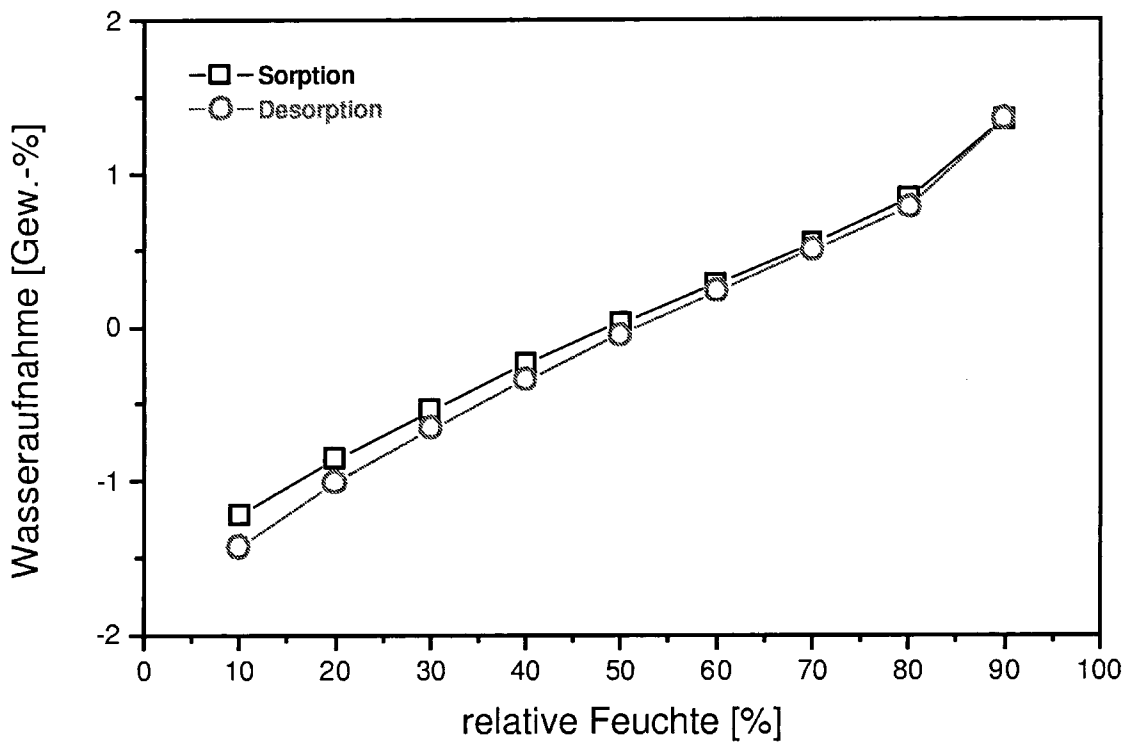
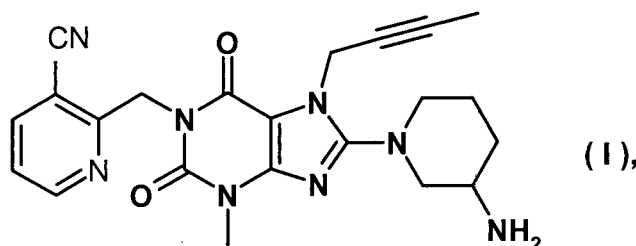


Fig. 10: Sorptionsverhalten de Dihydrochlorides von 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)-methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



HIDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-[(3-CIANO-PIRIDIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

Son objeto de la presente invención nuevas xantinas sustituidas de la fórmula



5 sus tautómeros, enantiómeros, sus mezclas, sus sales y sus hidratos, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, hidroclo-
10 ruros, que presentan propiedades farmacológicas valiosas, en particular una acción inhibidora de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), su preparación, su uso para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una elevada actividad de la DPP-IV o que pueden ser evitados o aliviados por reducción de la actividad de la DPP-IV, en especial diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente tolerables, así
15 como procedimientos para su preparación.

Los derivados de xantina con una acción inhibidora sobre DPP-IV ya se conocen de los documentos WO 02/068420, WO 02/02560, WO 03/004496, WO 03/024965, WO 04/018468, WO 04/048379, JP 2003300977 y EP 1 338 595.

20 Es objeto de la invención poner a disposición nuevos compuestos de la fórmula I, en especial sales con ventajosas propiedades para el uso farmacéutico.

Además de la real eficacia para la indicación deseada, un principio activo debe satisfacer otros requisitos para poder ser utilizado como medicamento. Estos parámetros están ligados, en una gran parte, con la naturaleza físico-química del principio activo.
25

Sin limitarlos a ellos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del efecto de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones del entorno, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. La sustancia activa medicamentosa, utilizada para la preparación de las composiciones medicamentosas debería, por lo
30

tanto, presentar una elevada estabilidad que debe quedar garantizada también bajo diferentes condiciones del entorno. Esto es forzosamente obligatorio, con el fin de evitar que puedan encontrar aplicación composiciones medicamentosas en las que, junto al efectivo principio activo estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En uno de estos casos, un contenido en principio activo encontrado en formulaciones farmacéuticas podría ser menor que el especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo medicamentoso debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Medicamentos que tienden a la absorción de humedad deben protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de secado adecuados o mediante el almacenamiento del medicamento en un entorno protegido de la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido en principio activo medicamentoso durante la preparación cuando el medicamento es expuesto al entorno sin ningún tipo de protección frente a la humedad. Preferiblemente, el principio activo medicamentoso debería por lo tanto ser higroscópico sólo en pequeña medida.

Dado que es importante la modificación cristalina de un principio activo para el contenido reproducible en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de esclarecer de la mejor manera posible el polimorfismo eventualmente existente de un principio activo presente en forma cristalina. En la medida en que se presenten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, debería quedar garantizado que la modificación cristalina de la sustancia no se modifique en la posterior preparación del medicamento. En caso contrario, esto podría afectar negativamente a la actividad reproducible del medicamento. Frente a este motivo se prefieren principios activos que se caractericen sólo por un escaso polimorfismo.

Otro criterio que, bajo determinadas circunstancias, es extraordinariamente importante en función de la elección de la formulación o de la elección del procedimiento de preparación de la formulación es la solubilidad del principio activo. Por ejemplo, si se ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces no se puede prescindir de una solubilidad suficiente del principio activo en disolventes fisiológicamente compatibles. También es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo para medicamentos a administrar por vía oral.

La presente invención se propone poner a disposición un principio activo medicamentoso que no sólo se caracterice por una elevada actividad farmacológica,

sino que, además, cumpla de la mejor manera posible los requisitos físico-químicos precedentemente mencionados.

Se halló, sorprendentemente, que las sales del compuesto de la fórmula I con ácido clorhídrico, sus enantiómeros, sus mezclas y sus hidratos cumplen esta misión.

5 Son especialmente apropiados en el sentido de esta invención el monohidrocloruro y el dihidrocloruro, así como sus enantiómeros, sus mezclas y sus hidratos.

Las siguientes denominaciones se utilizan de forma sinónima:

Sal con ácido clorhídrico - hidrocloruro

Por ello, son objeto de la invención las sales de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina con ácido clorhídrico, así como sus enantiómeros, sus mezclas y sus hidratos. Aquí se cuentan, por ejemplo, el monohidrocloruro y el dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, así como sus mezclas incluyendo el racemato. Otro objeto de la invención son composiciones farmacéuticas, que contienen al menos una de las sales o hidratos antes mencionados, así como procedimientos para preparar medicamentos.

Respecto de la capacidad de inhibir la actividad de la DPP-IV, los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables son apropiados para influir sobre todos aquellos estados o enfermedades que puedan ser afectadas por una inhibición de la actividad de la DPP-IV. Por eso, se puede esperar que los compuestos según la invención sean apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, prediabetes, reducción de la tolerancia a la glucosa o alteraciones en el azúcar en sangre en ayunas, complicaciones diabéticas (como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías), acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diversa génesis, artritis, aterosclerosis y enfermedades afines, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis ocasionada por calcitonina. Más allá de ello, estas sustancias son apropiadas para evitar la degeneración de células B tales como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células B pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o reestablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, además de elevar la cantidad y el tamaño de las células B pancreáticas. Además, y justificado por el papel de los péptidos símil glucagón como, por ejemplo, GLP-1 y GLP-2 y su relación con la inhibición de la DPP-IV, se espera que los

compuestos según la invención sean apropiados para lograr, entre otros, un efecto sedante o reductor de la angustia, más allá de ello, para influir positivamente sobre los estados catabólicos después de operaciones o respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad y morbilidad después de un infarto de miocardio. Más allá de ello, son apropiados para el tratamiento de todos los estados que están relacionados con los efectos antes mencionados y mediados por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos según la invención asimismo se pueden emplear como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda. Además, los compuestos según la invención se pueden emplear para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Asimismo son apropiados para la prevención y la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, así como en caso de pancreatitis. Además se espera que se puedan emplear en todo tipo de lesión o menoscabo del tracto gastrointestinal, como también, por ejemplo, en caso de colitis y enteritis. Más allá de ello, se espera que los inhibidores de la DPP-IV y así también los compuestos según la invención se puedan utilizar para el tratamiento de la infertilidad o para mejorar la fertilidad en el ser humano o en el organismo de mamíferos, en especial cuando la infertilidad está relacionada con una resistencia a la insulina o el síndrome ovárico poliquístico. Por otro lado, estas sustancias son apropiadas para influir sobre la motilidad de los espermatozoides, pudiendo aplicarse así como anticonceptivos en el hombre. Además, las sustancias son apropiadas para influir sobre los estados deficitarios de la hormona de crecimiento que están acompañadas de hiposomia, y se pueden aplicar convenientemente en el caso de todas las indicaciones en las que se puede utilizar la hormona de crecimiento. Los compuestos según la invención, en virtud de su acción inhibidora de la DPP IV, también son apropiados para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, tiroiditis y enfermedad de Basedow, etc. Más allá de ello, se pueden aplicar en caso de enfermedades virales como también, por ejemplo, en caso de infecciones por VIH, para la estimulación de la hematopoyesis, en caso de hiperplasia benigna de próstata, en caso de gingivitis, así como para el tratamiento de defectos neuronales y enfermedades neurodegenerativas tal como, por ejemplo, mal de Alzheimer. Los compuestos descritos también se pueden emplear para la terapia de tumores, en especial para la modificación de la invasión tumoral como también la metástasis, aquí sirve de ejemplo el uso en caso de linfomas de células T, leucemia linfoblástica aguda,

SA

carcinoma celular de tiroides, carcinomas basocelulares o carcinomas de mama. Otras indicaciones son ataque apopléjico, isquemias de diversa génesis, mal de Parkinson y migraña. Más allá de ello, otras áreas de indicación son hiperqueratosis foliculares y epidérmicas, proliferación incrementada de queratinocitos, psoriasis, encefalomiелitis, glomerulonefritis, lipodistrofias, así como enfermedades psicosomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas de diversa génesis.

Los compuestos según la invención también se pueden usar en combinación con otros principios activos. A los agentes terapéuticos apropiados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos, como por ejemplo metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas y antagonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta, activadores de AMPK, inhibidores de ACC1 y ACC2, inhibidores de DGAT, agonistas del receptor SMT3, inhibidores de 11 β -HSD, agonistas o miméticos de FGF19, inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), otros inhibidores de DPPIV, alfa2-antagonistas, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. Además son posibles combinaciones con inhibidores de SGLT2 tales como T-1095 o KGT-1251 (869682), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que influyen una producción desregulada de glucosa en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o la fructosa-1,6-bisfosfatasa, la glucógenofosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, la glucógeno sintasa quinasa o la piruvato deshidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe) o inhibidores de la resorción del colesterol tales como, por ejemplo, ezetimibe, sustancias que se unen al ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte del ácido biliar ileal, compuestos que elevan el HDL tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de antagonistas de ABC1 o LXRA, agonistas de LXRB o reguladores de LXRA/beta o principios activos para el tratamiento de obesidad tales como, por ejemplo, sibutramina o tetrahidrolipstatina, dexfenfluramina, axoquinas, antagonistas del receptor de canabinoide 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4,

antagonistas de NPY5 o NPY2 o β_3 -agonistas tales como SB-418790 o AD-9677, así como agonistas del receptor 5HT2c.

Además, es apropiada una combinación con medicamentos para influir la hipertensión tales como, por ejemplo, antagonistas AII o inhibidores ACE, diuréticos,
5 β -bloqueantes, antagonistas de Ca y otros, o sus combinaciones.

La dosis necesaria para lograr una correspondiente acción es, convenientemente, en caso de administración por vía intravenosa, de 1 a 100 mg, con preferencia de 1 a 30 mg, y en caso de administración por vía oral, de 1 a 1000 mg, con preferencia de 1 a 100 mg, en cada caso de 1 a 4 por día. Para ello, los
10 compuestos de la fórmula I preparados según la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, se pueden elaborar junto con uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes usuales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita,
15 agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilesteárico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

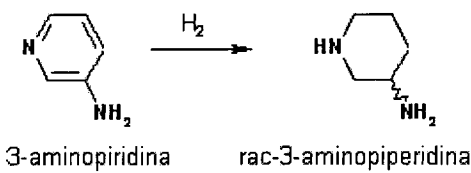
Las figuras 1, 3, 5 y 8 muestrasn diagramas de rayos X de polvos de los
20 Ejemplos (forma anhidra y monohidrato), 3 y 4; las figuras 2, 6 y 9 reproducen los termoanálisis de los Ejemplos 2, 3 ó 4 y las figuras 4, 7 y 10 muestran el comportamiento de absorción de la base libre y del monohidrocloruro y dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (Ejemplo 2, 3 y 4).

25 Los siguientes ejemplos explicarán la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

Sal de ácido D-tartárico del R-enantiómero de 3-(ftalimido)piperidina

a. Hidrogenación:



30 Se disponen 10,00 kg (106,25 mol) de 3-aminopiridina, 500 g de carbón activado técn. y 65 litros de ácido acético en el reactor de hidrogenación. Se añaden

compuestos según la invención sean apropiados para lograr, entre otros, un efecto sedante o reductor de la angustia, más allá de ello, para influir positivamente sobre los estados catabólicos después de operaciones o respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad y morbilidad después de un infarto de miocardio. Más allá de
5 ello, son apropiados para el tratamiento de todos los estados que están relacionados con los efectos antes mencionados y mediados por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos según la invención asimismo se pueden emplear como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda. Además, los compuestos según la invención se pueden emplear para el tratamiento de
10 enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Asimismo son apropiados para la prevención y la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, así como en caso de pancreatitis. Además se espera que se puedan emplear en todo tipo de lesión o menoscabo del tracto gastrointestinal, como también, por
15 ejemplo, en caso de colitis y enteritis. Más allá de ello, se espera que los inhibidores de la DPP-IV y así también los compuestos según la invención se puedan utilizar para el tratamiento de la infertilidad o para mejorar la fertilidad en el ser humano o en el organismo de mamíferos, en especial cuando la infertilidad está relacionada con una resistencia a la insulina o el síndrome ovárico poliquístico. Por otro lado, estas
20 sustancias son apropiadas para influir sobre la motilidad de los espermatozoides, pudiendo aplicarse así como anticonceptivos en el hombre. Además, las sustancias son apropiadas para influir sobre los estados deficitarios de la hormona de crecimiento que están acompañadas de hiposomía, y se pueden aplicar convenientemente en el caso de todas las indicaciones en las que se puede utilizar la hormona de crecimiento.
25 Los compuestos según la invención, en virtud de su acción inhibidora de la DPP IV, también son apropiados para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, tiroiditis y enfermedad de Basedow, etc. Más allá de ello, se pueden aplicar en caso de enfermedades virales como también, por ejemplo, en caso de infecciones por VIH,
30 para la estimulación de la hematopoyesis, en caso de hiperplasia benigna de próstata, en caso de gingivitis, así como para el tratamiento de defectos neuronales y enfermedades neurodegenerativas tal como, por ejemplo, mal de Alzheimer. Los compuestos descritos también se pueden emplear para la terapia de tumores, en especial para la modificación de la invasión tumoral como también la metástasis, aquí
35 sirve de ejemplo el uso en caso de linfomas de células T, leucemia linfoblástica aguda,

SA

carcinoma celular de tiroides, carcinomas basocelulares o carcinomas de mama. Otras indicaciones son ataque apopléjico, isquemias de diversa génesis, mal de Parkinson y migraña. Más allá de ello, otras áreas de indicación son hiperqueratosis foliculares y epidérmicas, proliferación incrementada de queratinocitos, psoriasis, encefalomiелitis, glomerulonefritis, lipodistrofias, así como enfermedades psicosomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas de diversa génesis.

Los compuestos según la invención también se pueden usar en combinación con otros principios activos. A los agentes terapéuticos apropiados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos, como por ejemplo metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas y antagonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta, activadores de AMPK, inhibidores de ACC1 y ACC2, inhibidores de DGAT, agonistas del receptor SMT3, inhibidores de 11 β -HSD, agonistas o miméticos de FGF19, inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), otros inhibidores de DPPIV, alfa2-antagonistas, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. Además son posibles combinaciones con inhibidores de SGLT2 tales como T-1095 o KGT-1251 (869682), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que influyen una producción desregulada de glucosa en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o la fructosa-1,6-bisfosfatasa, la glucógenofosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, la glucógeno sintasa quinasa o la piruvato deshidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe) o inhibidores de la resorción del colesterol tales como, por ejemplo, ezetimibe, sustancias que se unen al ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte del ácido biliar ileal, compuestos que elevan el HDL tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de antagonistas de ABC1 o LXRA, agonistas de LXRbeta o reguladores de LXRA/beta o principios activos para el tratamiento de obesidad tales como, por ejemplo, sibutramina o tetrahidrolipstatina, dexfenfluramina, axoquinas, antagonistas del receptor de canabinoide 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4,

antagonistas de NPY5 o NPY2 o β_3 -agonistas tales como SB-418790 o AD-9677, así como agonistas del receptor 5HT2c.

Además, es apropiada una combinación con medicamentos para influir la hipertensión tales como, por ejemplo, antagonistas All o inhibidores ACE, diuréticos,
5 β -bloqueantes, antagonistas de Ca y otros, o sus combinaciones.

La dosis necesaria para lograr una correspondiente acción es, convenientemente, en caso de administración por vía intravenosa, de 1 a 100 mg, con preferencia de 1 a 30 mg, y en caso de administración por vía oral, de 1 a 1000 mg, con preferencia de 1 a 100 mg, en cada caso de 1 a 4 por día. Para ello, los
10 compuestos de la fórmula I preparados según la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, se pueden elaborar junto con uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes usuales, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita,
15 agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilesteárico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

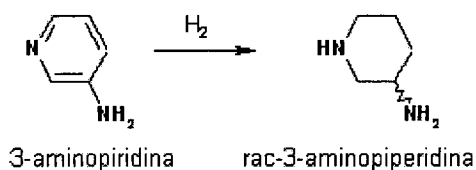
Las figuras 1, 3, 5 y 8 muestrasn diagramas de rayos X de polvos de los Ejemplos (forma anhidra y monohidrato), 3 y 4; las figuras 2, 6 y 9 reproducen los termoanálisis de los Ejemplos 2, 3 ó 4 y las figuras 4, 7 y 10 muestran el comportamiento de absorción de la base libre y del monohidrocloruro y dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (Ejemplo 2, 3 y 4).

25 Los siguientes ejemplos explicarán la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

Sal de ácido D-tartárico del R-enantiómero de 3-(ftalimido)piperidina

a. Hidrogenación:

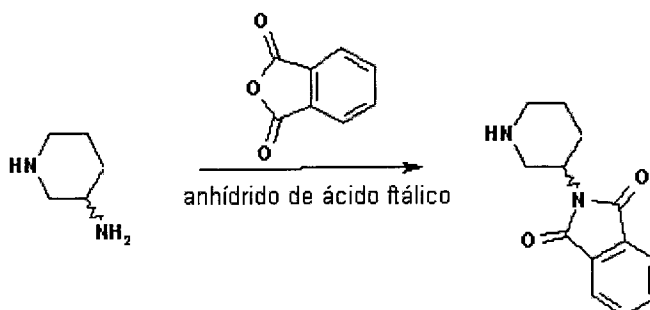


30 Se disponen 10,00 kg (106,25 mol) de 3-aminopiridina, 500 g de carbón activado técn. y 65 litros de ácido acético en el reactor de hidrogenación. Se añaden

suspendidos 50 g de catalizador de Nishimura (un catalizador mixto de rodio/platino que se obtiene en comercios) en 2,5 litros de ácido acético y se enjuagan con 2,5 litros de ácido acético. Se hidrogena a 50 °C y 100 bar de sobrepresión de hidrógeno hasta que se detiene la absorción de hidrógeno y luego se vuelve a hidrogenar durante 30 minutos a 50 °C. El catalizador y el carbón activado se filtran y se lavan posteriormente con 10 litros de ácido acético.

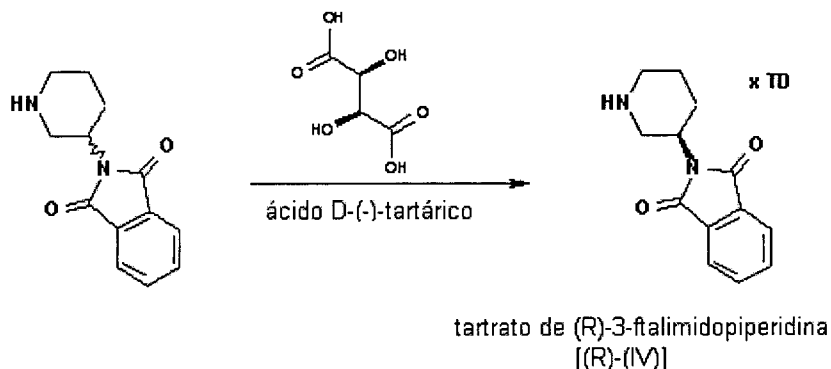
La reacción también resulta con presiones menos drásticas.

b. Acilación:



Se disponen 15,74 kg (106,25 mol) de anhídrido de ácido ftálico en el reactor y se mezclan con el filtrado de la hidrogenación. Se enjuaga con 7,5 litros de ácido acético y luego se calienta la mezcla de reacción a reflujo, destilando al cabo de una hora aproximadamente 30% del ácido acético empleado. La disolución de reacción se enfría hasta 90 °C.

c. Separación de racematos:



Una disolución calentada a 50 °C de 11,16 kg de ácido D-(-)-tartárico (74,38 mol) en 50 litros de etanol absoluto se añade a 90 °C a la disolución de reacción de acilación. Se enjuaga con 10 litros de etanol absoluto y se agita durante 30 minutos a 90 °C, cristalizando el producto. Después de enfriar a 5 °C, se centrifuga el producto y se lava con etanol absoluto.

60

d. Recristalización:

El producto húmedo en bruto se calienta a reflujo en una mezcla de 50 litros de acetona y 90 litros de agua hasta que se produce una disolución. Luego se enfría hasta 5 °C, cristalizando el producto. La suspensión se agita a 5 °C durante 30 minutos, el producto se centrifuga y se lava por último con una mezcla de 20 litros de acetona y 10 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 45 °C.

Rendimientos: 11,7-12,5 kg

Ejemplo 2

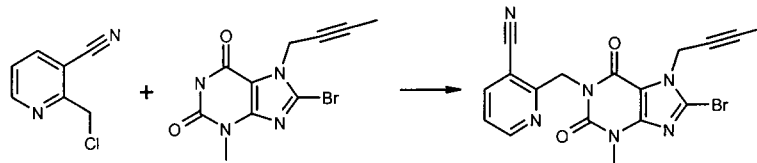
10 Preparación de base de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

a. 3-ciano-2-(clorometil)-piridina

Se calientan 165,5 g (0,98 mol) de 2-hidroximetil-3-piridincarboxamida junto con 270 ml de oxicloruro de fósforo durante 1 hora hasta 90-100 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se vierte en aproximadamente 800 ml de agua calentada a 50-60 °C. Después de la hidrólisis del oxicloruro de fósforo, se neutraliza bajo enfriamiento con lejía de sosa, generándose el producto. Se filtra, se lava con 300 ml de agua y luego se seca a 35-40 °C.

Rendimiento: 122,6 g (82% del teórico)

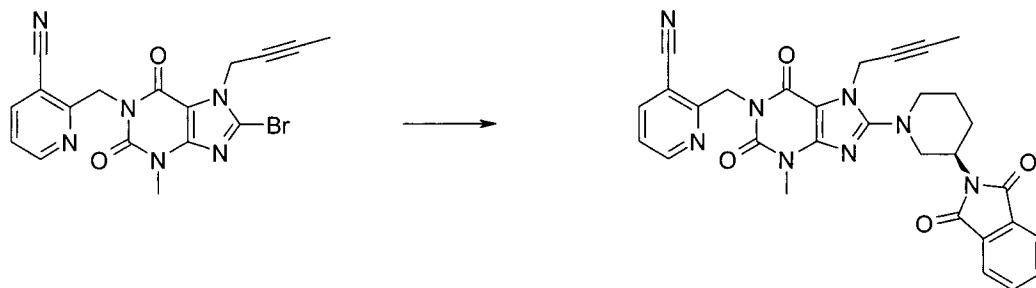
20 b. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina



Se disponen 202 g (0,68 mol) de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 188,5 g (1,36 mol) de carbonato de potasio anhidro y 1,68 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor y se calienta hasta 70 °C. Luego se añaden gota a gota 119 g (0,75 mol) de 2-clorometil-3-ciano-piridina en 240 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP). El contenido del reactor se agita durante 19 horas a 70 °C. Después de terminada la reacción, a la mezcla de reacción se añaden 2,8 litros de agua y se enfría hasta 25 °C. El producto se centrifuga, se lava con 2 litros de agua y se seca en un armario de secado bajo inertización a 70 °C.

30 Rendimiento: 257,5 g (91% del teórico)

c. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina

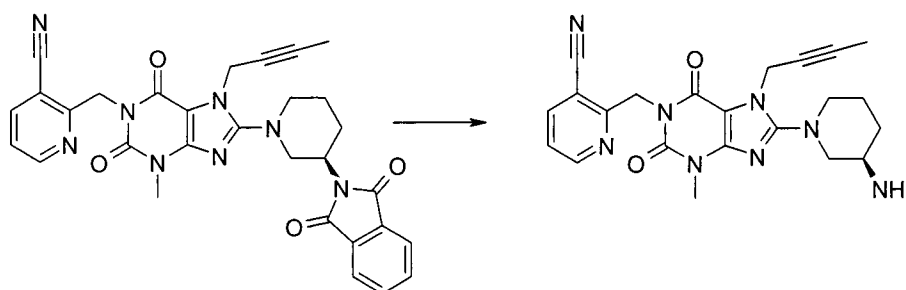


Se disponen 230 g (0,557 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 318 g (0,835 mol) de D-tartrato de 3-(ftalimido)piperidina i 1,15 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor. El contenido del reactor se calienta hasta 140 °C. Tras alcanzar la temperatura se añaden en un lapso de 20 minutos 478 ml (2,78 mol) de diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 140 °C. Después se enfría la mezcla de reacción hasta 75 °C y se diluye con 720 ml de metanol. Luego se añaden a 68-60 °C 2,7 litros de agua y se enfría hasta 25 °C. El producto se filtra y se lava con 2 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 70 °C.

El producto en bruto obtenido de esta manera se agita luego bajo el calor de ebullición en 1 litro de metanol, se filtra en caliente con 200 ml de metanol y luego se seca a 70 °C bajo inertización.

Rendimiento: 275 g (88% del teórico)

d. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina



Se calientan 412,5 g (0,733 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina en 4125 ml de tolueno hasta 80 °C. Luego se añaden a la suspensión a 75-80 °C 445 litros (7,33 mol) de etanolamina. Para culminar la reacción, se agita durante 2 horas a 80-85 °C, disolviéndose los sólidos. A continuación se separan las fases. La fase de etanolamina se extrae dos veces con tolueno caliente (1 litro cada vez). Las fases toluénicas combinadas se lavan dos veces con 2 litros por vez de agua calentada a 75-80 °C. Las fases

82

- toluénicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y luego se reducen por destilación al vacío hasta un volumen de aproximadamente 430 ml. A la suspensión obtenida se añaden a 50-55 °C 1 litro de éter ter.-butilmetílico y luego se enfría hasta 0-5 °C. El producto se aísla por filtración, se lava con éter ter.-butilmetílico y se seca en el
- 5 armario de secado a 60 °C.
- Rendimiento: 273,25 g (86,2% del teórico)
- Punto de fusión: 188 ± 3 °C (forma anhidra)
- La forma anhidra de la 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina es estable con humedad ambiente relativa de hasta
- 10 aproximadamente un 50%, por sobre el 50% de h.r., esta forma absorbe aproximadamente un 4% de agua, convirtiéndose en un monohidrato, tal como se puede observar fácilmente en el diagrama de absorción de la figura 4. Si la humedad relativa regresa nuevamente al 50% o menos, se forma nuevamente la forma anhidra, es decir, la conversión en el monohidrato es completamente reversible.
- 15 Tabla 1: Reflejos de rayos X con intensidades (normalizadas) para la forma anhidra de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
8,17	10,81	22
8,37	10,56	19
10,29	8,59	100
11,40	7,76	14
11,70	7,56	6
12,48	7,09	9
14,86	5,96	1
15,49	5,72	2
16,26	5,45	7

63

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
16,75	5,29	18
18,38	4,82	11
18,60	4,77	7
18,92	4,69	3
19,35	4,58	3
19,55	4,54	2
20,73	4,28	24
21,34	4,16	1
21,77	4,08	4
22,10	4,02	7
22,60	3,93	4
22,86	3,89	5
23,09	3,85	5
23,47	3,79	11
24,30	3,66	12
24,66	3,61	5
25,58	3,48	2
26,02	3,42	2
26,52	3,36	13
27,15	3,28	3
27,60	3,23	2
28,22	3,16	4

6A

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
28,60	3,12	2
28,84	3,09	3
29,80	3,00	5
30,02	2,97	8

5

Tabla 2: Reflejos de rayos X con intensidades (normalizadas) para el
monohidrato
1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-
piperidin-1-il)-xantina

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
8,00	11,05	12
8,45	10,46	26
9,27	9,54	5
10,43	8,48	100
11,45	7,72	23
11,74	7,53	4
12,53	7,06	6
15,91	5,57	8
16,01	5,53	7
16,73	5,30	29
16,94	5,23	17

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
17,99	4,93	11
18,43	4,81	15
18,95	4,68	7
19,31	4,59	2
20,54	4,32	36
20,85	4,26	30
21,86	4,06	19
22,13	4,01	8
22,70	3,91	7
22,96	3,87	15
23,43	3,79	8
24,56	3,62	18
25,45	3,50	2
25,84	3,44	14
25,99	3,43	14
26,58	3,35	6
26,88	3,31	4
28,06	3,18	3
29,04	3,07	4
29,29	3,05	9
30,22	2,96	6

Ejemplo 3

Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

Se disuelven 5,00 g de base de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina en 50 ml de metanol. Luego se añaden 3,0 ml de una solución 3,9 molar de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El disolvente se destila y el residuo se suspende en 40 ml de acetato de etilo y se calienta a reflujo, formándose un precipitado. Se enfría hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtra y se lava con un poco de acetato de etilo y seca.

El producto se recrystaliza luego en etanol absoluto.

Rendimiento: 2,7 g (50% del teórico)

Punto de fusión: 265 ± 5 °C (con descomposición)

El monohidrocloruro muestra un comportamiento higroscópico no muy marcado, no se puede reconocer una conversión reversible en una fase de hidrato, tal como se observa en el caso de la base libre entre 50 y 60% h.r. (ver comportamiento de absorción del monohidrocloruro en la figura 7). Recién con humedades relativas ambiente muy elevadas (> 80 % h.r), el monohidrocloruro también absorbe agua. Los registros de rayos X de polvos en función de la humedad ambiente muestran que no tiene lugar una conversión de fase por encima del 80% h.r. para el monohidrocloruro.

Tabla 3: Reflejos de rayos X con intensidades (normalizadas) para la forma anhidra de monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
17,95	4,92	5
10,38	8,51	100
8,99	9,83	22
6,80	13,01	26
5,97	14,82	1

62

5,19	17,07	12
4,99	17,78	5
4,74	18,72	8
4,44	20,00	10
4,31	20,60	13
3,98	22,33	10
3,93	22,61	11
3,80	23,38	4
3,57	24,91	11
3,50	25,43	11
3,32	26,87	4
3,15	28,35	2
2,96	30,20	1
2,89	30,97	2
2,80	31,92	5
2,74	32,63	2
2,57	34,89	2

Ejemplo 4

Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

Se disuelven base de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina (1,00 g; 2,31 mmol) en 9,5 ml de etanol absoluto y 0,5 ml de éter metil-terc.-butilico a temperatura de ebullición. Luego se añaden 1,2 ml de una solución 3,9 molar de cloruro de hidrógeno en isopropanol. Se forma un precipitado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra, se lava con un poco de MTBE y se seca.

Rendimiento: 1,04 g (89,0% del teórico)
Punto de fusión: 205 ± 5 °C (con descomposición) a partir de aproximadamente 150 °C, producción de HCl gaseoso

El dihidrocloruro muestra asimismo un comportamiento higroscópico no marcado, no se puede reconocer una conversión reversible en una fase de hidrato, tal como se observa en el caso de la base libre entre 50 y 60% h.r. (ver comportamiento de absorción del dihidrocloruro en la figura 10). El dihidrocloruro absorbe de modo continuo un poco de agua en toda el intervalo de humedad ambiente. Los registros de rayos X en función de la humedad ambiente muestran que tampoco tiene lugar una conversión de fase en el intervalo de humedad ambiente de 10 – 90 h.r.

Tabla 4: Reflejos de rayos X con intensidades (normalizadas) para la forma anhidra de dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
7,20	12,26	3
7,86	11,24	27
9,34	9,46	3
10,04	8,81	54
11,53	7,67	100

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
11,87	7,45	5
12,20	7,25	19
13,25	6,68	2
13,97	6,33	5
14,47	6,12	15
15,77	5,61	18
16,65	5,32	4
17,15	5,17	2
18,05	4,91	11
18,50	4,79	37
18,80	4,72	14
20,16	4,40	15
20,46	4,34	2
21,03	4,22	3
21,36	4,16	10
21,64	4,10	18
22,54	3,94	9
23,17	3,84	13
23,90	3,72	15
24,57	3,62	7
24,86	3,58	9
25,06	3,55	11

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
25,39	3,50	13
25,95	3,43	6
26,14	3,41	13
26,52	3,36	12
26,79	3,32	43
27,24	3,27	4
27,66	3,22	3
28,15	3,17	6
29,22	3,05	3
29,48	3,03	23
30,16	2,96	18

Los puntos de fusión se determinaron mediante DSC (calorimetría de barrido diferencial - siglas en inglés), utilizando en este caso un aparato de la firma Mettler-Toledo (Tipo: DSC 821). Como temperatura de fusión se utilizó la temperatura de inicio
5 del correspondiente pico de fusión en el diagrama DSC. Se usaron velocidades de calentamiento de 10 K/min, los experimentos se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los diagramas de rayos X de polvos se registraron hasta una excepción con un difractómetro de rayos X de polvos STOE Stadi P. Este difractómetro trabaja con una
10 radiación de CuK_{α1} ($\lambda = 1,5406 \text{ Å}$) y un detector sensible al lugar. El generador de rayos X se operó con 40 mA y 40 kV.

El diagrama de rayos X de polvos del monohidrato de la base libre se registró con un difractómetro de rayos X de polvos Bruker D8 Advance, en el que se colocó una celda especial de humedad ambiente de la empresa MRI. El diagrama se registró
15 a aproximadamente el 72% h.r. El Bruker D8 Advance trabaja con una radiación de

71

CuK_α (λ = 1,5418 Å) y también un detector sensible al lugar. El generador de rayos X se operó con 30 mA y 40 kV.

Ejemplo 5

Grageas con 75 mg de sustancia activa

5	1	núcleo de gragea contiene:	
		sustancia activa	75,0 mg
		fosfato de calcio	93,0 mg
		almidón de maíz	35,5 mg
		polivinilpirrolidona	10,0 mg
10		hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
		estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
			230,0 mg

Preparación:

15 La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina tableteadora se producen piezas prensadas con un diámetro de aproximadamente 13 mm, luego se trituran en una máquina adecuada a través de un tamiz con un ancho de malla de 1,5 mm y se mezclan con la
20 cantidad restante de estearato de magnesio. Este granulado se comprime en una máquina tableteadora en comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg

Troquel: 9 mm, convexo

Los núcleos de las grageas preparados de esta manera se recubren con una
25 película que está compuesta esencialmente de hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas recubiertas terminadas se revisten con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 6

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

30	Composición:		
	1	comprimido contiene:	
		sustancia activa	100,0 mg
		lactosa	80,0 mg
		almidón de maíz	34,0 mg
35		polivinilpirrolidona	4,0 mg

72

estearato de magnesio 2,0 mg
220,0 mg

Procedimiento de preparación:

Se mezclan el principio activo, la lactosa y el almidón y se humedecen con una
5 solución acuosa de la polivinilpirrolidona de forma homogénea. Después de tamizar la
masa húmeda (2,0 mm de ancho de malla) y secar en un secador de estantes a 50 °C,
se vuelve a tamizar (1,5 mm de ancho de malla) y se añade el lubricante. La mezcla
prensada terminada se elabora en comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg
10 Diámetro: 10 mm, biplano, faceteado por ambas caras
y muesca parcial en una cara.

Ejemplo 7

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

15 1 comprimido contiene:
sustancia activa 150,0 mg
lactosa en polvo 89,0 mg
almidón de maíz 40,0 mg
ácido silícico coloidal 10,0 mg
20 polivinilpirrolidona 10,0 mg
estearato de magnesio 1,0 mg
300,0 mg

Preparación:

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se
25 humedece con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona y se pasa por un
tamiz de 1,5 mm de ancho de malla.

El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se
mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se
prensan comprimidos.

30 Peso del comprimido: 300 mg
Troquel: 10 mm, plano

Ejemplo 8

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:
35 principio activo 150,0 mg

73

almidón de maíz seco.	aprox. 180,0 mg
lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	aprox. 420,0 mg

5

Preparación:

El principio activo se mezcla con los excipientes, se pasa por un tamiz de 0,75 mm de ancho de malla y se mezcla de forma homogénea en un equipo apropiado.

La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

10

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

Envuelta de la cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 9

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

15

1 supositorio contiene:

principio activo	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilensorbitano	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

20

Preparación:

Después de fundir la masa para supositorios, el principio activo se reparte homogéneamente en ella y la masa fundida se vierte en moldes preenfriados.

Ejemplo 10

25

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

100 ml de suspensión contienen:

sustancia activa	1,00 g
sal de carboximetilcelulosa sódica	0,10 g
éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
éster propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
azúcar de caña	10,00 g
glicerina	5,00 g
solución de sorbita al 70%	20,00 g
aromatizante	0,30 g
agua dest. ad 100 ml	

35

74

Preparación:

Se calienta agua dest. hasta 70 °C. Aquí se disuelven, bajo agitación, éster metílico y propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal de carboximetilcelulosa sódica. Se enfría hasta temperatura ambiente y el principio activo se añade bajo agitación y se dispersa de manera homogénea. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y el aromatizante, se evacúa la suspensión bajo agitación para ventilarla.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo 11

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	10,0 mg
ácido clorhídrico	0,01 n c.s.
agua bidest	ad 2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta isotónicamente con cloruro de sodio, se filtra bajo esterilidad y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 12

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	50,0 mg
ácido clorhídrico	0,01 n c.s.
agua bidest	ad 10,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta isotónicamente con cloruro de sodio, se filtra bajo esterilidad y se envasa en ampollas de 10 ml.

75

REIVINDICACIONES

1. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina, así como sus hidratos.
2. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, así como sus hidratos.
3. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, así como sus hidratos.
4. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina y sus hidratos.
5. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina y sus hidratos.
6. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
7. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
8. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
9. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
10. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina.
11. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
12. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis causada por calcitonina.
14. Composición farmacéutica que contiene una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, además de eventualmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

26

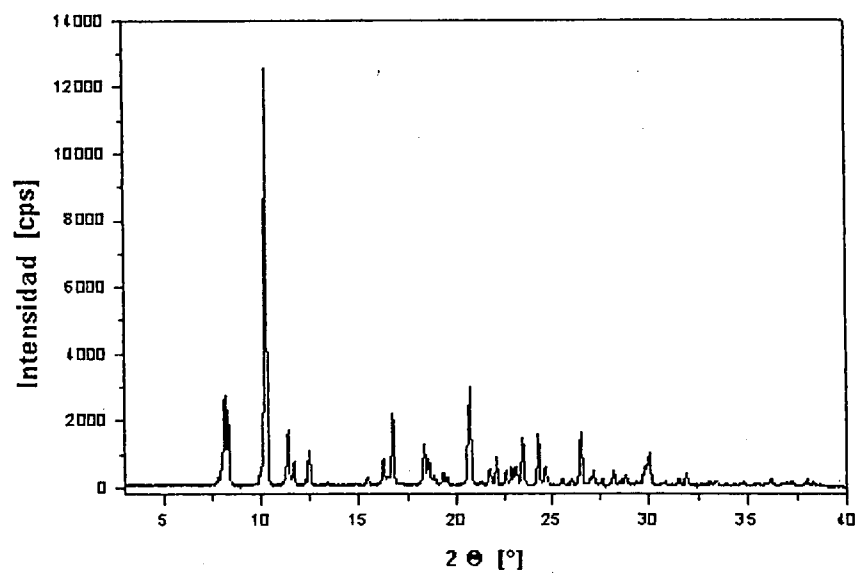
RESUMEN

5 HIDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-[(3-CIANO-PIRIDIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-
 (2-BUTIN-1-IL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA, SU PREPARACIÓN Y
 SU USO COMO MEDICAMENTOS

 La invención se refiere a sales de 1-[(3-cianopiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-
1-il)-8-(3-aminopiperidin-1-il)-xantina con ácido clorhídrico, y también a sus
10 enantiómeros, sus mezclas y sus hidratos.

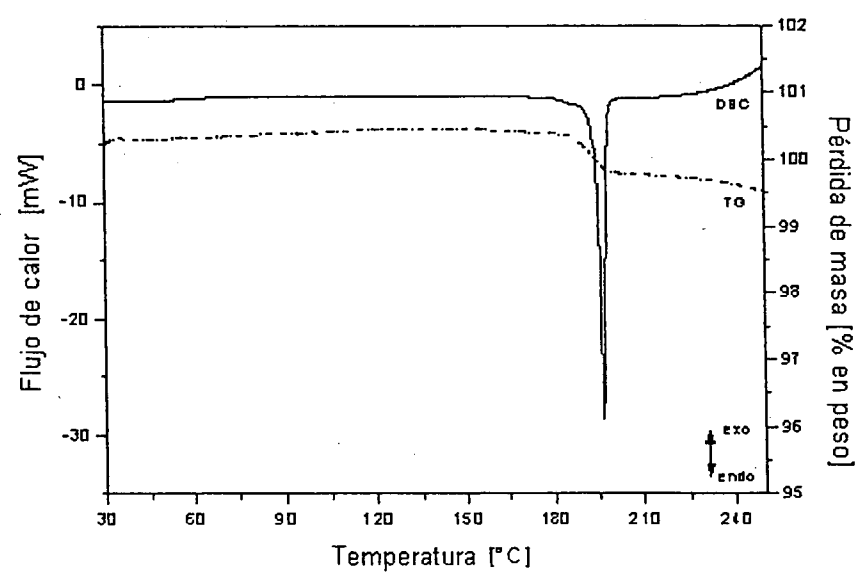
77

Fig. 1: Diagrama de rayos X de polvos de la forma anhidra de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina



78

Fig. 2: Termoanálisis de la forma anhidra de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina



77

Fig. 3: Diagrama de rayos X de polvos del monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

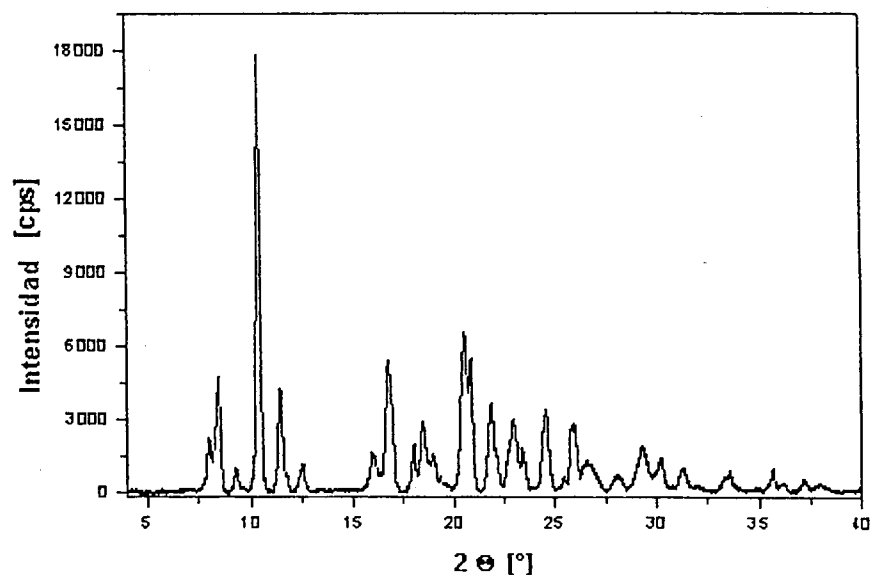


Fig. 4: Comportamiento de absorción de la base libre de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

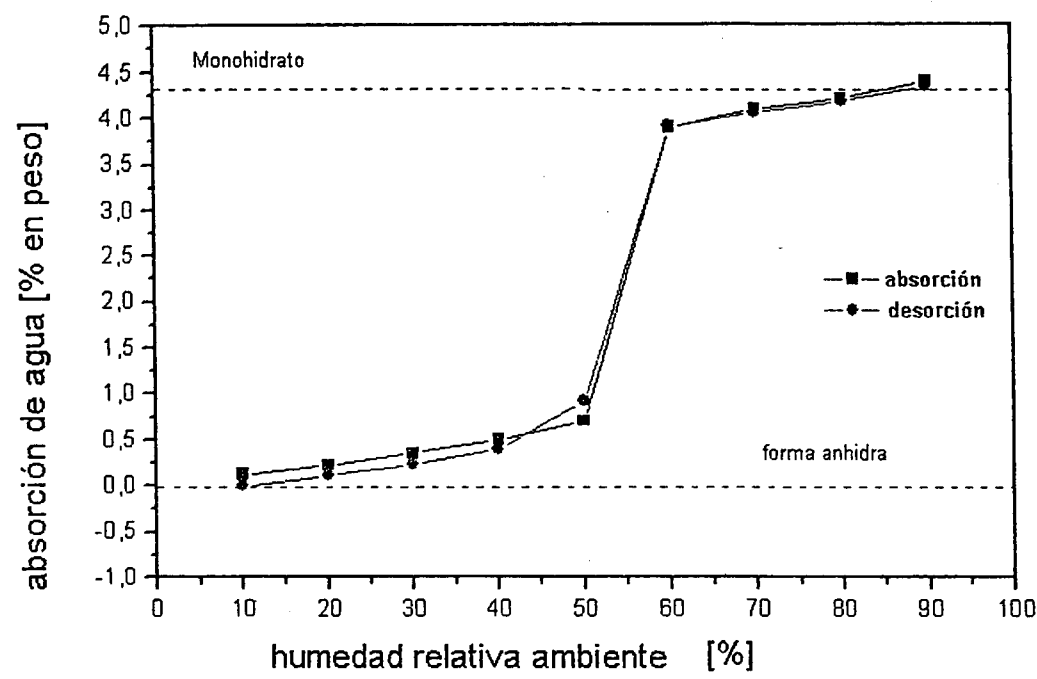


Fig. 5: Diagrama de rayos X de polvos del monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

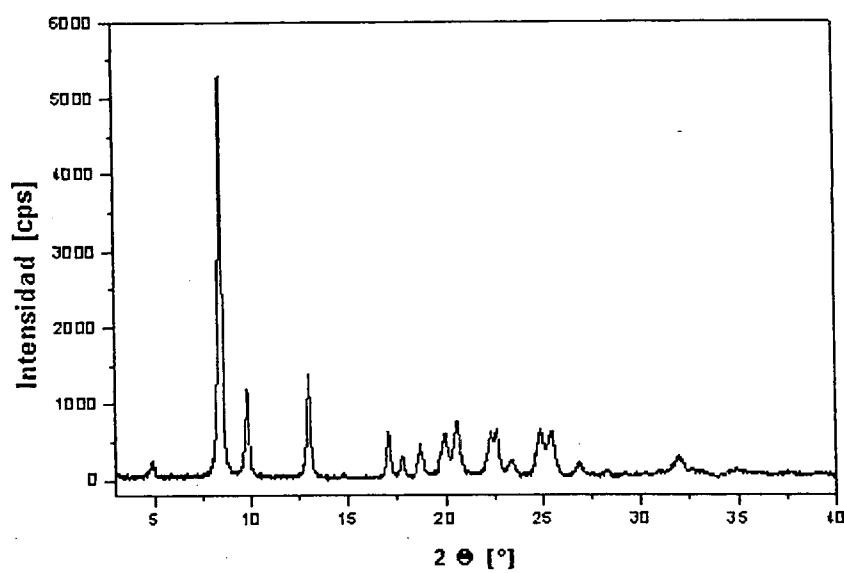


Fig. 6: Termoanálisis de monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

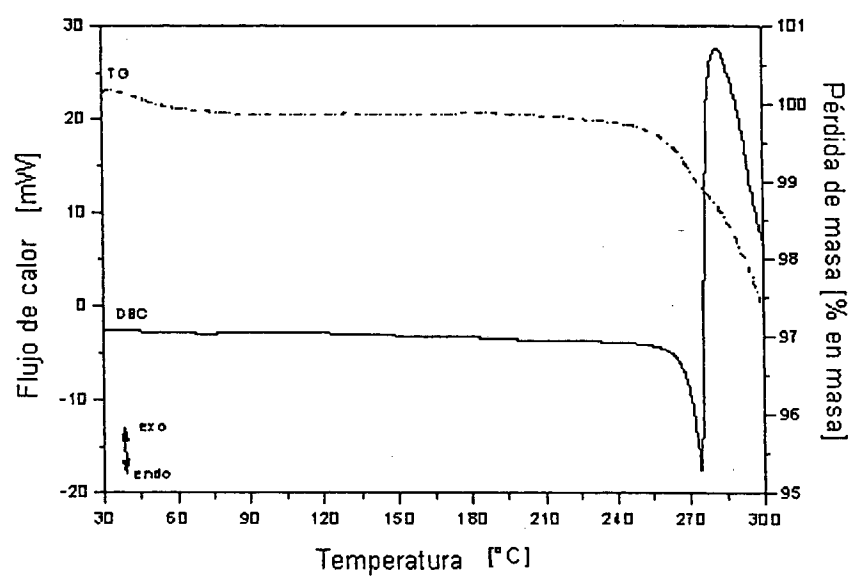


Fig. 7: Comportamiento de absorción del monohidrocloreuro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

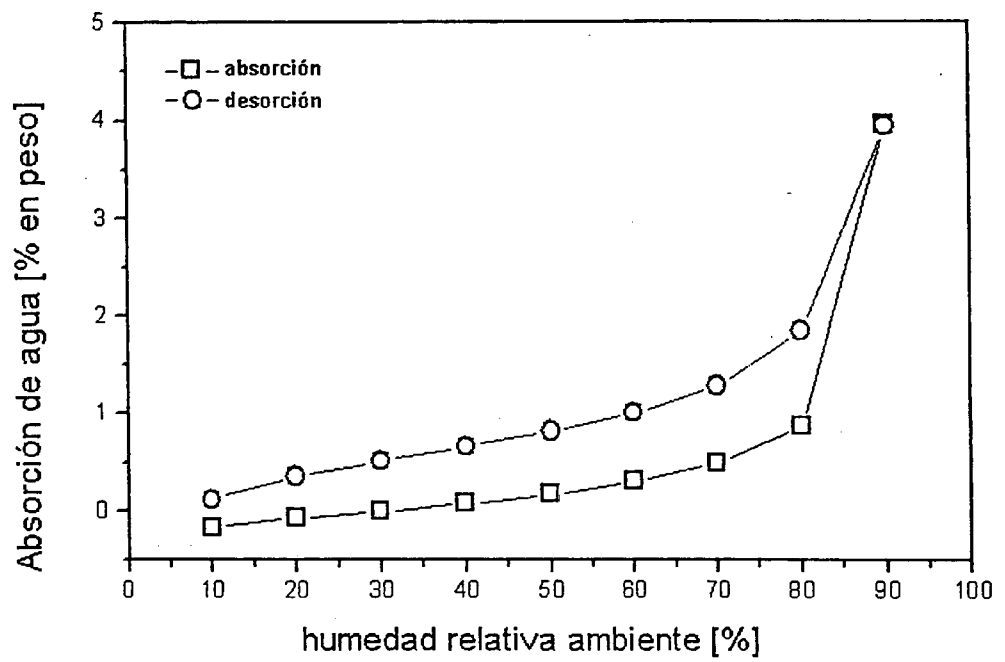


Fig. 8: Diagrama de rayos X de polvos del dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

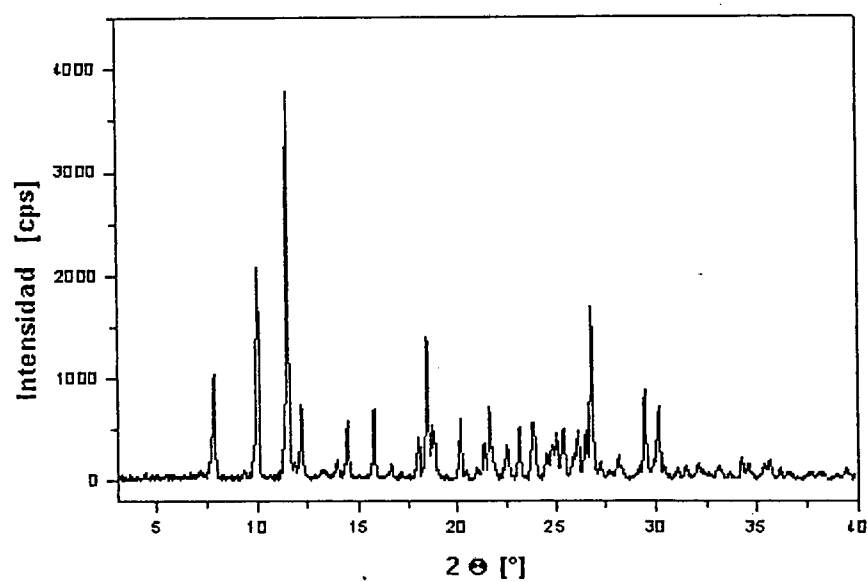


Fig. 9: Termoanálisis de Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

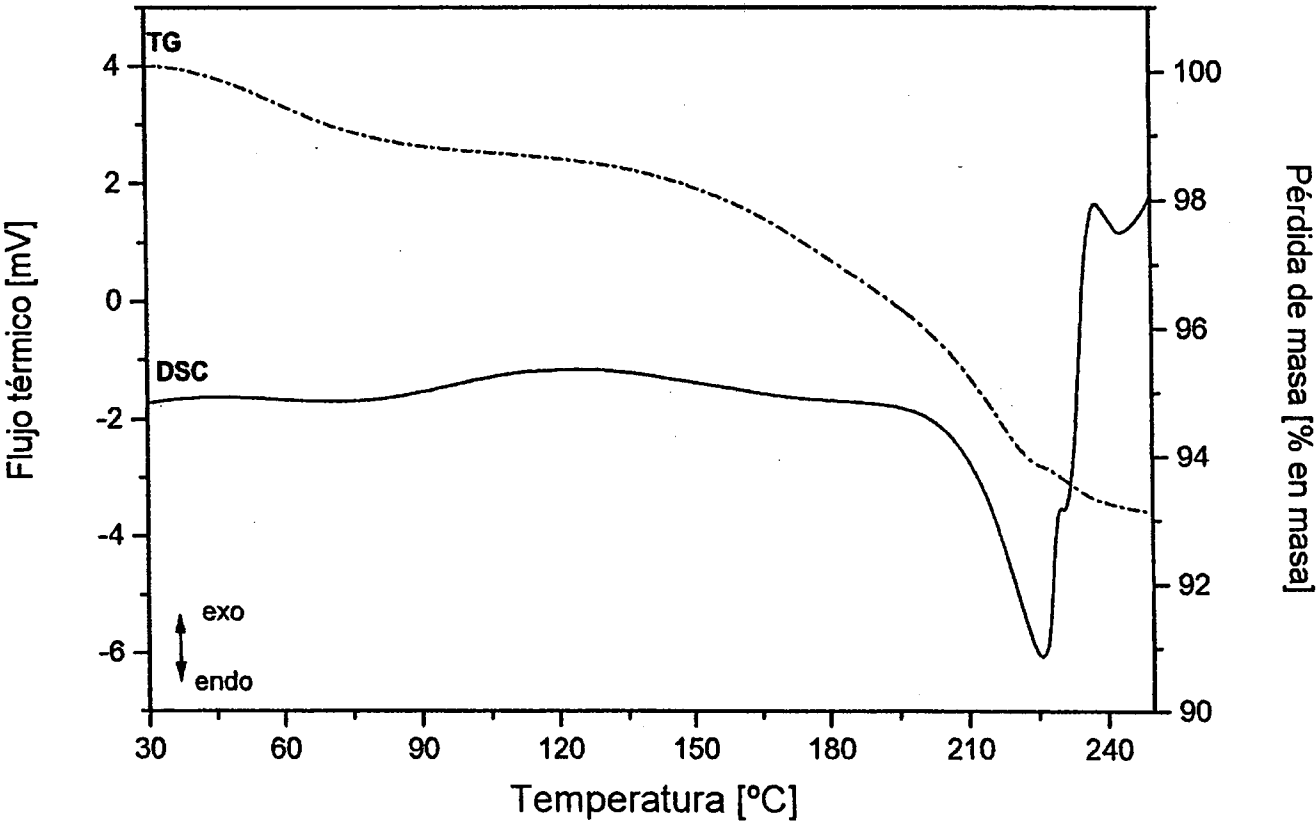
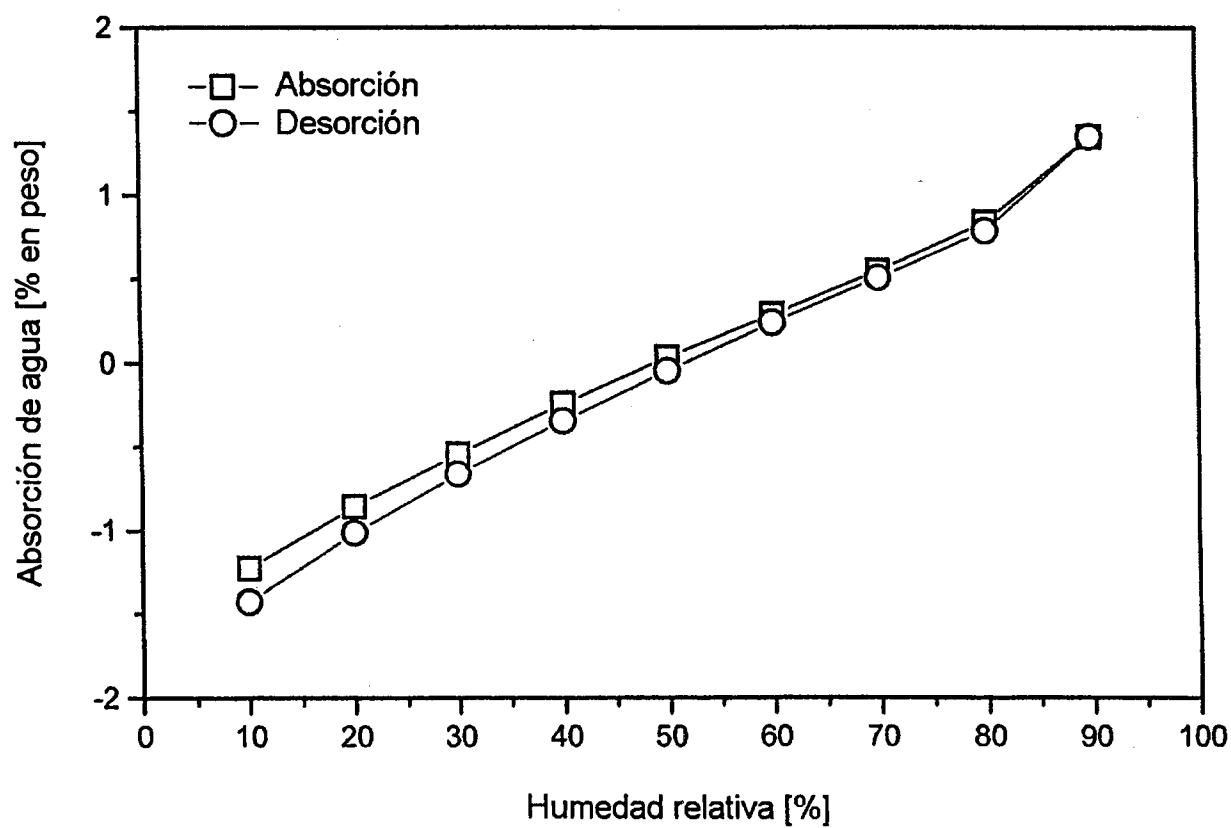


Fig. 10: Comportamiento de sorción del dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D473/04 A61K31/522 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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/048427 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PFREN) 11 May 2006 (2006-05-11) -----	1-14
P,X	WO 2005/085246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM [DE]; HI) 15 September 2005 (2005-09-15) page 9, line 4 -----	1-9, 13, 14
Y	WO 2004/018468 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; LANGKOPF ELK) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application page 33, line 11; claims 1-22 ----- -/--	1-9, 13, 14

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2006

Date of mailing of the international search report

02/11/2006

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

Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064657

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 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; MARK MICHAEL) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application claims 1-18; examples 42, XXI	1-9, 13, 14
Y	WO 02/02560 A (NOVO NORDISK AS [DK]; KANSTRUP ANDERS BENDTZ [DK]; CHRISTIANSEN LISE B) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application page 35, line 1 - line 12; claims 1-54	1-14
Y	EP 1 338 595 A2 (EISAI CO LTD [JP]) 27 August 2003 (2003-08-27) cited in the application Seite 20, Zeile 25 page 3, line 2; claims 1-32	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064657

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006048427	A	11-05-2006	DE 102004054054 A1 US 2006142310 A1	11-05-2006 29-06-2006
WO 2005085246	A	15-09-2005	AR 047614 A1 AU 2005219508 A1 CA 2555050 A1	25-01-2006 15-09-2005 15-09-2005
WO 2004018468	A2	04-03-2004	AU 2003253418 A1 CA 2496249 A1 CN 1675212 A EP 1532149 A2 HR 20050157 A2 JP 2006503013 T MX PA05001684 A	11-03-2004 04-03-2004 28-09-2005 25-05-2005 31-05-2006 26-01-2006 19-04-2005
WO 02068420	A	06-09-2002	BG 108093 A BR 0207767 A CA 2435730 A1 CN 1492870 A CZ 20032296 A3 EE 200300409 A EP 1368349 A1 HR 20030665 A2 HU 0303614 A2 JP 2004522786 T MX PA03007349 A NO 20033726 A PL 362737 A1 SK 10532003 A3 TW 241300 B US 2006205711 A1 US 2004077645 A1	31-08-2004 30-03-2004 06-09-2002 28-04-2004 12-11-2003 15-12-2003 10-12-2003 31-10-2005 01-03-2004 29-07-2004 04-12-2003 21-08-2003 02-11-2004 02-03-2004 11-10-2005 14-09-2006 22-04-2004
WO 0202560	A	10-01-2002	AU 6895801 A EP 1301187 A2 HU 0301622 A2 JP 2004502690 T MX PA02012272 A PL 360856 A1	14-01-2002 16-04-2003 29-09-2003 29-01-2004 25-04-2003 20-09-2004
EP 1338595	A2	27-08-2003	US 2004082570 A1	29-04-2004

90

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 473/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 102005035891.8	(32) Fecha 30/07/2005	(33) País DE
		(72) Inventor(es) WALDEMAR PFRENGLE PETER SIEGER	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 29/02/2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/02/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 26/07/2006		N° publicación: WO 2007/014886 A1
	No. de solicitud PCT/EP2006/064657		
(54) Título: HIDROCLORUROS E HIDRATOS DE 1-[(3-CIANO-PIRIDIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS			

Reivindicación(es):

1. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina, así como sus hidratos.
2. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, así como sus hidratos.
3. Hidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, así como sus hidratos.
4. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina y sus hidratos.
5. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina y sus hidratos.
6. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
7. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.

8. Monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
9. Dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina y sus hidratos.
10. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina.
11. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
12. Monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aoinjerto y osteoporosis causada por calcitonina.
14. Composición farmacéutica que contiene una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, además de eventualmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,700
FECHA : ENERO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-009023- -00000-0000

Fecha: 2008-01-30 17:25:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808481	08/01/2008	56,858,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09255-841-093-9



No. 08-009023- -00000-0000

Fecha: 2008-01-30 17:25:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [4]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 30 ENE. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 93

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 9023
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/064657
	Fecha inicio fase nacional	29/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5518
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

04 MAR. 2008

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

adpall