



Organización
Digitalización USA Ltd.

QF
✓

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-70226

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMA CRISTALINA DE 1-(1-METILETIL)-4-((2-FLUORO-

4-METOXIFEN)METIL)-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-O-B-D-

GLUCOPIRANOSIDO, UN METODO PARA SU PREPARACION Y EL

USO DE LA MISMA PARA PREPARAR MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/7056 // 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.,

08/07/2008.

207099

(FORMA P-10)

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070226- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 16:51:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105**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. **Gerd KRAEMER**
Auenweg 38a,
Eberhardzell 88436,
Alemania3. **Gebhard ADELGOSS**
Geschwister-Scholl-Strasse 75,
88400 Biberach,
Alemania5. **Adil DURAN**
Kastanienweg 8,
88400 Biberach,
Alemania7. **Steffen MAIER**
Laurenbühlweg 2,
88400 Biberach,
Alemania9. **Regine RITTER**
Wilhelm-Kalle-Strasse 2,
65203 Wiesbaden,
Alemania11. **Ruediger STREICHER**
Kastanienweg 31,
88400 Biberach,
Alemania2. **Hans-Jürgen MARTIN**
Koenigsbergallee 5,
88400 Biberach,
Alemania4. **Klaus DUGI**
Hietzigstraße 3,
01324 Dresden,
Alemania6. **Peter EICKELMANN**
Nelkenweg 9,
88441 Mittelbiberach,
Alemania8. **Sabine PINNETTI**
Fanny Hensel Strasse 4,
88400 Biberach,
Alemania10. **Gebhard SCHILCHER**
Ahornweg 1,
88441 Mittelbiberach,
Alemania12. **Leo THOMAS**
Huehnerfeldstrasse 46,
88400 Biberach,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/050209Publicación Internacional No. WO 2007/080170 A1Fecha: 10 de enero de 2008Fecha: 19 de julio de 2007

6

Título (54)

FORMA CRISTALINA DE 1-(1-METILETIL)-4 -[(2-FLUORO-4-METOXIFEN)METIL]-5 -METIL-1H-PIRAZOL-3-O-β-D-GLUCOPIRANOSIDO, UN METODO PARA SU PREPARACION Y EL USO DE LA MISMA PARA PREPARAR MEDICAMENTOS

7

Clasificación Internacional (51)

C07H 017/002

A61K31/7056 // A61P3/10.

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

11 de enero de 2006

(31) Número de Solicitud

06000483.5

9

Comprobante de pago No.:

08-52,322

Fecha:

1 de julio 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

☐

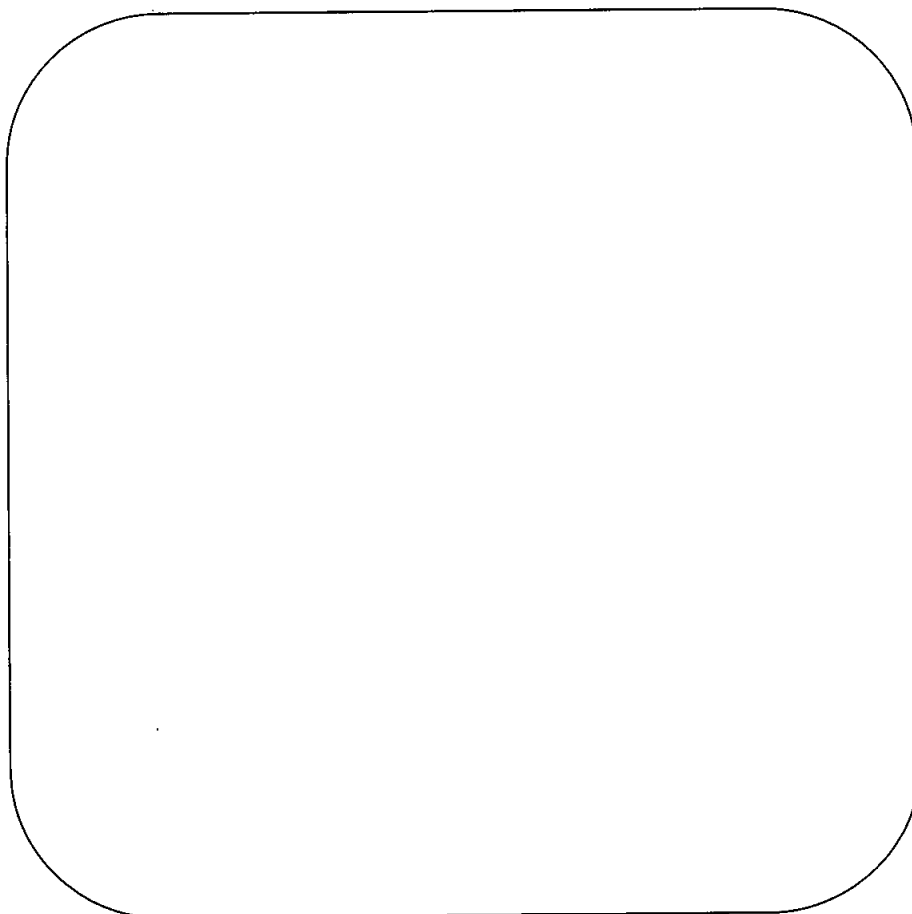
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

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

OCB

A

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/080170 A1

Descripción:

Páginas 34 en el idioma original

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de direcciones de los inventores **Klaus DUGI, Adil DURAN, Sabine PINNETTI, Leo THOMAS.**

4. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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.

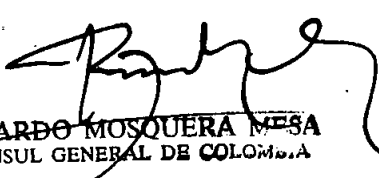
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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.

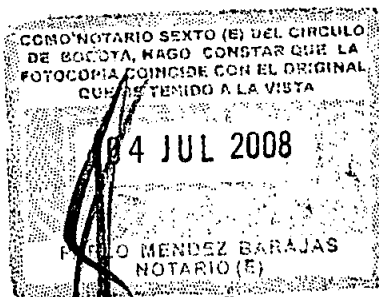
Munich, 18 de Diciembre de 1995


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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

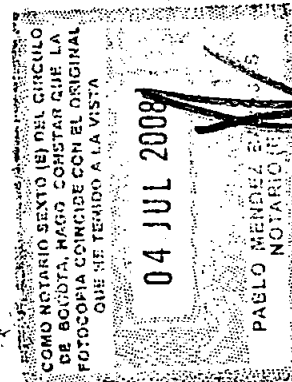
Piccolo
051006

110 ENE -4 A 11:44

COMAFIDEM
DOCUMENTO DLSE
LAS FUNCIONES INDICADAS

Mosquera
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LUZ ANRIQUEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
1-045133 *flaut*
Resolución No. 50 y Modificatoria



BOGOTA 6212 1000000000

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

ppq.

ppq.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

Ingelheim am Rhein, 12-12-1995

COMO NOTARIO SIENTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
HA HECHO CONSTAR EN LA CITA

104 JUL 2008

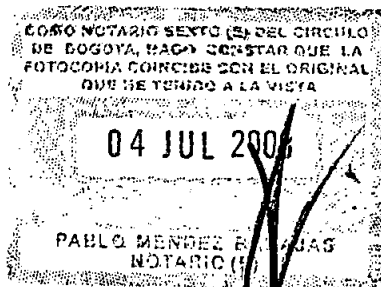
FELIX HERNANDEZ PARAJAS
NOTARIO (E)

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.

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, .

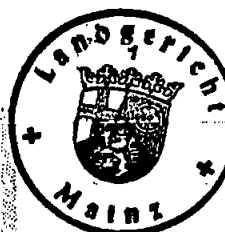
- mir bekannt -

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 -

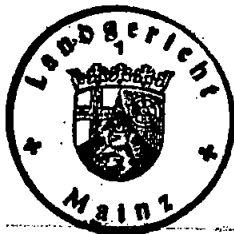
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 JUL 2008

PAULO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - 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. 28.7.1957
BGBl. I S. 851
DM 20,-
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

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 FAEZ, 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

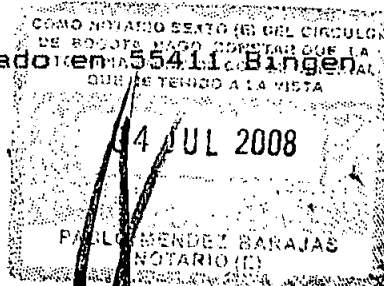
Protocolo notarial No. 2659/95 V

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.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

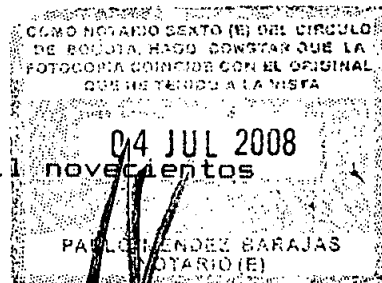
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE VISTO A LA VISTA

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

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

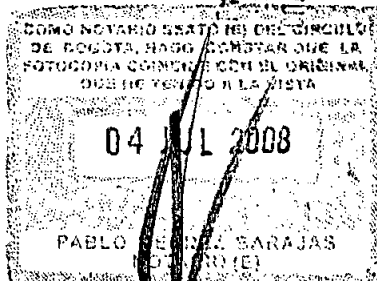
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. de 10 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996. Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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 HERREN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

599 Ministerio de Justicia



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.



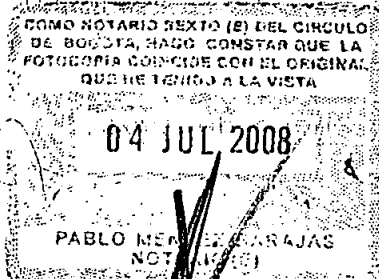
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO DE COMPENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO



TELEFAX: (57) (1) 30 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)740 7375 CAVE UC

1
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

11
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

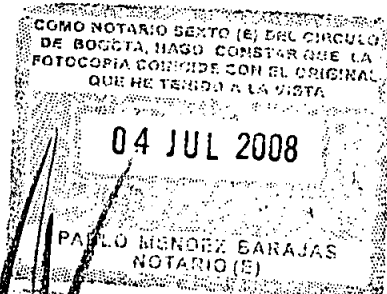
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

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^{re}, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

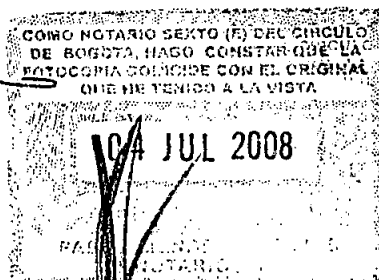
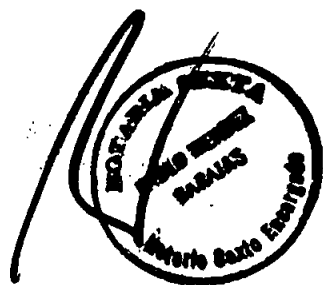
quien(es) exhibió(aron) la(s) c. c.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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.

[Signature]

[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 July 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/080170 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 17/02 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/050209

(22) International Filing Date: 10 January 2007 (10.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06000483.5 11 January 2006 (11.01.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Applicant (for all designated States except US): **AJINOMOTO CO., INC.** [JP/JP]; 15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8315 (JP).

(71) Applicant (for DE only): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KRAEMER, Gerd** [DE/DE]; Auenweg 38a, 88436 Eberhardzell (DE). **MARTIN, Hans-Jürgen** [DE/DE]; Königsbergallee 5, 88400 Biberach (DE). **ADELGOSS, Gebhard** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 75, 88400 Biberach (DE). **DUGL, Klaus** [DE/DE]; Frankenstr. 10, 01309 Dresden (DE). **DURAN, Adil** [DE/DE]; Kastanienweg 8, 88400 Biberach (DE). **EICKELMANN, Peter** [DE/DE];

Nelkenweg 9, 88441 Mittelbiberach (DE). **MAIER, Stefan** [DE/DE]; Laurenbühlweg 2, 88400 Biberach (DE). **PINNETTI, Sabine** [DE/DE]; Rissegger Steige 100, 88400 Biberach (DE). **RITTER, Regine** [DE/DE]; Wilhelm-Kalle-Str. 2, 65203 Wiesbaden (DE). **SCHILCHER, Gebhard** [DE/DE]; Ahornweg 1, 88441 Mittelbiberach (DE). **STREICHER, Ruediger** [DE/DE]; Kastanienweg 31, 88400 Biberach (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF 1'-(1-METHYLETHYL)- 4'-[(2-FLUORO-4-METHOXYPHENYL)METHYL]-5'-METHYL-1H-PYRAZOL-3'-O-β-D-GLUCOPYRANOSIDE, A METHOD FOR ITS PREPARATION AND THE USE THEREOF FOR PREPARING MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention relates to a crystalline form of 1'-(1-methylethyl)- 4'-[(2-fluoro-4- methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside, to a method for the preparation thereof, as well as to the use thereof for preparing medicaments.

WO 2007/080170 A1

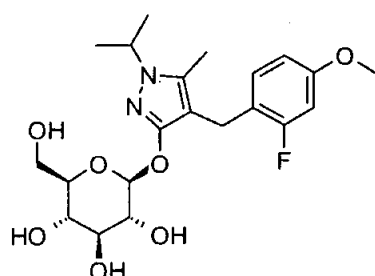
Crystalline form of 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside, a method for its preparation and the use thereof for preparing medicaments

5 The invention relates to a crystalline form of 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside, to pharmaceutical compositions and to uses of said crystalline form in the therapeutic treatment or prevention. Furthermore the present invention relates to methods for the preparation of such a crystalline form.

10

Background of the invention

The compound 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside of the formula I



I

15

(in the following referred to it as "compound of the formula I") is described in the European Patent application EP 1338603 A and has a valuable inhibitory effect on the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, particularly SGLT2. The method of manufacture of the compound of the formula I as described therein does not yield a crystalline form.

20

A certain pharmaceutical activity is of course the basic prerequisite to be fulfilled by a pharmaceutically active agent before same is approved as a medicament on the market. However, there are a variety of additional requirements a pharmaceutically active agent has to comply with. These requirements are based on various parameters which are connected

25 with the nature of the active substance itself. Without being restrictive, examples of these parameters are the stability of the active agent under various environmental conditions, its stability during production of the pharmaceutical formulation and the stability of the active agent in the final medicament compositions. The pharmaceutically active substance used for preparing the pharmaceutical compositions should be as pure as possible and its

30 stability in long-term storage must be guaranteed under various environmental conditions.

This is essential to prevent the use of pharmaceutical compositions which contain, in addition to the actual active substance, breakdown products thereof, for example. In such cases the content of active substance in the medicament might be less than that specified.

- 5 Uniform distribution of the medicament in the formulation is a critical factor, particularly when the medicament has to be given in low doses. To ensure uniform distribution, the particle size of the active substance can be reduced to a suitable level, e.g. by grinding. Since breakdown of the pharmaceutically active substance as a side effect of the grinding (or micronising) has to be avoided as far as possible, in spite of the hard conditions required
- 10 during the process, it is essential that the active substance should be highly stable throughout the grinding process. Only if the active substance is sufficiently stable during the grinding process it is possible to produce a homogeneous pharmaceutical formulation which always contains the specified amount of active substance in a reproducible manner.
- 15 Another problem which may arise in the grinding process for preparing the desired pharmaceutical formulation is the input of energy caused by this process and the stress on the surface of the crystals. This may in certain circumstances lead to polymorphous changes, to amorphization or to a change in the crystal lattice. Since the pharmaceutical quality of a pharmaceutical formulation requires that the active substance should always
- 20 have the same crystalline morphology, the stability and properties of the crystalline active substance are subject to stringent requirements from this point of view as well.

The stability of a pharmaceutically active substance is also important in pharmaceutical compositions for determining the shelf life of the particular medicament; the shelf life is the

25 length of time during which the medicament can be administered without any risk. High stability of a medicament in the abovementioned pharmaceutical compositions under various storage conditions is therefore an additional advantage for both the patient and the manufacturer.

- 30 The absorption of moisture reduces the content of pharmaceutically active substance as a result of the increased weight caused by the uptake of water. Pharmaceutical compositions with a tendency to absorb moisture have to be protected from moisture during storage, e.g. by the addition of suitable drying agents or by storing the drug in an environment where it is protected from moisture. Preferably, therefore, a pharmaceutically active substance should
- 35 be only slightly hygroscopic.

Furthermore, the availability of a well-defined crystalline form allows the purification of the drug substance by recrystallization.

Apart from the requirements indicated above, it should be generally borne in mind that any
5 change to the solid state of a pharmaceutical composition which is capable of improving its physical and chemical stability gives a significant advantage over less stable forms of the same medicament.

The aim of the invention is thus to provide a new, stable crystalline form of the compound of
10 the formula I which meets important requirements imposed on pharmaceutically active substances as mentioned above.

Object of the invention

In a first aspect the present invention relates to a crystalline form of the compound of the
15 formula I.

In a second aspect the present invention relates to the crystalline form of the compound of the formula I having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 5.35, 10.76 and 16.20 degrees 2Θ (± 0.1 degrees 2Θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is
20 made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.

In a third aspect the present invention relates to the compound of the formula I wherein at least 50% of said substance is present in the form of a crystalline form as defined hereinbefore and hereinafter.
25

In a fourth aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition or medicament comprising a crystalline form as defined hereinbefore and hereinafter.

In a fifth aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined
30 hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT2.

In a sixth aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for
35 the treatment or prevention of diseases or conditions which can be influenced by inhibiting sodium-dependent glucose cotransporter SGLT, preferably SGLT2.

16

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for preventing, 5 slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome in a patient in need thereof.

10

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof.

15

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and 20 macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease, in a patient in need thereof.

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined 25 hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof.

30 In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for reducing the weight or preventing an increase of the weight or facilitating a reduction of the weight in a patient in need thereof.

35 In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for preventing,

LA

slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof.

5

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof.

10

In a further aspect the present invention relates to a use of a crystalline form as defined hereinbefore or hereinafter for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof.

15

In a further aspect the present invention relates to a method for making a crystalline form as defined hereinbefore and hereinafter, said method comprising the following steps:

- (a) dissolving the compound of the formula I in a solvent or a mixture of solvents to form a solution, preferably a saturated, nearly saturated or supersaturated solution, preferably with
- 20 the proviso that the starting material of said compound of the formula I and/or said solvent or mixture of solvents contain at least an amount of 0.5 mol H₂O per mol of the compound of the formula I;
- (b) storing preferably with cooling the solution to precipitate the crystalline form out of solution and thus to yield a suspension;
- 25 (c) isolating the precipitate from the suspension; and
- (d) drying the precipitate optionally until an excess of said solvent or mixture of solvents has been removed.

Yet further aspects of the present invention become apparent to the one skilled in the art

30 from the following detailed description of the invention and the examples.

Brief Description of the Figures

The Figure 1 shows an X-ray powder diffractogram of the crystalline form according to this invention.

The Figure 2 shows the thermoanalysis and determination of the melting point via DSC and
5 of the weight loss via TG of the crystalline form.

Detailed description of the invention

Surprisingly, it has been found that there exists a crystalline form of the compound of the formula I which fulfils important requirements mentioned hereinbefore.

10

Moreover it has been found that the crystalline form according to this invention meets the stringent requirements mentioned above and thus solves the problem on which the present invention is based. Accordingly the present invention relates to a crystalline form of the compound the formula I.

15

The crystalline form may be identified and distinguished from other crystalline forms by means of their characteristic X-ray powder diffraction (XRPD) patterns.

The crystalline form is characterised by an X-ray powder diffraction pattern that comprises
20 peaks at 5.35, 10.76 and 16.20 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.

In particular said X-ray powder diffraction pattern comprises peaks at 5.35, 9.31, 10.76, 16.20 and 19.81 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction
25 pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.

In particular said X-ray powder diffraction pattern comprises peaks at 5.35, 9.31, 10.76, 14.27, 16.20, 18.25, 19.81 and 23.27 degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.

30

More specifically, the crystalline form is characterised by an X-ray powder diffraction pattern, made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation, which comprises peaks at degrees 2θ (± 0.1 degrees 2θ) as contained in Table 1.

Table 1: X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form (only peaks up to 30° in 2Θ are listed):

2 Θ [°]	d-value [Å]	Intensity I/I ₀ [%]
5.35	16.49	100
9.31	9.49	27
10.76	8.21	29
14.27	6.20	20
16.20	5.47	33
16.56	5.35	15
18.25	4.86	22
18.73	4.73	12
19.52	4.54	15
19.81	4.48	24
20.57	4.31	10
21.25	4.18	19
21.69	4.09	9
22.14	4.01	8
22.65	3.92	10
23.27	3.82	20
23.64	3.76	10
25.11	3.54	15
26.32	3.38	10
27.42	3.25	8

- 5 Even more specifically, the crystalline form is characterised by an X-ray powder diffraction pattern, made using CuK_{α1} radiation, which comprises peaks at degrees 2Θ (±0.1 degrees 2Θ) as shown in Figure 1.

Furthermore the crystalline form of the compound of the formula I is characterised by a melting point of about $109^{\circ}\text{C} \pm 7^{\circ}\text{C}$ (determined via DSC; evaluated at onset-temperature; heating rate 10 K/min). The obtained DSC curve is shown in Figure 2.

- 5 In a humid environment, in particular at a relative humidity $\geq 30\%$, the crystalline form of the compound of the formula I shows a weight loss by thermal gravimetry (TG) up to the melting point at approximately 100°C . The observed weight loss indicates that the crystalline form contains water which may be bound by adsorption and/or may be part of the crystalline lattice, i.e. the crystalline form may be present as a crystalline hydrate. The
- 10 content of water in the crystalline form lies in the range from 0 to 10 weight-%, in particular 0.1 to 8 weight-% and 0.1 to 6.5 weight-% which depends on the relative humidity. At a relative humidity between 30 and 50 % (preferably at about 20°C) the water content is usually in the range between 0.5 and 4.0 weight-%. The water content may be determined by methods well known to the one skilled in the art, for example by thermal gravimetry or by
- 15 Karl Fischer titration. The dotted line in Figure 2 depicts a weight loss of between 1.9 and 2.9 % of water of a sample stored at a relative humidity between about 30 and 50 %. The loss of water is also indicated by the endothermic peak of the solid DSC curve between about 40 and 100°C in the DSC diagram as shown in Figure 2.

- 20 The X-ray powder diffraction patterns are recorded, within the scope of the present invention, using a STOE - STADI P-diffractometer in transmission mode fitted with a location-sensitive detector (OED) and a Canode as X-ray source ($\text{CuK}\alpha_1$ radiation, $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA). In the Table 1 above the values " $2\theta [^{\circ}]$ " denote the angle of diffraction in degrees and the values " $d [\text{\AA}]$ " denote the specified distances in $\text{\AA}$ between
- 25 the lattice planes. The intensity shown in the Figure 1 is given in units of cps (counts per second).

- In order to allow for experimental error, the above described 2θ values should be considered accurate to ± 0.1 degrees 2θ , in particular ± 0.05 degrees 2θ . That is to say,
- 30 when assessing whether a given sample of crystals of the compound of the formula I is the crystalline form in accordance with the invention, a 2θ value which is experimentally observed for the sample should be considered identical with a characteristic value described above if it falls within ± 0.1 degrees 2θ of the characteristic value, in particular if it falls within ± 0.05 degrees 2θ of the characteristic value.

24

The melting points are determined by DSC (Differential Scanning Calorimetry) using a DSC 821 (Mettler Toledo). The weight loss is determined by thermal gravimetry (TG) using a TGA 851 (Mettler Toledo).

- 5 A further aspect of the present invention relates to a method for making the crystalline form of the compound of the formula I as defined hereinbefore and hereinafter, said method comprising the following steps:
- (a) dissolving the compound of the formula I in a solvent or a mixture of solvents to form a solution, preferably a saturated, nearly saturated or supersaturated solution, with the
- 10 proviso that said compound of the formula I and/or said solvent or mixture of solvents contain at least an amount of 0.5 mol H₂O per mol of the compound of the formula I;
- (b) storing the solution to precipitate the crystalline form out of solution and thus to yield a suspension;
- (c) isolating the precipitate from the suspension; and
- 15 (d) drying the precipitate optionally until any excess of said solvent or mixture of solvents has been removed.

The terms "saturated" or "nearly saturated" or "supersaturated" are related to the starting material of the compound of the formula I as used in step (a). For example a solution which

20 is saturated or nearly saturated with respect to the starting material of the compound of the formula I may be supersaturated with respect to its crystalline form.

Suitable solvents are preferably selected from the group consisting of C₁₋₄-alkanols, C₄₋₆-cyclic ethers, which may be substituted by C₁₋₃-alkyl, C₄₋₆-esters, C₄₋₆-ketones, acetonitrile,

25 mixtures of two or more of these solvents and mixtures of one or more of these solvents with water.

More preferred solvents are selected from the group consisting of methanol, ethanol, i-propanol, butanol, tetrahydrofuran (THF), 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxane,

30 butylacetate, methylisobutylketone (2-methyl-2-pentanone), acetonitrile, mixtures of two or more of these solvents and mixtures of one or more of these solvents with water.

Particularly preferred solvents are selected from the group consisting of ethanol, 1-butanol, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, n-butylacetate, methylisobutylketone and mixtures

35 of one or more of such solvents with water.

Water itself may also serve as the only solvent in step (a).

The amount of solvent or mixture of solvents is preferably chosen to obtain a saturated or nearly saturated solution. In case tetrahydrofuran is taken as solvent, the amount of
5 tetrahydrofuran is preferably in the range from about 0.1 L to 1 L of tetrahydrofuran per mol of compound of the formula I; even more preferably in the range from about 0.2 to 0.8 L; most preferably from about 0.25 to 0.6 L per mol of compound of the formula I. In case n-butanol is taken as solvent, the amount of 1-butanol is preferably in the range from about 0.5 L to 10 L of n-butanol per mol of compound of the formula I; even more preferably in the
10 range from about 1 to 6 L per mol of compound of the formula I.

The starting material of the compound of the formula I and/or the solvent and mixtures of solvents preferably contain at least an amount of 0.5 mol H₂O per mol of the compound of the formula I; in particular at least 0.5 to 0.7 mol of water per mol of compound of the
15 formula I. Preferably the amount of water is in the range from about 0.5 to 10.0 mol of water per mol of compound of the formula I; even more preferably in the range from about 1 to 8 mol of water per mol of compound of the formula I; most preferably in the range from about 2 to 6 mol of water per mol of compound of the formula I, for example about 4 mol of water. This means that either the compound of the formula I as starting material or said solvent or
20 mixture of solvents, or the compound of the formula I together with said solvent or mixture of solvents contain an amount of H₂O as specified above. For example if the starting material of the compound of the formula I in step (a) does contain sufficient water as specified above, a water content of the solvent(s) is not mandatory.

25 Preferably the solvent or mixture of solvents (other than water) are added to the compound of the formula I (or vice versa) to yield a solution and then the amount of water is added.

The amount of water in the solvent or mixture of solvents is advantageously at least 0.4 weight-% of the solvent or mixture of solvents, more preferably at least 0.7 weight-% of the
30 solvent or mixture of solvents. According to a preferred example the amount of water is in the range from 0.7 to 0.9 weight-% of the solvent or mixture of solvents.

Preferably the step (a) is carried at about room temperature (about 20°C) or at an elevated temperature up to about the boiling point of the solvent or mixture of solvents used. A
35 preferred temperature range is between about 35°C and 100°C, even more preferably from about 45°C to 80°C.

23

In step (b) the solution is stored for a time sufficient to obtain a precipitate. The temperature of the solution in step (b) is preferably about the same as or lower than in step (a). During storage the temperature of the solution containing the compound of the formula I is preferably lowered, preferably to a temperature in the range from -10°C to 25°C or even lower, even more preferably in the range from -5 to 15°C. Step (b) can be carried out with or without stirring. As known to the one skilled in the art by varying the period of time and the difference of temperature in step (b) the size, shape and quality of the obtained crystals can be controlled. Furthermore the crystallization may be induced by methods known in the art, for example by mechanical means such as scratching or rubbing the contact surface of the reaction vessel with e.g. a glass rod. Optionally the saturated or supersaturated solution may be inoculated with seed crystals.

In order to reduce the solubility of the compound of the formula I in the solution, in step (a) and/or in step (b) one or more antisolvents may be added, preferably during step (a) or at the beginning of step (b). Suitable antisolvents may be selected from the group consisting of ethers, alkanes, cycloalkanes and mixtures thereof, in particular C₄₋₆-aliphatic ethers, C₆₋₈-alkanes, C₆₋₈-cycloalkanes and mixtures thereof. Examples of antisolvents or non-solvents are diisopropylether, tert-butylmethylether (TBME), cyclohexane, methylcyclohexane, hexane, heptane, octane and mixtures thereof, preferably n-heptane or tert-butylmethylether (TBME).

The amount of antisolvent is preferably chosen to obtain a supersaturated or nearly supersaturated solution. In case TBME is taken as an antisolvent, the amount of TBME is preferably in the range from about 2 L to 20 L of TBME per liter of solvent, in particular of THF as solvent; even more preferably in the range from about 4 to 15 L; most preferably from about 5 to 10 L per liter of solvent, in particular of THF as solvent. In case n-heptane is taken as an antisolvent, the amount of n-heptane is preferably in the range from about 0.5 L to 15 L of n-heptane per liter of solvent, in particular of 1-butanol as solvent; even more preferably in the range from about 1 to 10 L; most preferably from about 2 to 6 L per liter of solvent, in particular of 1-butanol as solvent.

In step (c) the solvent(s) can be removed from the precipitate by known methods as for example filtration, suction filtration, decantation or centrifugation.

29

In step (d) an excess of the solvent(s) is optionally removed from the precipitate by methods known to the one skilled in the art as for example by reducing the partial pressure of the solvent(s), preferably in vacuum, and/or by heating from above room temperature (ca. 20°C), preferably in a temperature range below 70°C, even more preferably below 50°C, for example between about 35 and 50°C.

During the drying process at elevated temperatures, for example at temperatures of about 30°C or above, at least some amount of water bound (for example by adsorption) in the crystalline form may also be removed. This process is reversible. Storing of the substance at normal conditions, for example at room temperature (approx. 20°C) and a relative humidity of 30 to 60%, preferably in a humid environment, for example at a relative humidity of equal to or greater than 80%, yields a higher water content again.

The compound of the formula I may be synthesized by methods as specifically and/or generally described or cited in the European patent application EP 1338603 A. Furthermore the biological properties of the compound of the formula I may be investigated as it is described in said European patent application.

A crystalline form in accordance with the invention is preferably employed as drug active substance in substantially pure form, that is to say, essentially free of other crystalline forms of the compound of the formula I. Nevertheless, the invention also embraces the crystalline form according to this invention in admixture with another crystalline form or forms. Should the drug active substance be a mixture of crystalline forms, it is preferred that the substance comprises at least 50% of the crystalline form as described herein.

In view of the ability to inhibit the SGLT activity, a crystalline form according to the invention is suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for the treatment and/or preventative treatment of all those conditions or diseases which may be affected by the inhibition of the SGLT activity, particularly the SGLT-2 activity, for example for the treatment and/or preventive treatment of one or more metabolic disorders.

Therefore, a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for preventing, slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III

28
obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome in a patient in need thereof.

Furthermore a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the
5 preparation of pharmaceutical compositions for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof.

As by a use of the crystalline form according to this invention an improvement of the
10 glycemic control in patients in need thereof is obtainable, also those conditions and/or diseases related to or caused by an increased blood glucose level may be treated.

Therefore a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for preventing, slowing progression of, delaying
15 or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial occlusive disease, in a patient in need thereof. The term "tissue ischaemia" particularly comprises diabetic macroangiopathy, diabetic
20 microangiopathy, impaired wound healing and diabetic ulcer.

A crystalline form according to this invention may also have valuable disease-modifying properties with respect to diseases or conditions related to impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or metabolic syndrome.

25

Therefore in another aspect a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof.

30

By the administration of a pharmaceutical composition according to this invention excessive blood glucose levels are not converted to insoluble storage forms, like fat, but excreted through the urine of the patient. Therefore no gain in weight or even a reduction of the weight is the result.

35

Following this a crystalline form according to this invention is also particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for reducing the weight or preventing an increase of the weight or facilitating a reduction of the weight in a patient in need thereof.

5 The pharmacological effect of a crystalline form according to this invention is independent of insulin. Therefore an improvement of the glycemic control is possible without an additional strain on the pancreatic beta cells. By an administration of a pharmaceutical composition according to this invention a beta-cell degeneration and a decline of beta-cell functionality such as for example apoptosis or necrosis of pancreatic beta cells can be
10 delayed or prevented. Furthermore the functionality of pancreatic cells can be improved or restored, and the number and size of pancreatic beta cells increased. It may be shown that the differentiation status and hyperplasia of pancreatic beta-cells disturbed by hyperglycemia can be normalized by treatment with a pharmaceutical composition according to this invention.

15

Therefore a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells
20 and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof.

As a result a crystalline form according to this invention is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a
25 patient in need thereof.

By the administration of a crystalline form according to this invention an abnormal accumulation of fat in the liver may be reduced or inhibited. Therefore according to another aspect of the present invention there is provided a method for preventing, slowing, delaying
30 or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof characterized in that a pharmaceutical composition according to this invention is administered. Diseases or conditions which are attributed to an abnormal accumulation of liver fat are particularly selected from the group consisting of general fatty liver, non-alcoholic fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hyperalimen-
35 tation-induced fatty liver, diabetic fatty liver, alcoholic-induced fatty liver or toxic fatty liver.

In particular, a crystalline form according to the invention is suitable for the preparation of pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of diabetes, particularly type 1 and type 2 diabetes mellitus, and/or diabetic complications.

- 5 When this invention refers to patients requiring treatment or prevention, it relates primarily to treatment and prevention in humans, but the crystalline form may also be used accordingly in veterinary medicine on mammals.

Within the scope of the present invention the pharmaceutical composition comprising a
10 crystalline form according to this invention is preferably administered orally. Other forms of administration are possible and described hereinafter. Furthermore the treatment and/or prophylaxis, in the following called therapy, according to this invention is preferably a monotherapy, i.e. during the time of the therapy preferably no other antidiabetic drug other than the crystalline form according to this invention is given to the patient.

15

As described hereinbefore by the administration of a pharmaceutical composition according to this invention excessive blood glucose is excreted through the urine of the patient, so that no gain in weight or even a reduction of the weight may result. Therefore a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageously suitable in those patients in need
20 of such treatment or prophylaxis who are diagnosed of one or more of the conditions selected from the group consisting of overweight, class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity or for those individuals in which a weight increase is contraindicated.

- 25 It is found that the crystalline form according to this invention exhibits a very good efficacy with regard to glycemic control, in particular in view of a reduction of fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c). By administering a pharmaceutical composition according to this invention a reduction of HbA1c equal to or greater than preferably 0.5 %, even more preferably equal to or greater
30 than 1.0 % can be achieved and the reduction is particularly in the range from 1.0 % to 1.5 %.

Furthermore the methods according to this invention is advantageously applicable in those patients who show one, two or more of the following conditions:

- 35 (a) a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 110 mg/dL, in particular greater than 125 mg/dL;

- (b) a postprandial plasma glucose equal to or greater than 140 mg/dL;
(c) an HbA1c value equal to or greater than 6.5 %, in particular equal to or greater than 8.0 %.

5 The present invention also discloses the use of a pharmaceutical composition according to this invention for improving glycemic control in patients having type 2 diabetes or showing first signs of prediabetes. Thus, the invention also includes diabetes prevention. If therefore a pharmaceutical composition according to this invention is used immediately to improve the glycemic control as soon as one of the above-mentioned signs of prediabetes is present,
10 the onset of manifest type 2 diabetes mellitus can be delayed or prevented.

Furthermore a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients with insulin dependency, i.e. in patients who are treated or otherwise would be treated or need treatment with an insulin or a derivative of insulin or a
15 substitute of insulin or a formulation comprising an insulin or a derivative or substitute thereof. These patients include patients with diabetes type 2 and patients with diabetes type 1.

It can be found that by using a pharmaceutical composition according to this invention an
20 improvement of the glycemic control can be achieved even in those patients who have insufficient glycemic control in particular despite treatment with one or more antidiabetic drugs, for example despite maximal tolerated dose of oral monotherapy with either metformin or an antidiabetic of the class of sulphonylureas. A maximal tolerated dose with regard to metformin is for example 850 mg three times a day or any equivalent thereof. In
25 the scope of the present invention the term "insufficient glycemic control" means a condition wherein patients show HbA1c values above 6.5 %, in particular above 8 %.

Therefore according to a preferred embodiment of the present invention there is provided a method for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of
30 postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof who is diagnosed with impaired glucose tolerance, with insulin resistance, with metabolic syndrome and/or with type 2 or type 1 diabetes mellitus characterized in that a pharmaceutical composition comprising a crystalline form according to this invention is administered.

29

It is found that the lowering of the blood glucose level by the administration of a pharmaceutical composition according to this invention is insulin-independent. Therefore a crystalline form according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- 5 - insulin resistance,
- hyperinsulinemia,
- pre-diabetes,
- type 2 diabetes mellitus, particular having a late stage type 2 diabetes mellitus,
- type 1 diabetes mellitus.

10

Furthermore a pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the treatment of patients who are diagnosed having one or more of the following conditions

- (a) obesity (including class I, II and/or III obesity), visceral obesity and/or abdominal
- 15 obesity,
- (b) triglyceride blood level ≥ 150 mg/dL,
- (c) HDL-cholesterol blood level < 40 mg/dL in female patients and < 50 mg/dL in male patients,
- (d) a systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and a diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg,
- 20 (e) a fasting blood glucose level ≥ 110 mg/dL.

It is assumed that patients diagnosed with impaired glucose tolerance, with insulin resistance and/or with metabolic syndrome suffer from an increased risk of developing a cardiovascular disease, such as for example myocardial infarction, coronary heart disease,

25 heart insufficiency, thromboembolic events. A glycemic control according to this invention may result in a reduction of the cardiovascular risks.

A pharmaceutical composition according to this invention exhibits a good safety profile. Therefore a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageous possible in

30 those patients for which the treatment with other antidiabetic drugs, such as for example metformin, is contraindicated and/or who have an intolerance against such drugs at therapeutic doses. In particular a treatment or prophylaxis according to this invention is advantageous possible in those patients showing or having an increased risk for one or more of the following disorders: renal insufficiency or diseases, cardiac diseases, cardiac

35 failure, hepatic diseases, pulmonal diseases, catabolytic states and/or danger of lactate acidosis, or female patients being pregnant or during lactation.

30

Furthermore it can be found that the administration of a pharmaceutical composition according to this invention results in no or in a low risk of hypoglycemia. Therefore a treatment or prophylaxis according to this invention is also advantageously possible in those
5 patients showing or having an increased risk for hypoglycemia.

The pharmaceutical composition according to this invention is particularly suitable in the long term treatment or prophylaxis of the diseases and/or conditions as described hereinbefore and hereinafter, in particular in the long term glycemic control in patients with
10 type 2 diabetes mellitus.

The term "long term" as used hereinbefore and hereinafter indicates a treatment of or administration in a patient within a period of time longer than 12 weeks, preferably longer than 25 weeks, even more preferably longer than 1 year.

15 Therefore a particularly preferred embodiment of the present invention provides a method for oral therapy, preferably oral monotherapy, for improvement, especially long term improvement, of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, especially in patients with late stage type 2 diabetes mellitus, in particular in patients additionally
20 diagnosed of overweight, obesity (including class I, class II and/or class III obesity), visceral obesity and/or abdominal obesity.

It will be appreciated that the amount of the crystalline form according to this invention to be administered to the patient and required for use in treatment or prophylaxis according to the
25 present invention will vary with the route of administration, the nature and severity of the condition for which treatment or prophylaxis is required, the age, weight and condition of the patient, concomitant medication and will be ultimately at the discretion of the attendant physician. In general however the crystalline form according to this invention is included in the pharmaceutical composition or dosage form in an amount sufficient to improve glycemic
30 control in the patient to be treated.

The pharmaceutical composition to be administered to the patient according to a method as described hereinbefore and hereinafter preferably comprises an amount in the range from 1 mg to 1000 mg, even more preferably from 10 to 500 mg, most preferably from 50 to 500
35 mg of a crystalline form according to this invention per day with respect to an adult patient. The above specified amounts are especially preferred for oral administration. An example of

31
a suitable pharmaceutical composition according to this invention is a tablet for oral administration comprising 200 mg of a crystalline form according to this invention.

The desired dose of the pharmaceutical composition according to this invention may
5 conveniently be presented in a single dose once daily or as divided dose administered at appropriate intervals, for example as two, three or more doses per day.

The pharmaceutical composition is advantageously formulated for oral administration in solid form. The formulations may, where appropriate, be conveniently presented in discrete
10 dosage units and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the active compound with finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

15 The pharmaceutical composition may be formulated in the form of tablets, granules, fine granules, powders, capsules, caplets, soft capsules, pills, dry syrups, chewable tablets, troches, effervescent tablets, suspension, fast dissolving tablets, oral fast-dispersing tablets, etc..

20 The pharmaceutical composition preferably comprises one or more pharmaceutical acceptable carriers. Such carriers are preferably "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

25 Pharmaceutical compositions suitable for oral administration may conveniently be presented as discrete units such as capsules, including soft gelatin capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a suspension or as an emulsion. Tablets and capsules for oral administration may contain
30 conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, disintegrants, or wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in the art.

Examples of pharmaceutically acceptable carriers are known to the one skilled in the art.

In the foregoing and in the following the terms as defined hereinafter are used:

The term "**body mass index**" or "**BMI**" of a human patient is defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters, such that BMI has units of kg/m^2 .

- 5 The term "**overweight**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI greater than or 25 kg/m^2 and less than 30 kg/m^2 . The terms "overweight" and "pre-obese" are used interchangeably.

- The term "**obesity**" is defined as the condition wherein the individual has a BMI equal to or
10 greater than 30 kg/m^2 . According to a WHO definition the term obesity may be categorized as follows: the term "class I obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 30 kg/m^2 but lower than 35 kg/m^2 ; the term "class II obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 35 kg/m^2 but lower than 40 kg/m^2 ; the term "class III obesity" is the condition wherein the BMI is equal to or greater than 40 kg/m^2 .

15

The term "**visceral obesity**" is defined as the condition wherein a waist-to-hip ratio of greater than or equal to 1.0 in men and 0.8 in women is measured. It defines the risk for insulin resistance and the development of pre-diabetes.

- 20 The term "**abdominal obesity**" is usually defined as the condition wherein the waist circumference is > 40 inches or 102 cm in men, and is > 35 inches or 94 cm in women. With regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients abdominal obesity may be defined as waist circumference ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in women (see e.g. investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan).

25

The term "**euglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration within the normal range, greater than 70 mg/dL (3.89 mmol/L) and less than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

30

The term "**hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration above the normal range, greater than 110 mg/dL (6.11 mmol/L). The word "fasting" has the usual meaning as a medical term.

33

The term "**postprandial hyperglycemia**" is defined as the condition in which a subject has a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 200 mg/dL (11.11 mmol/L).

- 5 The term "**impaired glucose tolerance**" or "**IGT**", is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose concentration or fasting serum glucose concentration greater than 110 mg/dL and less than 126 mg/dl (7.00 mmol/L), or a 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration greater than 140 mg/dl (7.78 mmol/L) and less than 200 mg/dL (11.11 mmol/L). The term impaired glucose tolerance is also intended
- 10 to apply to the condition of impaired fasting glucose. The abnormal glucose tolerance, i.e. the 2 hour postprandial blood glucose or serum glucose concentration can be measured as the blood sugar level in mg of glucose per dL of plasma 2 hours after taking 75 g of glucose after a fast.
- 15 The term "**hyperinsulinemia**" is defined as the condition in which a subject with insulin resistance, with or without euglycemia, in which the fasting or postprandial serum or plasma insulin concentration is elevated above that of normal, lean individuals without insulin resistance, having a waist-to-hip ration < 1.0 (for men) or < 0.8 (for women).
- 20 The terms "insulin-sensitizing", "insulin resistance-improving" or "insulin resistance-lowering" are synonymous and used interchangeably.

The term "**insulin resistance**" is defined as a state in which circulating insulin levels in excess of the normal response to a glucose load are required to maintain the euglycemic

25 state (Ford ES, *et al. JAMA. (2002) 287*:356-9). A method of determining insulin resistance is the euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp test. The ratio of insulin to glucose is determined within the scope of a combined insulin-glucose infusion technique. There is found to be insulin resistance if the glucose absorption is below the 25th percentile of the background population investigated (WHO definition). Rather less laborious than the clamp

30 test are so called minimal models in which, during an intravenous glucose tolerance test, the insulin and glucose concentrations in the blood are measured at fixed time intervals and from these the insulin resistance is calculated. In this method it is not possible to distinguish between hepatic and peripheral insulin resistance.

- 35 Furthermore insulin resistance, the response of a patient with insulin resistance to therapy, insulin sensitivity and hyperinsulinemia may be quantified by assessing the "homeostasis

34

model assessment to insulin resistance (HOMA-IR)" score, a reliable indicator of insulin resistance (Katsuki A, *et al.* Diabetes Care 2001; 24: 362-5). Further reference is made to methods for the determination of the HOMA-index for insulin sensitivity (*Matthews et al., Diabetologia* 1985, 28: 412-19), of the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459) and to an euglycemic clamp study. In addition, plasma adiponectin levels can be monitored as a potential surrogate of insulin sensitivity. The estimate of insulin resistance by the homeostasis assessment model (HOMA)-IR score is calculated with the formula (*Galvin P, et al. Diabet Med* 1992;9:921-8):

10
$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting serum insulin } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{fasting plasma glucose}(\text{mmol/L})/22.5]$$

As a rule, other parameters are used in everyday clinical practice to assess insulin resistance. Preferably, the patient's triglyceride concentration is used, for example, as increased triglyceride levels correlate significantly with the presence of insulin resistance.

15

Patients with a predisposition for the development of IGT or type 2 diabetes are those having euglycemia with hyperinsulinemia and are by definition, insulin resistant. A typical patient with insulin resistance is usually overweight or obese. If insulin resistance can be detected this is a particularly strong indication of the presence of prediabetes. Thus, it may be that in order to maintain glucose homeostasis a person needs 2-3 times as much insulin as another person, without this having any direct pathological significance.

The methods to investigate the **function of pancreatic beta-cells** are similar to the above methods with regard to insulin sensitivity, hyperinsulinemia or insulin resistance: An improvement of the beta-cell function can be measured for example by determining a HOMA-index for beta-cell function (*Matthews et al., Diabetologia* 1985, 28: 412-19), the ratio of intact proinsulin to insulin (*Forst et al., Diabetes* 2003, 52(Suppl.1): A459), the insulin/C-peptide secretion after an oral glucose tolerance test or a meal tolerance test, or by employing a hyperglycemic clamp study and/or minimal modeling after a frequently sampled intravenous glucose tolerance test (*Stumvoll et al., Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81).

The term "**pre-diabetes**" is the condition wherein an individual is pre-disposed to the development of type 2 diabetes. Pre-diabetes extends the definition of impaired glucose tolerance to include individuals with a fasting blood glucose within the high normal range $\geq$ 100 mg/dL (*J. B. Meigs, et al. Diabetes* 2003; 52:1475-1484) and fasting hyperinsulinemia

(elevated plasma insulin concentration). The scientific and medical basis for identifying pre-diabetes as a serious health threat is laid out in a Position Statement entitled "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" issued jointly by the American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
5 (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

Individuals likely to have insulin resistance are those who have two or more of the following attributes: 1) overweight or obese, 2) high blood pressure, 3) hyperlipidemia, 4) one or more
1st degree relative with a diagnosis of IGT or type 2 diabetes. Insulin resistance can be
10 confirmed in these individuals by calculating HOMA-IR score. For the purpose of this invention, insulin resistance is defined as the clinical condition in which an individual has a HOMA-IR score > 4.0 or a HOMA-IR score above the upper limit of normal as defined for the laboratory performing the glucose and insulin assays.

15 The term "**type 2 diabetes**" is defined as the condition in which a subject has a fasting blood glucose or serum glucose concentration greater than 125 mg/dL (6.94 mmol/L). The measurement of blood glucose values is a standard procedure in routine medical analysis. If a glucose tolerance test is carried out, the blood sugar level of a diabetic will be in excess of 200 mg of glucose per dL of plasma 2 hours after 75 g of glucose have been taken on
20 an empty stomach. In a glucose tolerance test 75 g of glucose are administered orally to the patient being tested after 10-12 hours of fasting and the blood sugar level is recorded immediately before taking the glucose and 1 and 2 hours after taking it. In a healthy subject the blood sugar level before taking the glucose will be between 60 and 110 mg per dL of plasma, less than 200 mg per dL 1 hour after taking the glucose and less than 140 mg per
25 dL after 2 hours. If after 2 hours the value is between 140 and 200 mg this is regarded as abnormal glucose tolerance.

The term "**late stage type 2 diabetes mellitus**" includes patients with a secondary drug failure, indication for insulin therapy and progression to micro- and macrovascular
30 complications e.g. diabetic nephropathy, coronary heart disease (CHD).

The term "**HbA1c**" refers to the product of a non-enzymatic glycation of the haemoglobin B chain. Its determination is well known to one skilled in the art. In monitoring the treatment of diabetes mellitus the HbA1c value is of exceptional importance. As its production depends
35 essentially on the blood sugar level and the life of the erythrocytes, the HbA1c in the sense of a "blood sugar memory" reflects the average blood sugar levels of the preceding 4-6

36

weeks. Diabetic patients whose HbA1c value is consistently well adjusted by intensive diabetes treatment (i.e. < 6.5 % of the total haemoglobin in the sample), are significantly better protected against diabetic microangiopathy. For example metformin on its own achieves an average improvement in the HbA1c value in the diabetic of the order of 1.0 – 5 1.5 %. This reduction of the HbA1C value is not sufficient in all diabetics to achieve the desired target range of < 6.5 % and preferably < 6 % HbA1c.

The “**metabolic syndrome**”, also called “syndrome X” (when used in the context of a metabolic disorder), also called the “dysmetabolic syndrome” is a syndrome complex with 10 the cardinal feature being insulin resistance (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7). According to the ATP III/NCEP guidelines (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) 285:2486-2497), 15 diagnosis of the metabolic syndrome is made when three or more of the following risk factors are present:

1. Abdominal obesity, defined as waist circumference > 40 inches or 102 cm in men, and > 35 inches or 94 cm in women; or with regard to a Japanese ethnicity or Japanese patients defined as waist circumference ≥ 85 cm in men and ≥ 90 cm in. 20 women;
2. Triglycerides: ≥ 150 mg/dL
3. HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men
4. Blood pressure ≥ 130/85 mm Hg (SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85)
5. Fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL

25 The NCEP definitions have been validated (Laaksonen DE, *et al. Am J Epidemiol.* (2002) 156:1070-7). Triglycerides and HDL cholesterol in the blood can also be determined by standard methods in medical analysis and are described for example in Thomas L (Editor): “Labor und Diagnose”, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

30 According to a commonly used definition **hypertension** is diagnosed if the systolic blood pressure (SBP) exceeds a value of 140 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) exceeds a value of 90 mm Hg. If a patient is suffering from manifest diabetes it is currently recommended that the systolic blood pressure be reduced to a level below 130 mm Hg and 35 the diastolic blood pressure be lowered to below 80 mm Hg.

27

The terms "prophylactically treating" and "preventing" are used interchangeably.

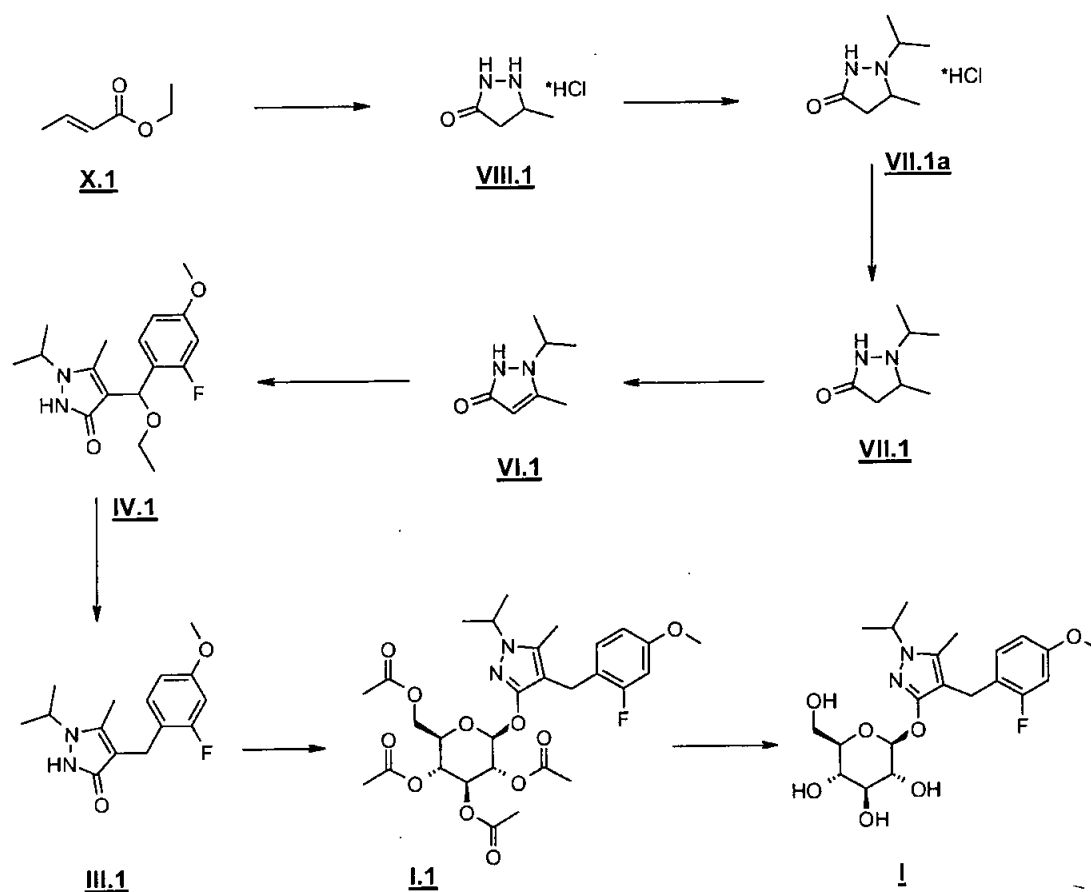
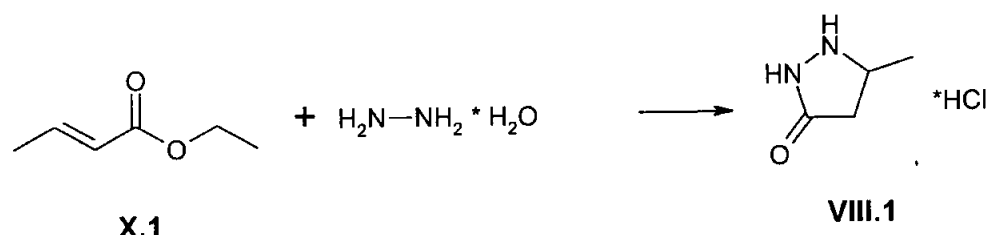
The following examples of synthesis serve to illustrate a method of preparing the compound of the formula I and its crystalline form. It is to be regarded only as a possible method
5 described by way of example, without restricting the invention to its contents.

In the foregoing and following text, H atoms of hydroxyl groups are not explicitly shown in every case in structural formulae. In case the pressure is indicated in the unit "bar", the corresponding values can be converted into SI units by using 1 bar = 0.1 MPa. In case the
10 pressure is indicated in the unit "psi", the corresponding values can be converted into SI units by using 1 psi = 6894.757 Pa. The following abbreviations are used hereinbefore and hereinafter:

TBME tert-butylmethylether,
15 THF tetrahydrofuran.

Experimental Procedures:

**Example 1: Synthesis of 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-methyl]-5'-
20 methyl-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside (I)**

**Example 1.1:****Preparation of 5-Methyl-3-pyrazolidinone monohydrochloride (VIII.1)**

5

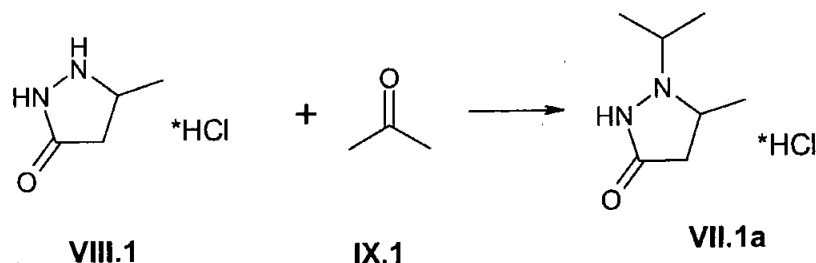
Ethyl crotonate (500 ml; 3.94 mol) is dissolved in isopropanol (1.85 L) and heated to 50°C. Hydrazine hydrate (215 ml; 4.34 mol) is added within 30 min. and the reaction mixture is heated to reflux for 2 h. The solvent is then distilled off (approx. 1 L) under reduced pressure. Isopropanol (400 ml) is then added and the reaction mixture is cooled to 22°C. Hydrochloric acid 11.7 N in ethanol (375 ml, 3.94 mol) is added and the reaction mixture is stirred at about 20 to 25°C 15 h. The reaction mixture is then cooled to 0°C, filtered and the product is washed with isopropanol (3 times with each 200 ml); then dried to constant

weight at 45°C to yield colorless crystals. Mass and ¹H-NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 101 [M+H]⁺

5 **Example 1.2:**

Preparation of 1-(1-Methylethyl)-5-methyl-3-pyrazolidinone monohydrochloride (VII.1a)



5-Methyl-3-pyrazolidinone monohydrochloride (692 g; 5.07 mol) is suspended in isopropanol (4.9 L). Aqueous 50% sodium hydroxide (270 ml; 5.07 mol) and palladium (10 %-weight) on charcoal (70 g) together with acetone (744 ml, 10 mol) are added. The mixture is then hydrogenated under an atmosphere of hydrogen at 50°C 3 bar (42 psi) until uptake of hydrogen ceases. The reaction mixture is filtered and solvent is distilled off under reduced pressure.

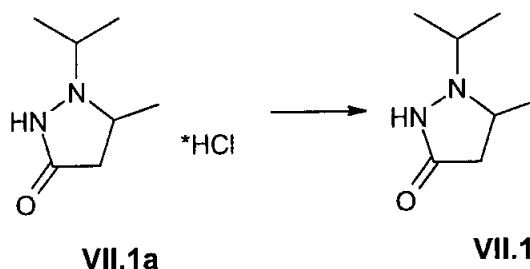
The residue is treated two times with 1L of isopropanol which is subsequently distilled off under reduced pressure. The remainder is dissolved in isopropanol (3.5 L) and filtered. To the filtrate is added hydrogen chloride 10.5N in ethanol (482 ml; 5.06 mol) which causes the precipitation of the hydrochloride salt which is isolated by filtration. It is washed two times with isopropanol (2x500ml) and dried at 45°C to yield the product as colourless crystals.

Mass and ¹H-NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 143 [M+H]⁺

Example 1.3:

Preparation of 1-(1-methylethyl)-5-methyl-3-pyrazolidinone (VII.1)



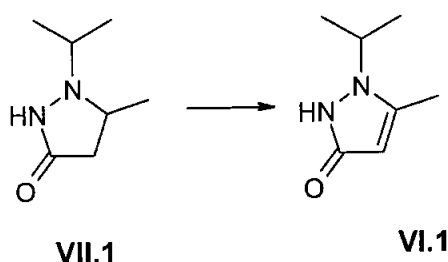
1-(1-Methylethyl)-5-methyl-3-pyrazolidinone monohydrochloride (150 g; 0.84 mol) is treated with saturated aqueous potassium carbonate (1.2 L) and ethyl acetate (1.0 L). The mixture is filtered and the phases are separated. The organic phase is dried with anhydrous sodium sulphate, filtered and evaporated in vacuo to yield 1-(1-methylethyl)-5-methyl-3-pyrazolidinone as a solid.

Mass and ^1H -NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI $^+$): $m/z = 143$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Example 1.4:**

Preparation of 1,2-dihydro-1-(1-methylethyl)-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (VI.1)



1-(1-methylethyl)-5-methyl-3-pyrazolidinone (390 g; 2.74 mol) is dissolved in acetic acid (170 ml) with warming. 35% aqueous hydrogen peroxide (260 ml; 3.0 mol) is added within 3 h while keeping the temperature at about 65°C. The reaction mixture is then stirred at about 20 to 25°C for 15 h. Water (1.2 L) is then added and the pH of the mixture is adjusted to about 7 by means of addition of approx. 1 L 50%-weight aqueous sodium hydroxide solution. Upon cooling to 5°C the reaction mixture is filtered. The product is washed with water and dried at about 50°C. Colourless crystals are obtained.

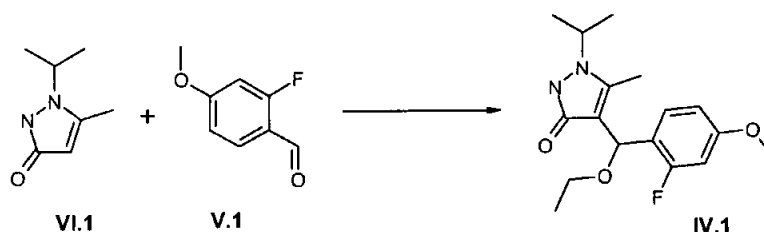
Mass and ^1H -NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI $^+$): $m/z = 141$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 1.5:

25 **1,2-Dihydro-1-(1-methylethyl)-4-[(2-fluor-4-methoxyphenyl)-(ethoxy)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (IV.1)**

41



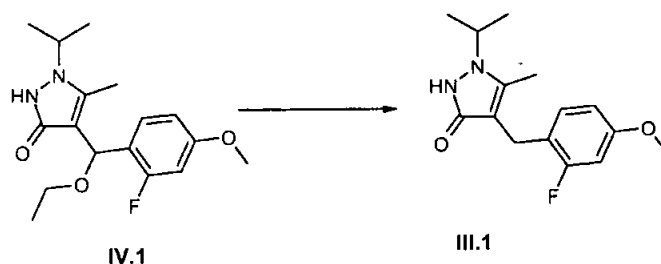
Pyrrolidine (21 ml; 0.257 mol) and acetic acid (22 ml; 0.385 mol) are added to a mixture of 1,2-dihydro-1-(1-methylethyl)-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (180 g; 1.28 mol) and 2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde (198 g; 1.28 mol) in ethanol (2.7 L). The suspension is heated to about 50°C for about 67 h. The reaction mixture is then cooled to approx. 17°C and filtered. The product is washed with diisopropyl ether (500 ml) and subsequently refluxed with THF (2.5 L). The obtained solution is filtered over a pad of Celite and charcoal. The filtrate is concentrated in vacuo and water (2 L) is added to the suspension which is cooled and filtered. The colourless crystals are dried at 50°C.

Mass and ¹H-NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 323 [M+H]⁺

Example 1.6:

15 1,2-Dihydro-1-(1-methylethyl)-4-[(2-fluor-4-methoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (III.1)



A mixture of 1,2-dihydro-1-(1-methylethyl)-4-[(2-fluor-4-methoxyphenyl)-(ethoxy)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (294 g; 1.28 mol), methanol (4.5 L), aqueous hydrochloric acid (30%; 11 g) and water (80 mL) is hydrogenated with palladium on charcoal (10%-weight) (65 g) at 50°C and 3 bar hydrogen pressure until hydrogen uptake ceases. THF (2.3 L) is added to the reaction mixture which is then filtered. The catalyst is washed with THF (1 L) and the solvent is distilled off under reduced pressure to a residual volume of approx. 700 to 800 ml. The resulting suspension is poured into water (1 L) with stirring. The precipitate is

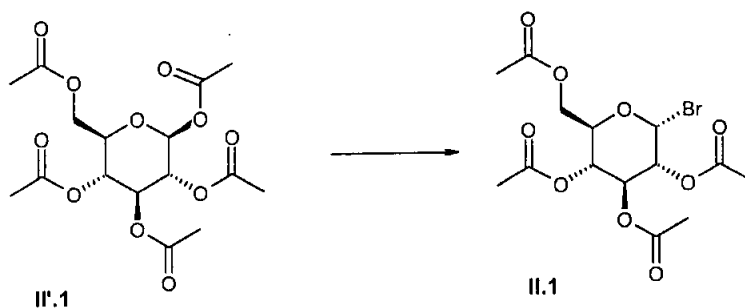
42

isolated by filtration, washed with water (400 ml) and dried at 55°C to yield crystals (light beige).

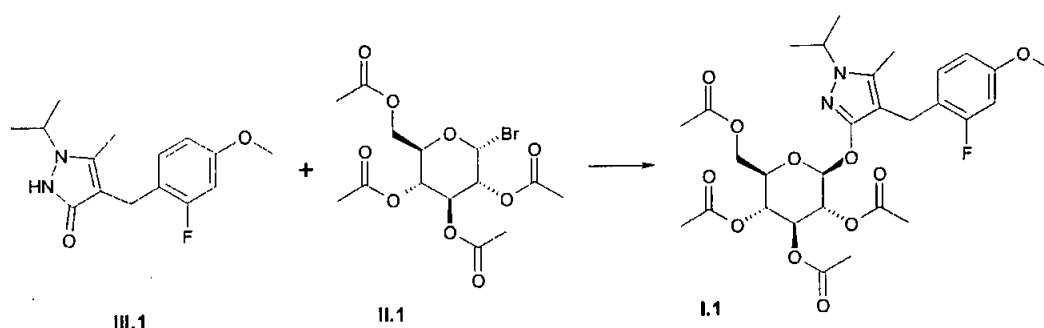
Mass and ¹H-NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 279 [M+H]⁺

5

Example 1.7:**2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide (II.1)**

- 10 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose (100g, 0,251 mol) is suspended in toluene (210 ml). Acetic anhydride (9,5 ml; 0,1 mol) is added followed by hydrobromic acid 30% in acetic acid (200 ml, 1 mol). The mixture is stirred at 18°C for 30 min. A mixture of ice/water (300 ml) and brine (100 ml) is then added with stirring. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with toluene (100 ml). The organic phases are combined and
- 15 washed with aqueous sodium hydrogencarbonate (100 ml) and brine (100 ml). Drying and evaporation of the solvent under reduced pressure yields an oil which is crystallised by addition of methyl-t-butylether (150 ml) and methylcyclohexane (300 ml). The product is isolated by filtration, washed with methylcyclohexane and dried under vacuo at 45°C.

Example 1.8:**1'-[(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetyl)- β -D-glucopyranoside (I.1)**

Aqueous potassium hydroxide (1M; 870 ml) is added to a mixture of (2,3,4,6-O-tetraacetyl)- α -D-glucopyranosyl bromide (485 g; 1.169 mol), 1,2-dihydro-1-(1-methylethyl)-4-[(2-fluor-4-methoxyphenyl)methyl]-5-methyl-3H-pyrazol-3-one (161 g; 0.58 mol) and

5 tetrabutylammonium chloride (9.4 g; 0.029 mol) in dichloromethane (780 mL). The two phase mixture is vigorously stirred at 25 to 27°C while the pH of the aqueous layer is kept constant at approx. 13 by adding further aqueous potassium hydroxide (4N; about 870 ml) until consumption of base ceases (about 5 h). The progress of the reaction can be monitored by HPLC. The phases are then separated and the aqueous phase is extracted

10 with dichloromethane (800 ml). The combined organic phases are dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated under reduced pressure to yield an oil (yellow). This is used in the next reaction step without further purification.

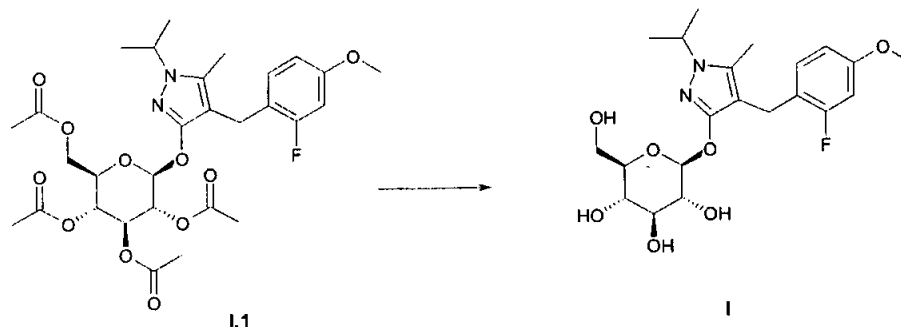
Mass and ^1H -NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI $^+$): $m/z = 609$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Examples 1.9a, b:

1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside (I)



20

Example 1.9a:

Crude 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetyl)- β -D-glucopyranoside (413 g; approx. 0.58 mol) of the previous reaction is dissolved in dry ethanol (1 L). Potassium-t-butoxide (6.6 g; 0.058 mol) is then

25 added and the reaction mixture is stirred at about 20 to 25°C for approx. 15 h. Acetic acid (3.3 ml; 0.058 mol) is then added and the solvent is distilled off under reduced pressure. The resulting residue is then dissolved in ethyl acetate (2 L) and washed with brine (800 ml). The organic phase is separated, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a resinous solid.

Mass and ^1H -NMR-spectra are in accordance with the assigned structure.

Mass spectrum (ESI $^+$): $m/z = 441$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 1.9b:

- 5 Crude 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetyl)- β -D-glucopyranoside (328 g) of the previous reaction is dissolved in 1-butanol (900 mL). Sodium methoxide, 30% solution in methanol (146 g, 0.808 mol) is then added and the reaction mixture is stirred at about 20 to 25°C for approx. 15 h. The reaction mixture is washed three times with brine (15%, 600 mL, 300 mL, 300 mL) then 90% of the
- 10 solvent is removed by distillation under reduced pressure.

Example 2: Preparation of the crystalline form:

- As described hereinbefore during the drying process at elevated temperatures, for example
- 15 at temperatures of about 50°C or above, and depending on the conditions during the drying process, like low relative humidity, at least some amount of water may also be removed. As this process is reversible, storing of the substance at normal conditions, preferably in a humid environment, for example at a relative humidity above 30% or between 30 and 60%, increases the water content again.

20

Example 2.1:

- 21.9 g of resinous or foamy 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside is dissolved in ethanol. The solvent is distilled off under reduced pressure just to the point of beginning of foaming. The resulting
- 25 thick, clear syrup is dissolved in water (75 ml) at about 20°C and crystallisation is induced by scratching with a glass rod. The process of crystallisation is completed by stirring the suspension at approximately 20°C for approx. 16 h. The product is isolated by filtration, washed with cold water, dried first at approximately 20°C in a desiccator (NaOH pellets) and finally at about 40°C to yield colourless crystals.

30

Example 2.2:

- 27.80 g of resinous 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside is dissolved in THF (28 mL). TBME (190 mL) and water (1 mL) are added and the mixture is heated to reflux. The hot solution is filtered and in the
- 35 filtrate crystallization is induced by scratching with a glass rod or by inoculating with seed

45

crystals. Crystallisation is completed by stirring at approximately 20°C for 15 h. The product is isolated by filtration, washed with TBME and dried at 40 to 50°C.

5 **Example 2.3:**

16 mL THF is added to 28 g of resinous 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside. TBME (100 mL) is added and the mixture is warmed to 50°C. Water (1.1 mL) and further TBME (120 mL) are added at 50°C to the clear solution. The hot solution is then seeded and cooled to 30°C within 1 h.

- 10 Alternatively crystallization may be induced by scratching with a glass rod for example. The resulting thick suspension is further cooled to approx. 0°C and is stirred at this temperature for 2.5 h. It is then filtered, washed with cold TBME and dried at 45°C to yield a crystalline product.

15

Example 2.4:

28 g resinous 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside is dissolved in a mixture of THF (26 ml) and water (2.1 ml) at 60°C. TBME (150 mL) is added and the hot mixture is filtered. Insolubles are washed
20 with TBME (50 ml). The combined turbid filtrate is again heated and the resulting solution is seeded and cooled to room temperature (approx. 20°C) within 1.5 h. Instead of using seed crystals crystallization may be started by scratching with a glass rod for example. The resulting thick suspension is further cooled to 0°C and stirred for 1.5 h before filtering. The product is washed with TBME (30 ml) and is finally dried at 40°C to yield colourless crystals.

25

Example 2.5:

33 g resinous 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside is dissolved in 150 ml n-butyl acetate at approx. 80°C.

- 30 The solution is filtered over charcoal which is washed with further hot 50 ml n-butyl acetate. Water (2.1 ml) is added to the combined warm filtrates at 30°C. The solution is seeded and stirred at 0°C for 16 h. 300 ml TBME are added to the resulting suspension within 10 minutes. The mixture is cooled to -6°C and stirred for 1 h before filtering. The solid is washed with TBME (200 ml) and is then dried at 50 °C over night to yield colourless
35 crystals.

46

Example 2.6:

At 60°C 1-butanol (450 mL) and n-heptane (1.50 L) are added to crude 4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1'-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-3'-O-β-D-glucopyranoside (ca. 237 g), preferably as obtained by a process according to Example 1.9b. The mixture is
5 filtered and the filter is washed with a mixture of 1-butanol (1.20 L) and n-heptane (3.75 L). Water (33.9 g) is added and the filtrate is cooled to 40°C and seeded. Alternatively crystallization may be induced by scratching with a glass rod for example. The solution is slowly cooled to 0°C (15 h). The product is isolated by centrifugation and washed with a cold mixture of 1-butanol and n-heptane. The product is dried in a vacuum dryer at 40 to
10 50°C.

97

Patent Claims

1. Crystalline form of 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside.
5
2. Crystalline form according to claim 1 characterized in that it contains water in the range from 0 to 10 weight-%.
3. Crystalline form according to claim 2 characterized by a content of water in the range
10 from about 0.5 to 4.0 weight-% at a relative humidity between 30 and 50 %.
4. Crystalline form according to claim 1, 2 or 3 characterized in that at least 50 % by weight is present in the crystalline form in accordance with claim 5, 6 or 7.
- 15 5. Crystalline form of 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 5.35, 10.76 and 16.20 degrees 2Θ (± 0.1 degrees 2Θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.
- 20 6. Crystalline form according to claim 5 wherein the X-ray powder diffraction pattern further comprises peaks at 9.31 and 19.81 degrees 2Θ (± 0.1 degrees 2Θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation:
7. Crystalline form according to claim 5 or 6, wherein the X-ray powder diffraction
25 pattern further comprises peaks at 14.27, 18.25 and 23.27 degrees 2Θ (± 0.1 degrees 2Θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using $\text{CuK}\alpha_1$ radiation.
8. Crystalline form according to claim 5, 6 or 7, characterized in that it contains water in the range from 0 to 10 weight-%.
30
9. 1'-(1-methylethyl)-4'-[(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5'-methyl-1H-pyrazol-3'-O- β -D-glucopyranoside wherein at least 50% by weight of said substance is present in the form of a crystalline form in accordance with a claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8.

48

10. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form according to claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8.
11. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing
5 a pharmaceutical composition for inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT2.
12. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing
10 a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment or prevention of diseases or conditions which can be influenced by inhibiting the sodium-dependent glucose cotransporter SGLT.
13. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing
15 a pharmaceutical composition for preventing, slowing progression of, delaying or treating a metabolic disorder selected from the group consisting of type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, postprandial hyperglycemia, overweight, obesity, including class I obesity, class II obesity, class III obesity, visceral obesity and abdominal obesity, and metabolic syndrome in a patient in need thereof.
- 20 14. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for improving glycemic control and/or for reducing of fasting plasma glucose, of postprandial plasma glucose and/or of glycosylated hemoglobin HbA1c in a patient in need thereof.
- 25 15. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing progression of, delaying or treating of a condition or disorder selected from the group consisting of complications of diabetes mellitus such as cataracts and micro- and macrovascular diseases, such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, tissue ischaemia, arteriosclerosis, myocardial infarction, stroke and
30 peripheral arterial occlusive disease, in a patient in need thereof.
16. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or reversing progression from impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or from metabolic syndrome to type
35 2 diabetes mellitus in a patient in need thereof.

49

17. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for reducing the weight or preventing an increase of the weight or facilitating a reduction of the weight in a patient in need thereof.

- 5 18. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or treating the degeneration of pancreatic beta cells and/or the decline of the functionality of pancreatic beta cells and/or for improving and/or restoring the functionality of pancreatic beta cells and/or restoring the functionality of pancreatic insulin secretion in a patient in need thereof.

10

19. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for maintaining and/or improving the insulin sensitivity and/or for treating or preventing hyperinsulinemia and/or insulin resistance in a patient in need thereof.

15

20. Use of a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 for preparing a pharmaceutical composition for preventing, slowing, delaying or treating diseases or conditions attributed to an abnormal accumulation of liver fat in a patient in need thereof.

- 20 21. A method for making a crystalline form in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 said method comprising the following steps:

(a) dissolving the compound of the formula I in a solvent or a mixture of solvents to form a solution, preferably with the proviso that the starting material of the compound of the formula I and/or said solvent or mixture of solvents contain at least an amount of 0.5 mol

- 25 H₂O per mol of the compound of the formula I;

(b) storing the solution to precipitate the crystalline form out of solution and thus to yield a suspension;

(c) isolating the precipitate from the suspension; and

- 30 (d) drying the precipitate optionally until an excess of said solvent or mixture of solvents has been removed.

22. Method according to claim 21 characterized in that in step (a) and/or step (b) one or more antisolvents are added.

35

50

Figure 1: X-ray powder diffraction pattern of the crystalline form

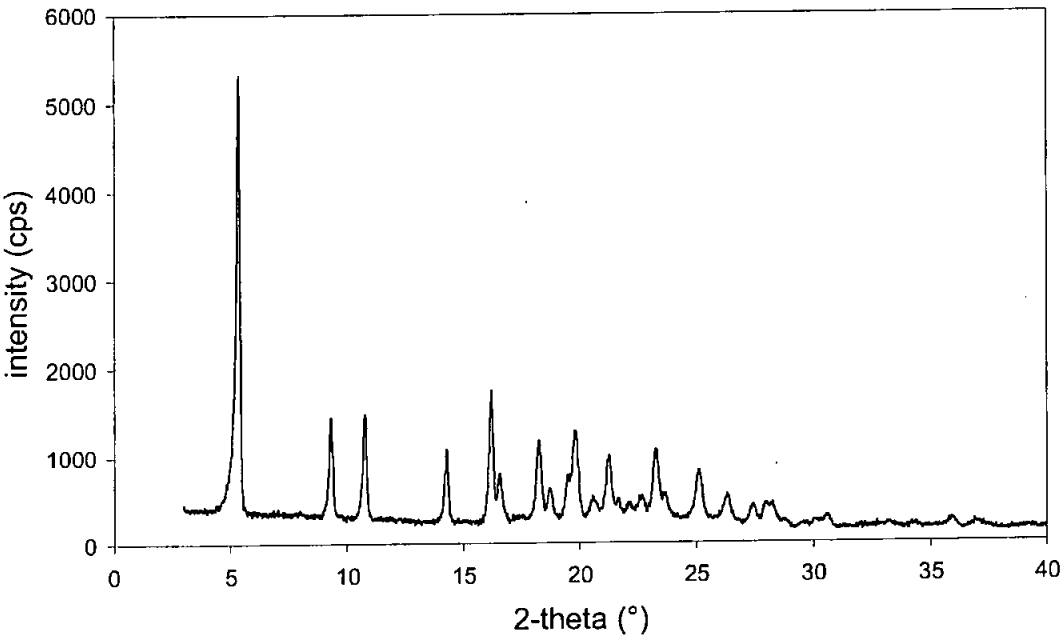
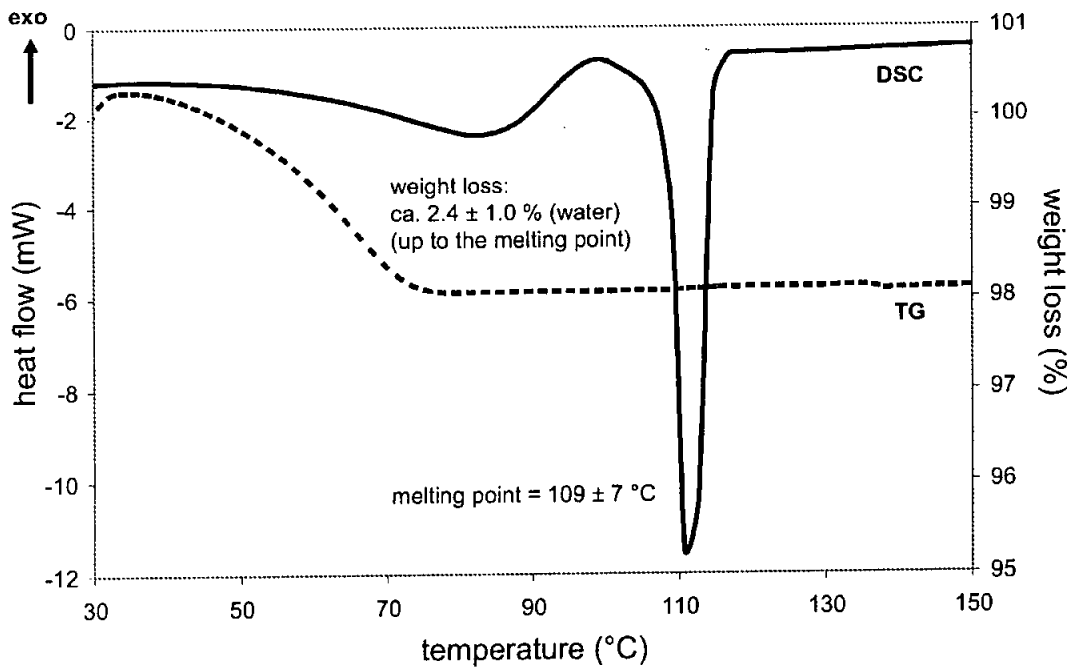


Figure 2: DSC and TG diagram of the crystalline form



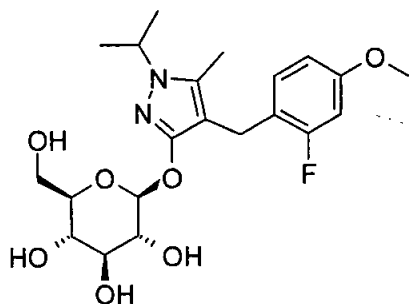
Forma cristalina de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-o-β-D-glucopiranosido, un método para su preparación y el uso de la misma para preparar medicamentos

- 5 La invención se refiere a una forma cristalina de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido, a composiciones farmacéuticas y a usos de dicha forma cristalina en el tratamiento terapéutico o prevención. Además, la presente invención se refiere a métodos para la preparación de dicha forma cristalina.

10

Antecedentes de la invención

El compuesto 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido de fórmula I



15

(en lo sucesivo denominado "compuesto de fórmula I") se describe en la solicitud de Patente Europea EP 1338603 A y tiene un efecto inhibidor valioso sobre el cotransportador SGLT de glucosa dependiente de sodio, particularmente SGLT2. El método de preparación del compuesto de fórmula I que se describe en ese

- 20 documento no produce una forma cristalina.

Por supuesto, una cierta actividad farmacéutica es el prerequisite básico a cumplir por un agente farmacéuticamente activo antes de que el mismo se apruebe como medicamento en el mercado. Sin embargo, existe una diversidad de requisitos adicionales que tiene que cumplir un agente farmacéuticamente activo. Estos requisitos se basan en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza de la propia sustancia activa. Sin ser restrictivo, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del agente activo en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del

25

agente activo en las composiciones de medicamento final. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible y su estabilidad en almacenamiento a largo plazo debe garantizarse en diversas condiciones ambientales. Esto es esencial para evitar el uso de composiciones farmacéuticas que contengan, además de la sustancia activa real, productos de degradación de la misma, por ejemplo. En estos casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser menor que el especificado.

- 10 La distribución uniforme del medicamento en la formulación es un factor crítico, particularmente cuando el medicamento tiene que administrarse en bajas dosis. Para asegurar una distribución uniforme, el tamaño de partículas de la sustancia activa puede reducirse hasta un nivel adecuado, por ejemplo por trituration. Como tiene que evitarse la degradación de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la trituration (o micronización) en la medida de lo posible, a pesar de las duras condiciones requeridas durante el proceso, es esencial que la sustancia activa sea muy estable a lo largo del proceso de trituration. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el proceso de trituration, es posible producir una formulación farmacéutica homogénea que siempre contenga la cantidad especificada de sustancia activa de una manera reproducible.

Otro problema que puede surgir en el proceso de trituration para preparar la formulación farmacéutica deseada es la entrada de energía producida por este proceso y la tensión sobre la superficie de los cristales. En ciertas circunstancias, esto puede ocasionar cambios polimórficos, una amorfización o un cambio en la red cristalina. Como la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa siempre tenga la misma morfología cristalina, también desde este punto de vista la estabilidad y las propiedades de la sustancia cristalina activa están sujetas a requisitos rigurosos.

30

La estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa también es importante en las composiciones farmacéuticas para determinar el periodo de validez del medicamento particular; el periodo de validez es el periodo de tiempo durante el cual el medicamento puede administrarse sin ningún riesgo. Por lo tanto, es una

ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante la alta estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en diversas condiciones de almacenamiento.

- 5 La absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del aumento de peso debido a la captación de agua. Las composiciones farmacéuticas con tendencia a absorber humedad tienen que protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo mediante la adición de agentes de secado adecuados o almacenando el fármaco en un medio
- 10 en el que esté protegido de la humedad. Por lo tanto, preferiblemente, una sustancia farmacéuticamente activa debe ser sólo ligeramente higroscópica.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación del fármaco por recristalización.

15

Aparte de los requisitos indicados anteriormente, en general debe tenerse presente que cualquier cambio en el estado sólido de una composición farmacéutica que es capaz de mejorar su estabilidad física y química proporciona una ventaja significativa con respecto a formas menos estables del mismo medicamento.

20

De esta manera, el propósito de la invención es proporcionar una nueva forma cristalina estable del compuesto de fórmula I que satisfaga los importantes requisitos impuestos a las sustancias farmacéuticamente activas como se ha mencionado anteriormente.

25

Objeto de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula I.

- 30 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina del compuesto de fórmula I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 5,35, 10,76 y 16,20 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula I en la que al menos 50% de dicha sustancia está presente en forma de una forma cristalina como se ha definido anteriormente y como se define a continuación en este documento.

5

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o medicamento que comprende una forma cristalina como se ha definido anteriormente y como se define a continuación en este documento.

10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador SGLT2 de glucosa dependiente de sodio.

15 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar influenciadas por la inhibición del cotransportador SGLT de glucosa dependiente de sodio, preferiblemente SGLT2.

25 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar la progresión de, retardar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, incluyendo obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal, y síndrome metabólico en un paciente que lo necesite.

30

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para mejorar el

SS

control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina HbA1c glicosilada en un paciente que lo necesite.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar la progresión de, retardar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como
- 10 cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, en un paciente que lo necesite.
- 15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retardar o invertir el progreso de tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en
- 20 un paciente que lo necesite.

- En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para reducir el peso o
- 25 prevenir un aumento del peso o para facilitar una reducción del peso en un paciente que lo necesite.

- En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en
- 30 este documento para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retardar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la

funcionalidad de la secreción pancreática de insulina en un paciente que lo necesite.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un uso de una forma cristalina como se ha definido anteriormente o como se define a continuación en este documento para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite.

15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar una forma cristalina como se ha definido anteriormente y como se define a continuación en este documento, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 20 (a) disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente o una mezcla de disolventes para formar una solución, preferiblemente una solución saturada, casi saturada o supersaturada, preferiblemente con la condición de que el material de partida de dicho compuesto de fórmula I y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contenga al menos una cantidad de 0,5 mol de H₂O por mol del compuesto de
- 25 fórmula I;
- (b) almacenar la solución preferiblemente con refrigeración para precipitar la forma cristalina de la solución y para producir de esta manera una suspensión;
- (c) aislar el precipitado de la suspensión; y
- (d) secar el precipitado opcionalmente hasta que se haya retirado un exceso de
- 30 dicho disolvente o mezcla de disolventes.

Otros aspectos adicionales de la presente invención llegarán a ser evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de los ejemplos.

ST

Breve Descripción de las Figuras

- La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de acuerdo con esta invención.
- 5 La Figura 2 muestra el termoanálisis y la determinación del punto de fusión por DSC y de la pérdida de peso por TG de la forma cristalina.

Descripción detallada de la invención

- Sorprendentemente, se ha descubierto que existe una forma cristalina del compuesto de fórmula I que satisface los importantes requisitos mencionados anteriormente en este documento.
- 10

- Además, se ha descubierto que la forma cristalina de acuerdo con esta invención cumple los requisitos estrictos mencionados anteriormente y de esta manera soluciona el problema en el que se basa la presente invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula I.
- 15

- La forma cristalina puede identificarse y distinguirse de otras formas cristalinas mediante sus patrones característicos de difracción de rayos X en polvo (XRPD).
- 20

La forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 5,35, 10,76 y 16,20 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- 25 En particular, dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 5,35, 9,31, 10,76, 16,20 y 19,81 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

- En particular dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende picos a 30 5,35, 9,31, 10,76, 14,27, 16,20, 18,25, 19,81 y 23,27 grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Más específicamente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, preparado usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$, que comprende picos a grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ) contenidos en la Tabla 1.

- 5 **Tabla 1:** Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina (sólo se enumeran picos hasta 30° en 2Θ):

2Θ [°]	valor d [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
5,35	16,49	100
9,31	9,49	27
10,76	8,21	29
14,27	6,20	20
16,20	5,47	33
16,56	5,35	15
18,25	4,86	22
18,73	4,73	12
19,52	4,54	15
19,81	4,48	24
20,57	4,31	10
21,25	4,18	19
21,69	4,09	9
22,14	4,01	8
22,65	3,92	10
23,27	3,82	20
23,64	3,76	10
25,11	3,54	15
26,32	3,38	10
27,42	3,25	8

Aún más específicamente, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, preparado usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$, que comprende picos a grados 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) mostrados en la Figura 1.

- 5 Además, la forma cristalina del compuesto de fórmula I se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente $109^\circ\text{C} \pm 7^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluado a la temperatura de inicio; velocidad de calentamiento 10 K/min). La curva de DSC obtenida se muestra en la Figura 2.
- 10 En un medio húmedo, en particular a una humedad relativa $\geq 30\%$, la forma cristalina del compuesto de fórmula I muestra una pérdida de peso por gravimetría térmica (TG) hasta el punto de fusión a aproximadamente 100°C . La pérdida de peso observada indica que la forma cristalina contiene agua que puede unirse por adsorción y/o puede ser parte de la red cristalina, es decir, la forma cristalina puede
- 15 estar presente en forma de un hidrato cristalino. El contenido de agua de la forma cristalina se encuentra en el intervalo de 0 a 10% en peso, en particular de 0,1 a 8% en peso y de 0,1 a 6,5% en peso que depende de la humedad relativa. A una humedad relativa entre 30 y 50% (preferiblemente a aproximadamente 20°C), el contenido de agua está normalmente en el intervalo entre 0,5 y 4,0% en peso. El
- 20 contenido de agua puede determinarse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo por gravimetría térmica o por valoración de Karl Fischer. La línea discontinua de la Figura 2 representa una pérdida de peso entre 1,9 y 2,9% de agua de una muestra almacenada a una humedad relativa entre aproximadamente 30 y 50%. La pérdida de agua también se indica por el pico
- 25 endotérmico de la curva de DSC ininterrumpida entre aproximadamente 40 y 100°C en el diagrama de DSC que se muestra en la Figura 2.

- Los patrones de difracción de rayos X en polvo se registran, dentro del alcance de la presente invención, usando un difractómetro STOE - STADI P en modo de
- 30 transmisión equipado con un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). En la Tabla 1 anterior, los valores " 2θ [$^\circ$]" indican el ángulo de difracción en grados y los valores " d [$\text{\AA}$]" indican las distancias especificadas en $\text{\AA}$ entre los planos de la

red. La intensidad mostrada en la Figura 1 se da en unidades de cps (cuentas por segundo).

Para tener en cuenta el error experimental, los valores 2Θ descritos anteriormente
5 deben considerarse exactos a $\pm 0,1$ grados 2Θ , en particular $\pm 0,05$ grados 2Θ . Es decir, cuando se evalúa si una muestra dada de cristales del compuesto de fórmula I es la forma cristalina de acuerdo con la invención, un valor 2Θ que se observa experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico descrito anteriormente si está dentro del intervalo de $\pm 0,1$ grados 2Θ
10 del valor característico, en particular si está dentro del intervalo de $\pm 0,05$ grados 2Θ del valor característico.

Los puntos de fusión se determinan por DSC (Calorimetría de Exploración Diferencial) usando un DSC 821 (Mettler Toledo). La pérdida de peso se determina
15 por gravimetría térmica (TG) usando un TGA 851 (Mettler Toledo).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar la forma cristalina del compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente y como se define más adelante en este documento, comprendiendo dicho método las
20 siguientes etapas:

- (a) disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente o una mezcla de disolventes para formar una solución, preferiblemente una solución saturada, casi saturada o supersaturada, con la condición de que dicho compuesto de fórmula I y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contenga al menos una cantidad de 0,5 mol de
25 H_2O por mol del compuesto de fórmula I;
- (b) almacenar la solución para precipitar la forma cristalina de la solución y para producir de esta manera una suspensión;
- (c) aislar el precipitado de la suspensión; y
- (d) secar opcionalmente el precipitado hasta que se haya eliminado cualquier
30 exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

Las expresiones "saturado" o "casi saturado" o "supersaturado" se refieren al material de partida del compuesto de fórmula I como se usa en la etapa (a). Por ejemplo una solución que está saturada o casi saturada con respecto al material de

partida del compuesto de fórmula I puede estar supersaturada con respecto a su forma cristalina.

- 5 Los disolventes adecuados se seleccionan preferiblemente entre el grupo que consiste en alcoholes C_{1-4} , éteres cíclicos C_{4-6} , que pueden estar sustituidos con alquilo C_{1-3} , ésteres C_{4-8} , cetonas C_{4-8} , acetonitrilo, mezclas de dos o más de estos disolventes y mezclas de uno o más de estos disolventes con agua.

- 10 Los disolventes más preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en metanol, etanol, i-propanol, butanol, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, butilacetato, metilisobutilcetona (2-metil-2-pentanona), acetonitrilo, mezclas de dos o más de estos disolventes y mezclas de uno o más de estos disolventes con agua.

- 15 Los disolventes particularmente preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en etanol, 1-butanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, n-butilacetato, metilisobutilcetona y mezclas de uno o más de tales disolventes con agua.

- 20 El agua en sí misma puede también servir como único disolvente en la etapa (a).

- 25 La cantidad de disolvente o mezcla de disolventes se elige preferiblemente para obtener una solución saturada o casi saturada. En el caso de que se escoja tetrahidrofurano como disolvente, la cantidad de tetrahidrofurano está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 l a 1 l de tetrahidrofurano por mol de compuesto de fórmula I; incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 0,8 l; mucho más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 0,6 l por mol de compuesto de fórmula I. En el caso de que se escoja n-butanol como disolvente, la cantidad de 1-butanol está preferiblemente en el
- 30 intervalo de aproximadamente 0,5 l a 10 l de n-butanol por mol de compuesto de fórmula I; incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 6 l por mol de compuesto de fórmula I.

El material de partida del compuesto de fórmula I y/o el disolvente y mezclas de disolventes preferiblemente contienen al menos una cantidad de 0,5 mol de H₂O por mol del compuesto de fórmula I; en particular al menos 0,5 a 0,7 mol de agua por mol de compuesto de fórmula I. Preferiblemente la cantidad de agua está en el

5 intervalo de aproximadamente 0,5 a 10,0 mol de agua por mol de compuesto de fórmula I; incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 8 mol de agua por mol de compuesto de fórmula I; mucho más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 a 6 mol de agua por mol de compuesto de fórmula I, por ejemplo aproximadamente 4 mol de agua. Esto significa que el compuesto de

10 fórmula I como material de partida o dicho disolvente o mezcla de disolventes, o el compuesto de fórmula I junto con dicho disolvente o mezcla de disolventes contiene una cantidad de H₂O especificada anteriormente. Por ejemplo si el material de partida del compuesto de fórmula I en la etapa (a) contiene suficiente agua como se ha especificado anteriormente, no es obligatorio un contenido de agua del

15 disolvente o disolventes.

Preferiblemente, el disolvente o mezcla de disolventes (diferente a agua) se añaden al compuesto de fórmula I (o viceversa) para producir una solución y después se añade la cantidad de agua.

20

La cantidad de agua en el disolvente o mezcla de disolventes es ventajosamente al menos 0,4% en peso del disolvente o mezcla de disolventes, más preferiblemente al menos 0,7% en peso del disolvente o mezcla de disolventes. De acuerdo con un ejemplo preferido la cantidad de agua está en el intervalo de 0,7 a 0,9% en peso

25 del disolvente o mezcla de disolventes.

Preferiblemente, la etapa (a) se realiza aproximadamente a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) o a una temperatura elevada de hasta aproximadamente el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes usado. Un intervalo

30 preferido de temperatura está entre aproximadamente 35°C y 100°C, incluso más preferiblemente de aproximadamente 45°C a 80°C.

En la etapa (b), la solución se almacena durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un precipitado. La temperatura de la solución en la etapa (b) es preferiblemente aproximadamente la misma o menor que la de la etapa (a).

- 5 Durante el almacenamiento la temperatura de la solución que contiene el compuesto de fórmula I preferiblemente se disminuye, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -10°C a 25°C o incluso menos, incluso más preferiblemente en el intervalo de -5 a 15°C. La etapa (b) puede realizarse con o sin agitación. Como saben los especialistas en la técnica, variando el periodo de
- 10 tiempo y la diferencia de temperatura en la etapa (b), pueden controlarse el tamaño, forma y calidad de los cristales obtenidos. Además, la cristalización se puede inducir por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por medios mecánicos tales como raspando o frotando la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo, con una varilla de vidrio. Opcionalmente, la solución
- 15 saturada o supersaturada se puede inocular con cristales de siembra.

Para reducir la solubilidad del compuesto de fórmula I en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) puede añadirse uno o más antidisolventes, preferiblemente durante la etapa (a) o al principio de la etapa (b). Los antidisolventes adecuados

- 20 pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en éteres, alcanos, cicloalcanos y mezclas de los mismos, en particular éteres alifáticos C₄₋₆, alcanos C₆₋₈, cicloalcanos C₆₋₈ y mezclas de los mismos. Son ejemplos de antidisolventes o no disolventes diisopropileter, terc-butilmetileter (TBME), ciclohexano, metilciclohexano, hexano, heptano, octano y mezclas de los mismos,
- 25 preferiblemente n-heptano o terc-butilmetileter (TBME).

La cantidad de antidisolvente se elige preferiblemente para obtener una solución supersaturada o casi supersaturada. En el caso de que se escoja TBME como antidisolvente, la cantidad de TBME está preferiblemente en el intervalo de

- 30 aproximadamente 2 l a 20 l de TBME por litro de disolvente, en particular de THF como disolvente; incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 4 a 15 l; mucho más preferiblemente de aproximadamente 5 a 10 l por litro de disolvente, en particular de THF como disolvente. En el caso de que se escoja n-heptano como antidisolvente, la cantidad de n-heptano está preferiblemente en el

intervalo de aproximadamente 0,5 l a 15 l de n-heptano por litro de disolvente, en particular de 1-butanol como disolvente; incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 a 10 l; mucho más preferiblemente de aproximadamente 2 a 6 l por litro de disolvente, en particular de 1-butanol como disolvente.

5

En la etapa (c), el disolvente o disolventes pueden retirarse del precipitado por métodos conocidos como por ejemplo filtración, filtración por succión, decantación o centrifugación.

- 10 En la etapa (d) se retira opcionalmente un exceso del disolvente o disolventes del precipitado por métodos conocidos para los especialistas en la técnica como por ejemplo reduciendo la presión parcial del disolvente o disolventes, preferiblemente en vacío, y/o calentándolo por encima de la temperatura ambiente (aprox. 20°C), preferiblemente en un intervalo de temperatura por debajo de 70°C, incluso más
- 15 preferiblemente por debajo de 50°C, por ejemplo entre aproximadamente 35 y 50°C.

- Durante el proceso de secado a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 30°C o superiores, también puede retirarse al
- 20 menos algo de agua unida (por ejemplo por adsorción) en la forma cristalina. Este proceso es reversible. El almacenamiento de la sustancia en condiciones normales, por ejemplo a temperatura ambiente (aprox. 20°C) y una humedad relativa de 30 a 60%, preferiblemente en un medio húmedo, por ejemplo a una humedad relativa igual o superior a 80%, produce de nuevo un mayor contenido de agua.

25

El compuesto de fórmula I puede sintetizarse por métodos descritos o citados específica y/o generalmente en la solicitud de Patente Europea EP 1338603 A. Además las propiedades biológicas del compuesto de fórmula I pueden investigarse como se describe en dicha solicitud de Patente Europea.

30

Una forma cristalina de acuerdo con la invención se emplea preferiblemente como sustancia activa de fármaco en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libre de otras formas cristalinas del compuesto de fórmula I. No obstante, la invención también abarca la forma cristalina de acuerdo con esta

invención en mezcla con otra forma o formas cristalinas. La sustancia activa de fármaco debe ser una mezcla de formas cristalinas, prefiriéndose que la sustancia comprenda al menos 50% de la forma cristalina como se ha descrito en este documento.

5

En vista de la capacidad de inhibir la actividad de SGLT, una forma cristalina de acuerdo con la invención es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todas las afecciones o enfermedades que puedan verse afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT-2, por ejemplo para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de uno o más trastornos metabólicos.

Por lo tanto, una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para prevenir, ralentizar la progresión de, retardar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, incluyendo obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal, y síndrome metabólico en un paciente que lo necesite.

Además una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina HbA1c glicosilada en un paciente que lo necesite.

Como mediante un uso de la forma cristalina de acuerdo con esta invención se puede obtener una mejora del control glucémico en pacientes que lo necesiten, también pueden tratarse aquellas afecciones y/o enfermedades relacionadas o provocadas por un aumento en el nivel de glucosa en sangre.

Por lo tanto, una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para prevenir,

- ralentizar la progresión de, retardar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio,
- 5 apoplejía y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, en un paciente que lo necesite. La expresión "isquemia tisular" comprende, en particular, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, curación alterada de heridas y úlcera diabética.
- 10 Una forma cristalina de acuerdo con esta invención también puede tener valiosas propiedades modificadoras de la enfermedad con respecto a enfermedades o afecciones relacionadas con la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico.
- 15 Por lo tanto, en otro aspecto, una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para prevenir, ralentizar, retardar o invertir el progreso de tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesite.
- 20 Mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención los niveles excesivos de glucosa en sangre no se convierten en formas de almacenamiento insolubles, como grasa, sino que se excretan a través de la orina del paciente. Por lo tanto, el resultado es ausencia de ganancia de peso, e
- 25 incluso una reducción del peso.
- Siguiendo esto, una forma cristalina de acuerdo con esta invención también es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para reducir el peso o evitar un aumento del peso o facilitar una reducción del peso
- 30 en un paciente que lo necesite.
- El efecto farmacológico de una forma cristalina de acuerdo con esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, es posible una mejora del control glucémico sin un esfuerzo adicional de las células beta pancreáticas. Mediante la

administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede retardarse o prevenirse la degeneración de las células beta y el deterioro de la funcionalidad de las células beta tal como, por ejemplo, la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Además, la funcionalidad de las células pancreáticas puede mejorarse o restablecerse, y puede aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas. Puede demostrarse que el estado de diferenciación e hiperplasia de las células beta pancreáticas alteradas por la hiperglucemia puede normalizarse por tratamiento con una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

10 Por lo tanto una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para prevenir, ralentizar, retardar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o

15 restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para restablecer la funcionalidad de la secreción pancreática de insulina en un paciente que lo necesite.

Como resultado, una forma cristalina de acuerdo con esta invención es

20 particularmente adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para mantener y/o mejorar la sensibilidad a insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite.

Mediante la administración de una forma cristalina de acuerdo con esta invención

25 puede reducirse o inhibirse una acumulación anormal de grasa en el hígado. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para prevenir, ralentizar, retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite, caracterizado porque se administra una composición farmacéutica de

30 acuerdo con esta invención. Las enfermedades o afecciones que se atribuyen a una acumulación anormal de grasa hepática se seleccionan particularmente entre el grupo que consiste en hígado graso general, hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso inducido por

hiperalimentación, hígado graso diabético, hígado graso inducido por alcohol o hígado graso tóxico.

5 En particular, una forma cristalina de acuerdo con la invención es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de diabetes, particularmente diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2 y/o complicaciones diabéticas.

10 Cuando esta invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento o prevención, se refiere principalmente al tratamiento y la prevención en seres humanos, aunque la forma cristalina también puede usarse en consecuencia en medicina veterinaria con mamíferos.

15 En el alcance de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con esta invención se administra preferiblemente por vía oral. Son posibles otras formas de administración y se describen a continuación. Además del tratamiento y/o la profilaxis, la terapia mencionada a continuación, de acuerdo con esta invención, es preferiblemente una monoterapia, es decir, durante el transcurso de la terapia preferiblemente no se
20 administra al paciente ningún otro fármaco antidiabético distinto a la forma cristalina de esta invención.

25 Como se ha descrito anteriormente en este documento mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se excreta la glucosa excesiva en sangre a través de la orina del paciente, de modo que no gane peso o incluso se produzca una reducción del peso. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente adecuado para aquellos pacientes que necesiten dicho tratamiento o profilaxis, que se les haya diagnosticado una o más afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en
30 sobrepeso, obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase III, obesidad visceral y obesidad abdominal, o para aquellos individuos en los que esté contraindicado un aumento de peso.

Se ha descubierto que la forma cristalina de acuerdo con esta invención muestra una eficacia muy buena con respecto al control glucémico, en particular en vista de una reducción de glucosa en plasma en ayunas, glucosa en plasma posprandial y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c). Administrando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se consigue una reducción de HbA1c igual o mayor de preferiblemente 0,5%, incluso más preferiblemente igual o mayor de 1,0% y la reducción está particularmente en el intervalo de 1,0% a 1,5%.

Además, los métodos de acuerdo con esta invención se pueden aplicar de forma ventajosa a aquellos pacientes que muestran una, dos o más de las siguientes afecciones:

- (a) una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 110 mg/dl, en particular mayor de 125 mg/dl;
- (b) una concentración de glucosa en plasma posprandial igual o mayor de 140 mg/dl;
- (c) un valor de HbA1c igual o mayor de 6,5%, en particular igual o mayor de 8,0%.

La presente invención también describe el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención para mejorar el control glucémico en pacientes que tienen diabetes de tipo 2 o que muestran los primeros signos de prediabetes. Por tanto, la invención también incluye la prevención de la diabetes. Si, por lo tanto, se usa una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención inmediatamente para mejorar el control glucémico tan pronto como se presente uno de los signos de prediabetes mencionados anteriormente, puede retardarse o prevenirse la aparición de diabetes mellitus de tipo 2 manifiesta.

Además, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes con dependencia de insulina, es decir, en pacientes que se tratan o que se tratarían de otro modo o en necesidad de tratamiento con insulina o un derivado de insulina o un sustituto de insulina o una formulación que comprenda insulina o un derivado o sustituto de la misma. Estos pacientes incluyen pacientes con diabetes de tipo 2 y pacientes con diabetes de tipo 1.

Puede apreciarse que usando una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se puede conseguir una mejora del control glucémico incluso en aquellos pacientes que tienen un control glucémico insuficiente en particular a pesar del tratamiento con uno o más fármacos antidiabéticos, por ejemplo a pesar de la dosis máxima tolerada de monoterapia oral con metformina o un antidiabético de la clase de las sulfonilureas. Una dosis máxima tolerada con respecto a la metformina es, por ejemplo, 850 mg tres veces al día o cualquier equivalente de la misma. En el alcance de la presente invención, la expresión "control glucémico insuficiente" significa una afección en la que los pacientes muestran valores de HbA1c mayores de 6,5%, en particular mayores de 8%.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención se proporciona un método para mejorar el control glucémico y/o para reducir la glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina HbA1c glicosilada en un paciente que lo necesite que le hayan diagnosticado tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus de tipo 2 o de tipo 1 caracterizado porque se administra una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con esta invención.

Se ha descubierto que la disminución del nivel de glucosa en sangre por la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es independiente de la insulina. Por lo tanto, una forma cristalina de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen una o más de las siguientes afecciones

- resistencia a la insulina,
- hiperinsulinemia,
- prediabetes,
- diabetes mellitus de tipo 2, en particular que tengan diabetes mellitus de tipo 2 en etapa tardía,
- diabetes mellitus de tipo 1,

Además; una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen una o más de las siguientes afecciones

- 5 (a) obesidad (incluyendo obesidad de clase I, II y/o III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal,
- (b) nivel de triglicéridos en sangre ≥ 150 mg/dl,
- (c) nivel de colesterol HDL en sangre < 40 mg/dl en pacientes femeninos, y < 50 mg/dl en pacientes masculinos,
- 10 (d) una presión sanguínea sistólica ≥ 130 mm Hg, y una presión sanguínea diastólica ≥ 85 mm Hg,
- (e) un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Se supone que los pacientes diagnosticados con tolerancia alterada a la glucosa, con resistencia a la insulina y/o con síndrome metabólico tienen un riesgo mayor de
 15 desarrollar una enfermedad cardiovascular tal como, por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, acontecimientos tromboembólicos. Un control glucémico de acuerdo con esta invención puede producir una reducción de los riesgos cardiovasculares.

20 Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención muestra un buen perfil de seguridad. Por lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente posible en aquellos pacientes para los que el tratamiento con otros fármacos antidiabéticos tales como, por ejemplo, metformina, está contraindicado y/o que tienen intolerancia contra estos fármacos a dosis
 25 terapéuticas. En particular, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención es ventajosamente posible en aquellos pacientes que muestran o tienen un riesgo aumentado de uno o más de los siguientes trastornos: insuficiencia o enfermedades renales, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, estados catabólicos y/o
 30 peligro de acidosis por lactato, o pacientes femeninos que están embarazadas o durante la lactancia.

Además, puede apreciarse que la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención provoca un riesgo bajo o nulo de hipoglucemia. Por

lo tanto, un tratamiento o profilaxis de acuerdo con esta invención también es ventajosamente posible en aquellos pacientes que muestran o tienen un riesgo aumentado de hipoglucemia.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención es particularmente adecuada en el tratamiento o profilaxis a largo plazo de las enfermedades y/o afecciones que se han descrito anteriormente en este documento y que se describen a continuación en este documento, en particular en el control glucémico a largo plazo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

10

La expresión "a largo plazo" como se ha usado anteriormente y como se usa a continuación en este documento, indica un tratamiento o la administración a un paciente dentro de un periodo de tiempo mayor de 12 semanas, preferiblemente mayor de 25 semanas, aún más preferiblemente mayor de 1 año.

15

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la presente invención proporciona un método para la terapia oral, preferiblemente la monoterapia oral, para la mejora, especialmente la mejora a largo plazo del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, especialmente en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en etapa tardía, particularmente en pacientes que también están diagnosticados con sobrepeso, obesidad (incluyendo obesidad de clase I, de clase II y/o de clase III), obesidad visceral y/u obesidad abdominal.

20

Se apreciará que la cantidad de la forma cristalina de acuerdo con esta invención que se va a administrar al paciente y necesario para su uso en el tratamiento o profilaxis de acuerdo con la presente invención variará según la vía de administración, la naturaleza y la gravedad de la afección para la que se requiere el tratamiento o profilaxis, la edad, peso y estado del paciente, medicación concomitante y será en último lugar a criterio del médico. Sin embargo, en general, la forma cristalina de acuerdo con esta invención se incluye en la composición farmacéutica o forma de dosificación en una cantidad suficiente para mejorar el control glucémico en el paciente a tratar.

25

30

La composición farmacéutica a administrar al paciente de acuerdo con un método descrito anteriormente en este documento y como se describe a continuación en este documento comprende preferiblemente una cantidad en el intervalo de 1 mg a 1000 mg, mucho más preferiblemente de 10 a 500 mg y aún más preferiblemente de 50 a 500 mg de una forma cristalina de acuerdo con esta invención al día con respecto a un paciente adulto. Las cantidades especificadas anteriormente se prefieren especialmente para la administración oral. Un ejemplo de una composición farmacéutica adecuada de acuerdo con esta invención es un comprimido para administración oral que comprende 200 mg de una forma cristalina de acuerdo con esta invención.

La dosis deseada de la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede presentarse, de forma conveniente, en una dosis única una vez al día, o como una dosis dividida administrada en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres o más dosis al día.

La composición farmacéutica se formula ventajosamente para administración oral en forma sólida. Cuando sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en unidades de dosificación discretas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto para producir la formulación deseada.

La composición farmacéutica puede formularse en forma de comprimidos, gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas, comprimidos encapsulados, cápsulas blandas, píldoras, jarabes secos, comprimidos masticables, trociscos, comprimidos efervescentes, suspensión, comprimidos de disolución rápida, comprimidos orales de dispersión rápida, etc.

La composición farmacéutica comprende preferiblemente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales vehículos son preferiblemente "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el destinatario de la misma.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse de forma conveniente como unidades discretas como cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, obleas o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una suspensión o como una emulsión. Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son conocidos para los especialistas en la técnica.

En lo anterior y en lo sucesivo, se usan los términos definidos a continuación en este documento:

La expresión "**índice de masa corporal**" o "**IMC**" de un paciente humano se define como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, de forma que el IMC tiene unidades de kg/m^2 .

El término "**sobrepeso**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC de 25 kg/m^2 o mayor, y menor de 30 kg/m^2 . Los términos "sobrepeso" y "preobeso" se utilizan de forma intercambiable.

El término "**obesidad**" se define como la afección en la que el individuo tiene un IMC igual o mayor de 30 kg/m^2 . De acuerdo con una definición de la OMS, el término obesidad puede clasificarse del siguiente modo: la expresión "obesidad de clase I" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 30 kg/m^2 , pero menor de 35 kg/m^2 ; la expresión "obesidad de clase II" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 35 kg/m^2 , pero menor de 40 kg/m^2 ; el término "obesidad de clase III" es la afección en la que el IMC es igual o mayor de 40 kg/m^2 .

La expresión "**obesidad visceral**" se define como la afección en la que se mide una proporción de cintura a cadera mayor o igual de 1,0 en hombres y 0,8 en mujeres. Define el riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo de prediabetes.

- 5 La expresión "**obesidad abdominal**" se define, normalmente, como la afección en la que la circunferencia de la cintura es > 102 cm en hombres, y es > 94 cm en mujeres. Con respecto a la etnia japonesa o a pacientes japoneses, la obesidad abdominal puede definirse como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres (véase, por ejemplo, el comité de investigación para el diagnóstico del síndrome metabólico en Japón).
- 10

- El término "**euglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal, mayor de 70 mg/dl (3,89 mmol/l) y menor de 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.
- 15

- El término "**hiperglucemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas por encima del intervalo normal, mayor de 110 mg/dl (6,11 mmol/l). La expresión "en ayunas" tiene el significado normal como término médico.
- 20

- La expresión "**hiperglucemia posprandial**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas mayor de 200 mg/dl (11,11 mmol/l).
- 25

- La expresión "**tolerancia alterada a la glucosa**" o "**IGT**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre en ayunas o una concentración de glucosa en suero en ayunas mayor de 110 mg/dl y menor de 126 mg/dl (7,00 mmol/l), o una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas mayor de 140 mg/dl (7,78 mmol/l) y menor de 200 mg/dl (11,11 mmol/l). También se pretende que la expresión tolerancia alterada a la glucosa se aplique a la afección de glucosa alterada en ayunas. La tolerancia anormal a la glucosa, es decir, la concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero posprandial a las 2 horas puede medirse como el
- 30

nivel de azúcar en la sangre en mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa después del ayuno.

El término "**hiperinsulinemia**" se define como la afección en la que un sujeto tiene resistencia a la insulina, con o sin euglucemia, en la que la concentración de insulina en suero o plasma en ayunas o posprandial se eleva por encima de la de los individuos delgados normales, sin resistencia a la insulina, que tienen un proporción de cintura a cadera $< 1,0$ (para hombres) o $< 0,8$ (para mujeres).

10 Las expresiones "sensibilización a la insulina", "mejora de la resistencia a la insulina" o "disminución de la resistencia a la insulina" son sinónimas y se utilizan de modo intercambiable.

La expresión "**resistencia a la insulina**" se define como un estado en el que se requieren unos niveles de insulina en la circulación en exceso de la respuesta normal a una carga de glucosa, para mantener el estado euglucémico (Ford E.S., *et al.*, JAMA., (2002), 287:356-359). Un método para determinar la resistencia a la insulina es el ensayo euglucémico-hiperinsulinémico de pinzamiento. La proporción de insulina a glucosa se determina dentro del alcance de una técnica combinada de infusión de insulina-glucosa. Se determina que existe resistencia a la insulina si la absorción de glucosa está por debajo del 25º percentil de la población de fondo investigada (definición de la OMS). Un poco menos trabajosos que el ensayo de pinzamiento son los denominados modelos mínimos en los que, durante un ensayo de tolerancia a la glucosa intravenosa, las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre se miden a intervalos de tiempo fijos y, a partir de éstos, se calcula la resistencia a la insulina. En este método no es posible distinguir entre resistencia a la insulina hepática y periférica.

Además de la resistencia a la insulina, la respuesta a la terapia de un paciente con resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina e hiperinsulinemia puede cuantificarse evaluando la puntuación de la "evaluación de la resistencia a la insulina en un modelo de homeostasis (HOMA-IR)", un indicador fiable de la resistencia a la insulina (Katsuki A., *et al.*, Diabetes Care, 2001, 24: 362-365). También se hace referencia a métodos para la determinación del índice HOMA

77

para la sensibilidad a la insulina (Matthews *et al.*, Diabetologia, 1985, 28: 412-419), de la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, Diabetes, 2003, 52(supl.1): A459) y a un estudio euglucémico de pinzamiento. Además, los niveles de adiponectina en plasma pueden controlarse como sustituto potencial de la sensibilidad a la insulina. La estimación de la resistencia a la insulina mediante la puntuación del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA)-IR se calcula con la fórmula (Galvin P., *et al.*, Diabet. Med., 1992, 9:921-928):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina en suero en ayunas } (\mu\text{U/ ml})] \times [\text{glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)/22,5}]$$

Como norma, se utilizan otros parámetros en la práctica clínica diaria para evaluar la resistencia a la insulina. Preferiblemente, se utiliza la concentración de triglicéridos del paciente, por ejemplo, ya que unos niveles mayores de triglicéridos se correlacionan significativamente con la presencia de resistencia a la insulina.

Los pacientes con una predisposición para el desarrollo de IGT o de diabetes de tipo 2 son los que tiene euglucemia con hiperinsulinemia y son, por definición, resistentes a la insulina. Un paciente típico con resistencia a la insulina normalmente tiene sobrepeso o es obeso. Si puede detectarse resistencia a la insulina, ésta es una indicación particularmente fuerte de la presencia de prediabetes. De esta manera, puede que, para mantener la homeostasis de la glucosa, una persona necesite 2-3 veces más insulina que otra persona, sin que esto tenga ninguna importancia patológica directa.

Los métodos para investigar la **función de las células beta pancreáticas** son similares a los métodos anteriores con respecto a la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina. Una mejora en la función de la células beta puede medirse, por ejemplo, determinando un índice HOMA para la función de las células beta (Matthews *et al.*, Diabetologia, 1985, 28: 412-419), la proporción de proinsulina intacta a insulina (Forst *et al.*, Diabetes, 2003, 52(supl.1): A459), la secreción de insulina/péptido C después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral o un ensayo de tolerancia a comida, o empleando un estudio hiperglucémico de pinzamiento y/o un modelo mínimo después de un ensayo de tolerancia a la

glucosa intravenoso con toma de muestras frecuentes (Stumvoll *et al.*, Eur. J. Clin. Invest., 2001, 31: 380-381).

- El término "**prediabetes**" es la afección en la que un individuo está predispuesto al desarrollo de diabetes de tipo 2: La prediabetes extiende la definición de tolerancia alterada a la glucosa para incluir individuos con un nivel de glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo normal alto ≥ 100 mg/dl (J. B. Meigs, *et al.*, Diabetes, 2003, 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración de insulina en plasma elevada). La base científica y médica para identificar la prediabetes como amenaza grave para la salud se expone en un informe de opinión titulado "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por la American Diabetes Association y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care, 2002, 25:742-749).
- Los individuos con probabilidad de tener resistencia a la insulina son los que tienen dos o más de los siguientes atributos: 1) sobrepeso u obesidad, 2) hipertensión arterial, 3) hiperlipidemia, 4) uno o más parientes de primer grado con un diagnóstico de IGT o diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina puede confirmarse en estos individuos calculando la puntuación HOMA-IR. Para el propósito de esta invención, la resistencia a la insulina se define como la afección clínica en la que el individuo tiene una puntuación HOMA-IR $> 4,0$, o una puntuación HOMA-IR por encima del límite superior normal, definido por el laboratorio que realice los ensayos de glucosa e insulina.
- La expresión "**diabetes de tipo 2**" se define como la afección en la que un sujeto tiene una concentración de glucosa en sangre o de glucosa en suero en ayunas mayor de 125 mg/dl (6,94 mmol/l). La medida de los valores de la glucosa en sangre es un procedimiento convencional en los análisis médicos rutinarios. Si se realiza un ensayo de tolerancia a la glucosa, el nivel de azúcar en la sangre de un diabético será mayor de 200 mg de glucosa por dl de plasma 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa con el estómago vacío. En un ensayo de tolerancia a la glucosa se administran 75 g de glucosa por vía oral al paciente que se está ensayando después de 10-12 horas de ayuno, y el nivel de azúcar en la sangre se registra inmediatamente antes de ingerir la glucosa, y 1 y 2 horas después de

ingerirla. En un sujeto sano, el nivel de azúcar en la sangre antes de ingerir la glucosa estará entre 60 y 110 mg por dl de plasma, menor de 200 mg por dl 1 hora después de ingerir la glucosa, y menor de 140 mg por dl después de 2 horas. Si después de 2 horas el valor está entre 140 y 200 mg, esto se considera tolerancia anormal a la glucosa.

La expresión "**diabetes mellitus de tipo 2 en etapa tardía**" incluye pacientes con un fallo secundario a fármacos, una indicación para la terapia con insulina, y una progresión a complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca coronaria (CHD).

El término "**HbA1c**" se refiere al producto de una glicación no enzimática de la cadena B de la hemoglobina. Su determinación es bien conocida por los especialistas en la técnica. En el control del tratamiento de la diabetes mellitus, el valor de HbA1c tiene una importancia excepcional. Como su producción depende esencialmente del nivel de azúcar en la sangre y la vida de los eritrocitos, HbA1c, en el sentido de una "memoria del azúcar en la sangre", refleja los niveles medios de azúcar en la sangre de las 4-6 semanas anteriores. Los pacientes diabéticos cuyo valor de HbA1c está coherentemente bien ajustado mediante un tratamiento intensivo de la diabetes (es decir, < 6,5 % de la hemoglobina total en la muestra), están significativamente mejor protegidos contra microangiopatía diabética. Por ejemplo, la metformina, por sí misma, logra una mejora media en el valor de HbA1c en diabéticos del orden de 1,0 – 1,5%. Esta reducción del valor de HbA1C no es suficiente en todos los diabéticos para lograr el intervalo diana deseado de < 6,5 % y preferiblemente < 6 % de HbA1c.

El "**síndrome metabólico**", también denominado "síndrome X" (cuando se usa en el contexto de un trastorno metabólico), también llamado "síndrome dismetabólico" es un síndrome complejo con la característica fundamental de presentar resistencia a la insulina (Laaksonen D.E., *et al.*, Am. J. Epidemia., 2002,156:1070-1077). De acuerdo con directrices del ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, y Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001), 285:2486-2497), se

80

hace un diagnóstico de síndrome metabólico cuando tres o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres, y > 94 cm en mujeres; o con respecto a la etnia japonesa o pacientes japoneses, se define como una circunferencia de la cintura ≥ 85 cm en hombres, y ≥ 90 cm en mujeres;
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres
4. Presión sanguínea $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 o dB ≥ 85)
5. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 110 mg/dl

Las definiciones de NCEP se han validado (Laaksonen D.E., *et al.*, Am. J. Epidemiol. (2002), **156**:1070-1077). Los triglicéridos y el colesterol HDL en la sangre también pueden determinarse mediante métodos convencionales en el análisis médico y se describen, por ejemplo, en Tomas L. (editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000,

De acuerdo con una definición utilizada habitualmente, se diagnostica **hipertensión** si la presión sanguínea sistólica (SBP) excede un valor de 140 mm Hg, y la presión sanguínea diastólica (DBP) excede un valor de 90 mm Hg. Si un paciente sufre diabetes manifiesta, en la actualidad se recomienda reducir la presión sanguínea sistólica a un nivel por debajo de 130 mm Hg, y reducir la presión sanguínea diastólica hasta un nivel por debajo de 80 mm Hg.

La expresión "tratar profilácticamente" y el término "prevenir" se usan de forma intercambiable.

Los siguientes ejemplos de síntesis sirven para ilustrar un método para preparar el compuesto de fórmula I y su forma cristalina. Debe considerarse sólo como un método posible descrito a modo de ejemplo, sin restringir la invención a sus contenidos.

En el texto anterior y siguiente, los átomos de H de los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en cada caso en las fórmulas estructurales. En caso de

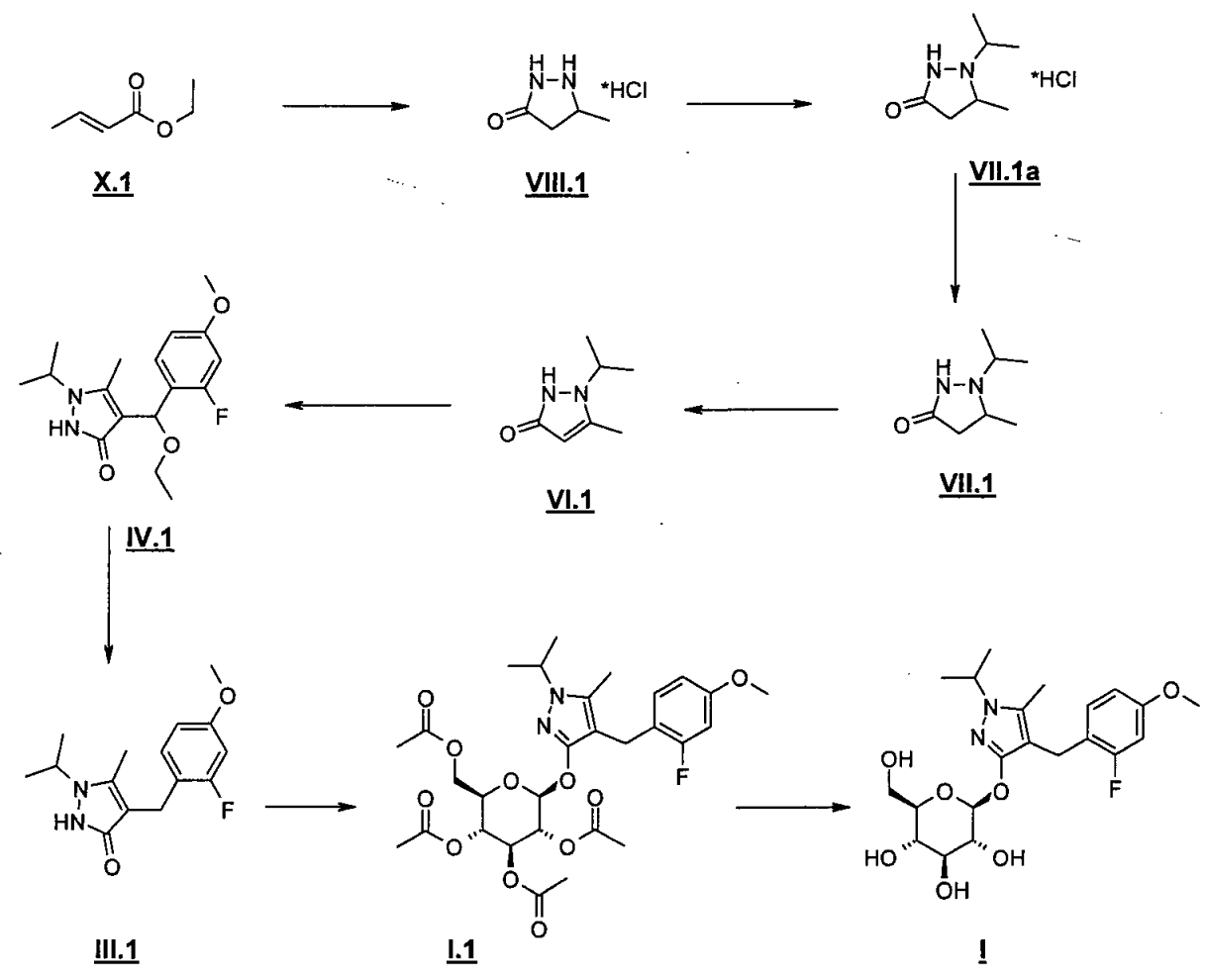
que la presión se indique en la unidad "bar"; los correspondientes valores se pueden convertir en unidades del SI usando 1 bar = 0,1 MPa. En el caso de que la presión se indique en la unidad "psi", los correspondientes valores se pueden convertir en unidades del SI usando 1 psi = 6894,757 Pa. Anteriormente y a

5 continuación en este documento se usan las siguientes abreviaturas:

TBME terc-butilmetileter,
THF tetrahidrofurano.

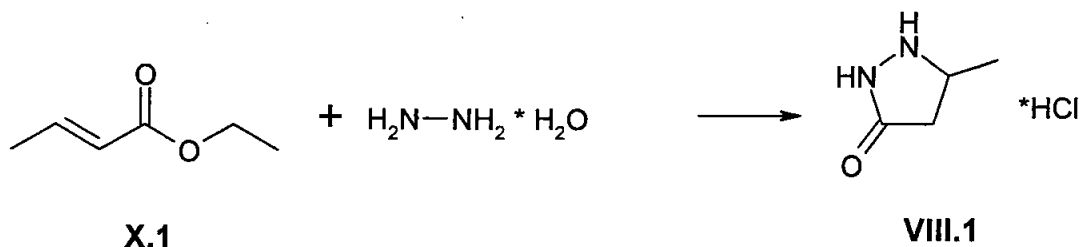
10 **Procesos Experimentales:**

Ejemplo 1: Síntesis de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)-metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido (I)



Ejemplo 1.1:

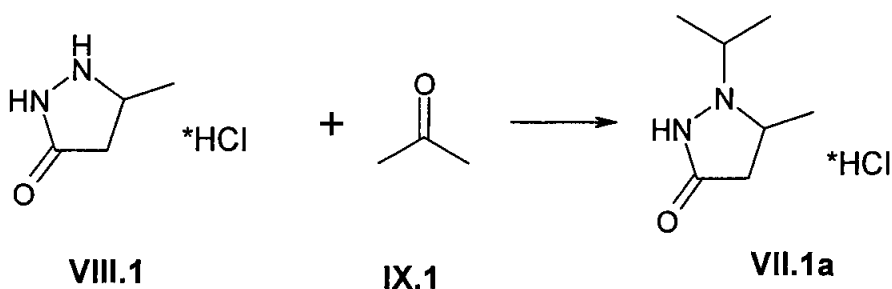
Preparación de monohidrocloruro de 5-metil-3-pirazolidinona (VIII.1)



- 5 Se disuelve crotonato de etilo (500 ml; 3,94 mol) en isopropanol (1,85 l) y se calienta a 50°C. Se añade hidrazina hidratada (215 ml; 4,34 mol) durante un periodo de 30 min. y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h. Después, el disolvente se retira por destilación (aprox. 1 l) a presión reducida. Después, se añade isopropanol (400 ml) y la mezcla de reacción se enfría a 22°C. Se añade
- 10 ácido clorhídrico 11,7 N en etanol (375 ml, 3,94 mol) y la mezcla de reacción se agita de aproximadamente 20 a 25°C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se enfría a 0°C, se filtra y el producto se lava con isopropanol (3 veces con 200 ml cada vez); después se seca a peso constante a 45°C para producir cristales incoloros. Los espectros de masas y ¹H RMN coinciden con la estructura asignada.
- 15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 101 [M+H]⁺

Ejemplo 1.2:

Preparación de monohidrocloruro de 1-(1-metiletil)-5-metil-3-pirazolidinona (VII.1a)



20

Se suspende monohidrocloruro de 5-metil-3-pirazolidinona (692 g; 5,07 mol) en isopropanol (4,9 l). Se añaden hidróxido de sodio acuoso al 50% (270 ml; 5,07 mol) y paladio (al 10% en peso) sobre carbón (70 g) junto con acetona (744 ml, 10 mol). Después, la mezcla se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno a 50°C y a 3 bar

(42 psi) hasta que cesa la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se destila a presión reducida.

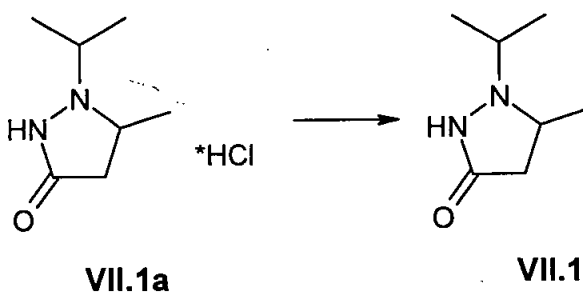
El residuo se trata dos veces con 1 l de isopropanol que posteriormente se retira por destilación a presión reducida. El resto se disuelve en isopropanol (3,5 l) y se filtra. Al filtrado se le añade cloruro de hidrógeno 10,5 N en etanol (482 ml; 5,06 mol), lo que provoca la precipitación de la sal hidrocloreto que se aísla por filtración. Se lava dos veces con isopropanol (2 x 500 ml) y se seca a 45°C para producir el producto en forma de cristales incoloros.

Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.

10 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 143$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1.3:

Preparación de 1-(1-metiletil)-5-metil-3-pirazolidinona (VII.1)



15

Se trata monohidrocloreto de 1-(1-metiletil)-5-metil-3-pirazolidinona (150 g; 0,84 mol) con carbonado potásico acuoso saturado (1,2 l) y acetato de etilo (1,0 l). La mezcla se filtra y las fases se separan. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora al vacío para producir 1-(1-metiletil)-5-metil-3-pirazolidinona en forma de un sólido.

20

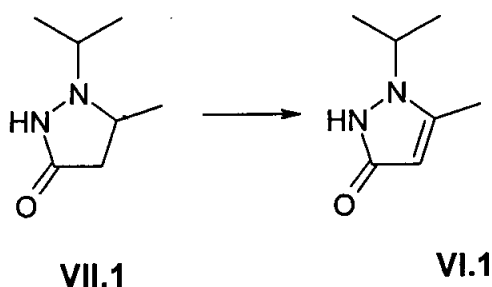
Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 143$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Ejemplo 1.4:

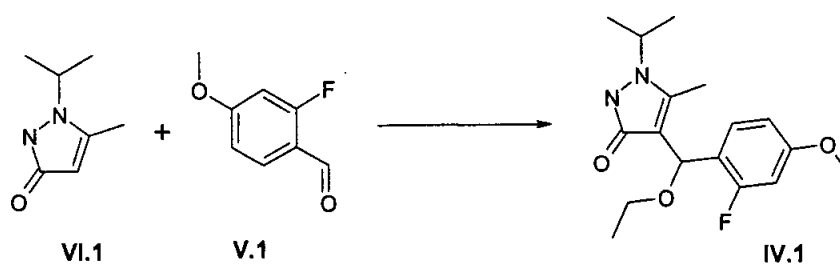
Preparación de 1,2-dihidro-1-(1-metiletil)-5-metil-3H-pirazol-3-ona (VI.1)



- 5 Se disuelve 1-(1-metiletil)-5-metil-3-pirazolidinona (390 g; 2,74 mol) en ácido acético (170 ml) con calentamiento. Se añade peróxido de hidrógeno acuoso al 35% (260 ml; 3,0 mol) durante un periodo de 3 h manteniendo la temperatura a aproximadamente 65°C. Después, la mezcla de reacción se agita de aproximadamente 20 a 25°C durante 15 h. Después, se añade agua (1,2 l) y el pH de la mezcla se ajusta a aproximadamente 7 mediante la adición de aprox. 1 l de solución acuosa de hidróxido sódico al 50% en peso. Después de enfriar a 5°C, la mezcla de reacción se filtra. El producto se lava con agua y se seca a aproximadamente 50°C. Se obtienen cristales incoloros.
- 10 Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.
- 15 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 141$ [M+H]⁺

Ejemplo 1.5:

1,2-Dihidro-1-(1-metiletil)-4-[(2-fluor-4-metoxifenil)-(etoxi)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (IV.1)



20

Se añaden pirrolidina (21 ml; 0,257 mol) y ácido acético (22 ml; 0,385 mol) a una mezcla de 1,2-dihidro-1-(1-metiletil)-5-metil-3H-pirazol-3-ona (180 g; 1,28 mol) y 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (198 g; 1,28 mol) en etanol (2,7 l). La suspensión se

75

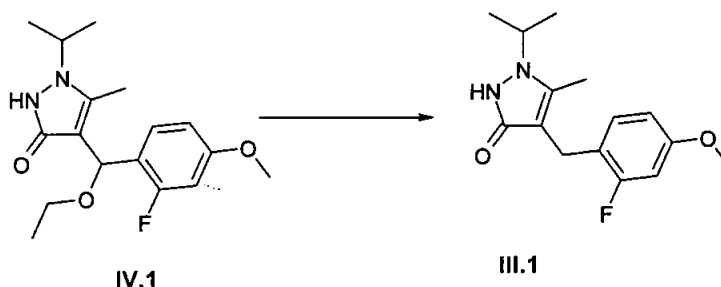
calienta a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 67 h. Después, la mezcla de reacción se enfría a aprox. 17°C y se filtra. El producto se lava con éter diisopropílico (500 ml) y posteriormente se calienta a reflujo con THF (2,5 l). La solución obtenida se filtra a través de una capa de Celite y carbón. El filtrado se concentra al vacío y se añade agua (2 l) a la suspensión que se enfría y se filtra. Los cristales incoloros se secan a 50°C.

Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 323 [\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 1.6:**

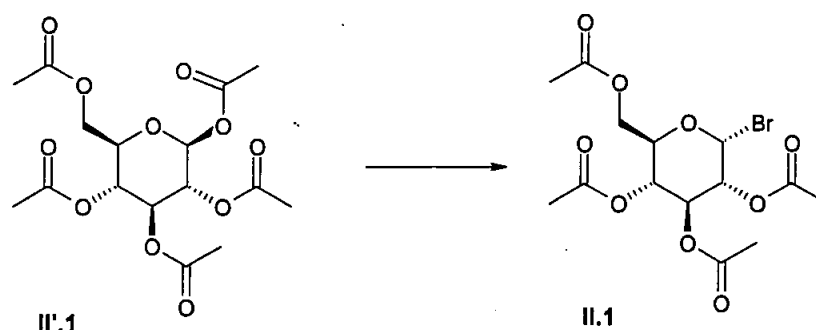
1,2-Dihidro-1-(1-metiletil)-4-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (III.1)



- 15 Una mezcla de 1,2-dihidro-1-(1-metiletil)-4-[(2-fluoro-4-metoxifenil)-(etoxi)metil]- 5-metil-3H-pirazol-3-ona (294 g; 1,28 mol), metanol (4,5 l), ácido clorhídrico acuoso (30%; 11 g) y agua (80 ml) se hidrogena con paladio sobre carbón (al 10% en peso) (65 g) a 50°C y a 3 bar de presión de hidrógeno hasta que cesa la captación de hidrógeno. Se añade THF (2,3 l) a la mezcla de reacción que después se filtra.
- 20 El catalizador se lava con THF (1 l) y el disolvente se retira por destilación a presión reducida hasta un volumen residual de aprox. 700 a 800 ml. La suspensión resultante se vierte en agua (1 l) con agitación. El precipitado se aísla por filtración, se lava con agua (400 ml) y se seca a 55°C para producir cristales (de color beige claro).
- 25 Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.
- Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 279 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1.7:

Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (II.1)

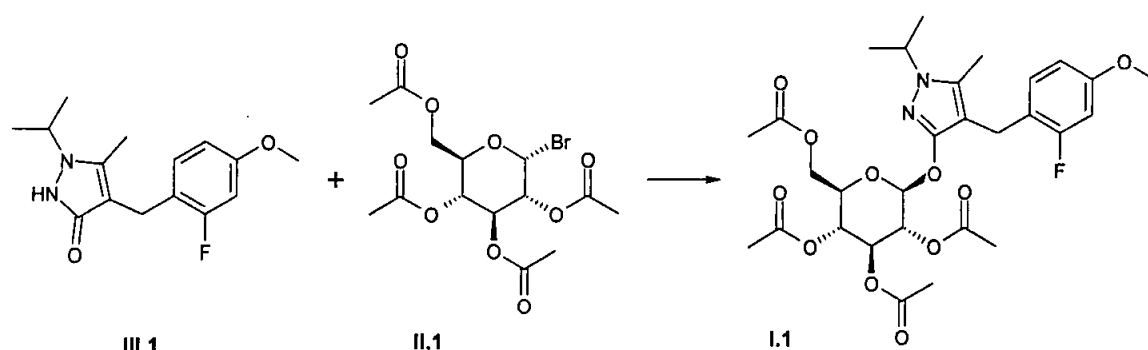


- 5 Se suspende 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (100 g, 0,251 mol) en tolueno (210 ml). Se añade anhídrido acético (9,5 ml; 0,1 mol) seguido de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético (200 ml, 1 mol). La mezcla se agita a 18°C durante 30 min. Después, se añade una mezcla de hielo/agua (300 ml) y salmuera (100 ml) con agitación. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con
- 10 tolueno (100 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con hidrogenocarbonato sódico acuoso (100 ml) y salmuera (100 ml). El secado y la evaporación del disolvente a presión reducida producen un aceite que cristaliza por adición de metil-t-butileter (150 ml) y metilciclohexano (300 ml). El producto se aísla por filtración, se lava con metilciclohexano y se seca al vacío a 45°C.

15

Ejemplo 1.8:

1'-[(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetil)- β -D-glucopiranosido (I.1)



20

87

Se añade hidróxido potásico acuoso (1 M; 870 ml) a una mezcla de bromuro de (2,3,4,6-O-tetraacetil)- α -D-glucopiranosil (485 g; 1,169 mol), 1,2-dihidro-1-(1-metiletil)-4-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5-metil-3H-pirazol-3-ona (161 g; 0,58 mol) y cloruro de tetrabutilamonio (9,4 g; 0,029 mol) en diclorometano (780 ml). La
5 mezcla de dos fases se agita vigorosamente de 25 a 27°C mientras se mantiene constante el valor del pH de la capa acuosa a aprox. 13 añadiendo una cantidad adicional de hidróxido potásico acuoso (4 N; aproximadamente 870 ml) hasta que cesa el consumo de base (aproximadamente 5 h). El progreso de la reacción puede controlarse por HPLC. Después, las fases se separan y la fase acuosa se extrae
10 con diclorometano (800 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan a presión reducida para producir un aceite (amarillo). Éste se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

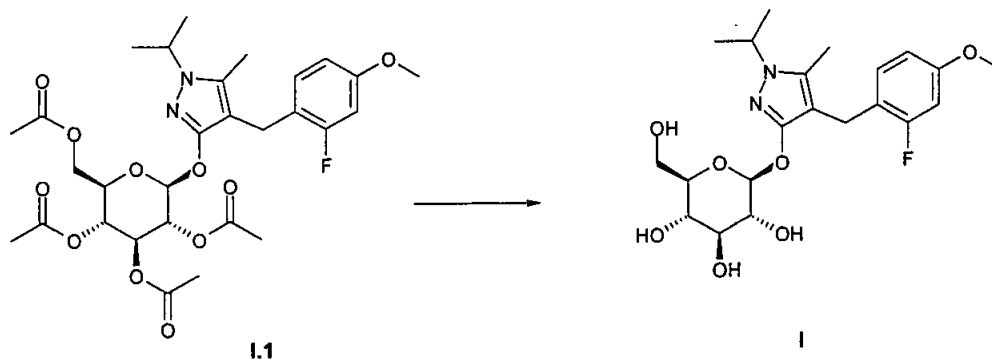
Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 609$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Ejemplos 1.9a, b:

1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido (I)



Ejemplo 1.9a:

Se disuelve 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetil)- β -D-glucopiranosido bruto (413 g; aprox. 0,58 mol) de la
25 reacción anterior en etanol seco (1 l). Después, se añade t-butoxido potásico (6,6 g; 0,058 mol) y la mezcla de reacción se agita de aproximadamente 20 a 25°C durante aprox. 15 h. Después, se añade ácido acético (3,3 ml; 0,058 mol) y el disolvente se retira por destilación a presión reducida. Después, el residuo

resultante se disuelve en acetato de etilo (2 l) y se lava con salmuera (800 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida para producir un sólido resinoso.

Los espectros de masas y ^1H RMN coinciden con la estructura asignada.

- 5 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 441 [\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1.9b:

Se disuelve 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-(2,3,4,6-O-tetraacetil)- β -D-glucopiranosido bruto (328 g) de la reacción anterior en 1-butanol (900 ml). Después, se añade metóxido sódico, solución al 30% en metanol (146 g, 0,808 mol) y la mezcla de reacción se agita de aproximadamente 20 a 25°C durante aprox. 15 h. La mezcla de reacción se lava tres veces con salmuera (al 15%, 600 ml, 300 ml, 300 ml) y después se retira 90% del disolvente por destilación a presión reducida.

15

Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina:

Como se ha descrito anteriormente en este documento, durante el proceso de secado a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C o mayores, y dependiendo de las condiciones durante el proceso de secado, como la baja humedad relativa, también puede retirarse al menos una pequeña cantidad de agua. Como este proceso es reversible, el almacenamiento de la sustancia en condiciones normales, preferiblemente en un medio húmedo, por ejemplo a una humedad relativa superior a 30% o entre 30 y 60%, aumenta de nuevo el contenido de agua.

25

Ejemplo 2.1:

Se disuelven 21,9 g de 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido resinoso o espumoso en etanol. El disolvente se retira por destilación a presión reducida justo en el momento en el que comienza el espumeo. El jarabe transparente y pegajoso resultante se disuelve en agua (75 ml) a aproximadamente 20°C y se induce la cristalización por raspado con una varilla de cristal. El proceso de cristalización se completa agitando la suspensión a aproximadamente 20°C durante aprox. 16 h. El producto se aísla por filtración, se lava con agua fría, se seca primero a aproximadamente 20°C en un desecador

30

(gránulos de NaOH) y finalmente a aproximadamente 40°C para producir cristales incoloros.

Ejemplo 2.2:

- 5 Se disuelven 27,80 g de 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido resinoso en THF (28 ml). Se añaden TBME (190 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calienta a reflujo. La solución caliente se filtra y la cristalización del filtrado se induce por raspado con una varilla de cristal o por inoculación con cristales de siembra. La cristalización se completa agitando a
- 10 aproximadamente 20°C durante 15 h. El producto se aísla por filtración, se lava con TBME y se seca de 40 a 50°C.

Ejemplo 2.3:

- 15 Se añaden 16 ml de THF a 28 g de 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido resinoso. Se añade TBME (100 ml) y la mezcla se calienta a 50°C. A la solución transparente se le añaden agua (1,1 ml) y más TBME (120 ml) a 50°C. Después, la solución caliente se siembra y se enfría a 30°C durante un periodo de 1 h. Como alternativa, la cristalización puede inducirse, por ejemplo, por raspado con una varilla de vidrio. La suspensión
- 20 pegajosa resultante se enfría adicionalmente a aprox. 0°C y se agita a esta temperatura durante 2,5 h. Después se filtra, se lava con TBME frío y se seca a 45°C para producir un producto cristalino.

Ejemplo 2.4:

- 25 Se disuelven 28 g de 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido resinoso en una mezcla de THF (26 ml) y agua (2,1 ml) a 60°C. Se añade TBME (150 ml) y la mezcla caliente se filtra. Los materiales insolubles se lavan con TBME (50 ml). El filtrado turbio combinado se calienta de nuevo y la solución resultante se siembra y se enfría a temperatura
- 30 ambiente (aprox. 20°C) durante un periodo de 1,5 h. En lugar de usar cristales de siembra, la cristalización puede iniciarse por raspado, por ejemplo, con una varilla de vidrio. La suspensión pegajosa resultante se enfría adicionalmente a 0°C y se agita durante 1,5 h antes de filtrarse. El producto se lava con TBME (30 ml) y finalmente se seca a 40°C para producir cristales incoloros.

Ejemplo 2.5:

Se disuelven 33 g de 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido resinoso en 150 ml de acetato de n-butilo a aprox. 80°C. La solución se filtra sobre carbón que se lava con 50 ml más de acetato de n-butilo caliente. A los filtrados calientes combinados se les añade agua (2,1 ml) a 30°C. La solución se siembra y se agita a 0°C durante 16 h. A la suspensión resultante se le añaden 300 ml de TBME durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se enfría a -6°C y se agita durante 1 h antes de filtrarse. El sólido se lava con TBME (200 ml) y después se seca a 50°C durante una noche para producir cristales incoloros.

Ejemplo 2.6:

A 60°C, se añaden 1-butanol (450 ml) y n-heptano (1,50 l) a 4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1'-(1-metiletil)-1H-pirazol-3'-O-β-D-glucopiranosido bruto (aprox. 237 g), obtenido preferiblemente por un proceso de acuerdo con el Ejemplo 1.9b. La mezcla se filtra y el filtro se lava con una mezcla de 1-butanol (1,20 l) y n-heptano (3,75 l). Se añade agua (33,9 g) y el filtrado se enfría a 40°C y se siembra. Como alternativa, la cristalización puede inducirse por raspado, por ejemplo, con una varilla de vidrio. La solución se enfría lentamente a 0°C (15 h). El producto se aísla por centrifugación y se lava con una mezcla fría de 1-butanol y n-heptano. El producto se seca en un secador de vacío de 40 a 50°C.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido.
5
2. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene agua en el intervalo de 0 a 10% en peso.
3. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por un
10 contenido de agua en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 4,0% en peso a una humedad relativa comprendida entre 30 y 50%.
4. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizada porque al menos 50% en peso está presente en la forma cristalina de acuerdo con
15 la reivindicación 5, 6 ó 7.
5. Forma cristalina de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 5,35, 10,76 y 16,20 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ),
20 donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
6. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende adicionalmente picos a 9,31 y 19,81
25 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
7. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende adicionalmente picos a 14,27, 18,25 y
30 23,27 grados 2Θ ($\pm 0,1$ grados 2Θ), donde dicho patrón de difracción de rayos X en polvo se prepara usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.
8. Forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, 6 ó 7, caracterizada porque contiene agua en el intervalo de 0 a 10% en peso.

9. 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido donde al menos 50% en peso de dicha sustancia está presente en forma de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.
- 5
10. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.
- 10
11. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador SGLT2 de glucosa dependiente de sodio.
- 15
12. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar influenciadas por la inhibición del cotransportador SGLT de glucosa dependiente de sodio.
- 20
13. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar la progresión de, retardar o tratar un trastorno metabólico seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad, incluyendo obesidad de clase I, obesidad de clase II, obesidad de clase
- 25
- III, obesidad visceral y obesidad abdominal, y síndrome metabólico en un paciente que lo necesite.
- 30
14. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para mejorar el control glucémico y/o para reducir el nivel de glucosa en plasma en ayunas, de glucosa en plasma posprandial y/o de hemoglobina HbA1c glicosilada en un paciente que lo necesite.

15. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar la progresión de, retardar o tratar una afección o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en complicaciones de diabetes mellitus tales como cataratas y enfermedades micro y macrovasculares, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía, isquemia tisular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, en un paciente que lo necesite.
- 10 16. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retardar o invertir el progreso de tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y/o de síndrome metabólico a la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesite.
- 15 17. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para reducir el peso o prevenir un aumento del peso o para facilitar una reducción del peso en un paciente que lo necesite.
- 20 18. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar, retardar o tratar la degeneración de las células beta pancreáticas y/o el deterioro de la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o para mejorar y/o restablecer la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restablecer la funcionalidad de la secreción pancreática de insulina en un paciente que lo necesite.
- 25 19. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina en un paciente que lo necesite.
- 30 20. Uso de una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 para preparar una composición farmacéutica para prevenir, ralentizar,

4A

retardar o tratar enfermedades o afecciones atribuidas a una acumulación anormal de grasa en el hígado en un paciente que lo necesite.

21. Un método para preparar una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

(a) disolver el compuesto de fórmula I en un disolvente o una mezcla de disolventes para formar una solución, preferiblemente con la condición de que el material de partida del compuesto de fórmula I y/o dicho disolvente o mezcla de disolventes contenga al menos una cantidad de 0,5 mol de H₂O por mol del compuesto de fórmula I;

(b) almacenar la solución para precipitar la forma cristalina de la solución y para producir de esta manera una suspensión;

(c) aislar el precipitado de la suspensión; y

(d) secar el precipitado opcionalmente hasta que se haya retirado un exceso de dicho disolvente o mezcla de disolventes.

22. Método de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque en la etapa (a) y/o en la etapa (b), se añaden uno o más antidisolventes.

95

RESUMEN

FORMA CRISTALINA DE 1'-(1-METILETIL)-4'-[(2-FLUORO-4-METOXIFENIL)METIL]-5'-METIL-1H-PIRAZOL-3'-O- β -D-GLUCOPIRANÓSIDO,
5 UN MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y EL USO DE LA MISMA PARA
PREPARAR MEDICAMENTOS

La invención se refiere a una forma cristalina de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O- β -D-glucopiranosido, a un método para la
10 preparación de la misma, así como al uso de la misma para preparar
medicamentos.

96

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina

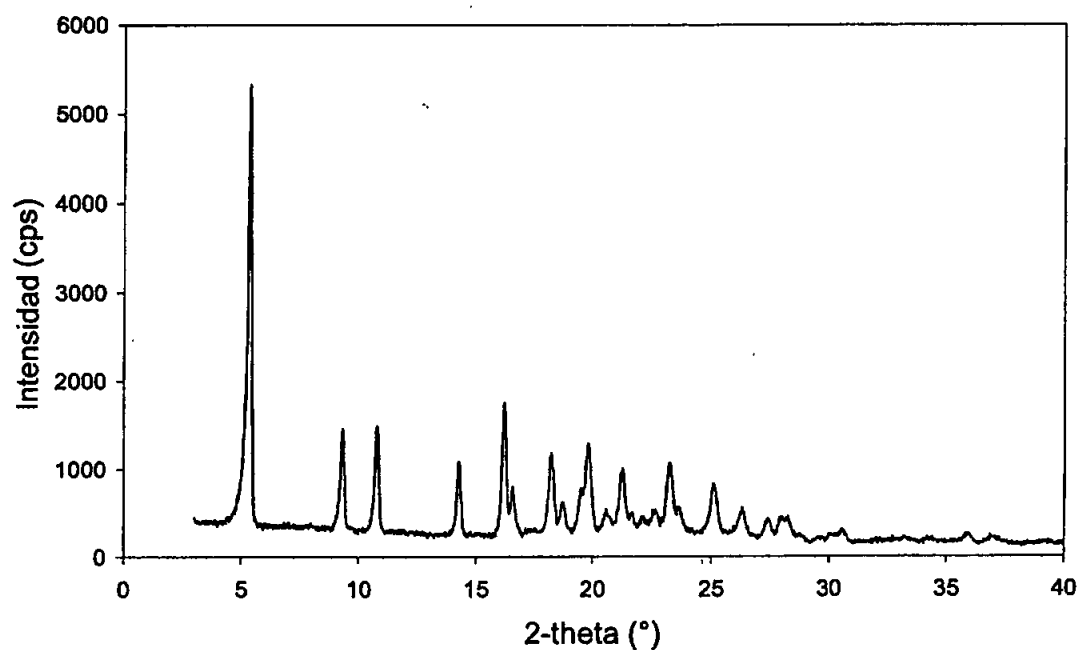
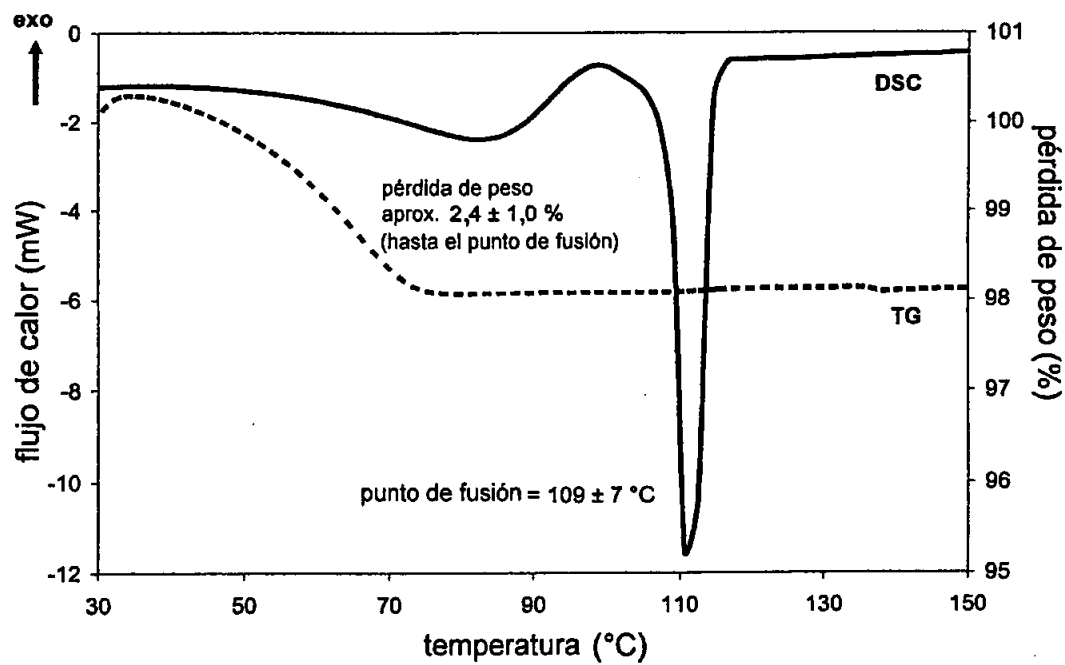


Figura 2: Diagrama DSC y TG de la forma cristalina



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2003	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/050209	International filing date (day/month/year) 10/01/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/01/2006
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau. This international search report consists of a total of <u>3</u> sheets. ☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.		
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)) b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I. 2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II) 3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III) 4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant ☐ the text has been established by this Authority to read as follows: 5. With regard to the abstract, ☒ the text is approved as submitted by the applicant ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority 6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____ ☐ as suggested by the applicant ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/050209A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H17/02 A61K31/7056 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)

C07H A61K A61P

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

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

EPO-Internal, 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.
X	EP 1 338 603 A (AJINOMOTO CO., INC) 27 August 2003 (2003-08-27) cited in the application page 21, paragraph 91 - page 22, paragraph 95	1-22

☐ 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2007

Date of mailing of the international search report

13/04/2007

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

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/050209

99

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1338603	A	27-08-2003	AU 1099002 A	15-05-2002
			WO 0236602 A1	10-05-2002
			US 2004006025 A1	08-01-2004

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
20 February 2008 (20.02.2008)Applicant's or agent's file reference
P01-2003

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2007/050209International filing date (day/month/year)
10 January 2007 (10.01.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

DUGI, Klaus
Frankenstr. 10
01309 Dresden
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

DUGI, Klaus
Hietzigstrasse 3
01324 Dresden
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Forax Richard

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and Eingang CD Patents ALLEMAGNE
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein

A Patente Biberach

04. Juni 2007

Erledigt:

Date of mailing (day/month/year) 21 May 2007 (21.05.2007)	30. Mai 2007
Applicant's or agent's file reference P01-2003	SB gesehen erledigt
International application No. PCT/EP2007/050209	International filing date (day/month/year) 10 January 2007 (10.01.2007)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DURAN, Adil Kastanienweg 8 88400 Rissegg Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DURAN, Adil Kastanienweg 8 88400 Biberach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gagliardi Ghislaine
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 75
	Telephone No. +41 22 338 74 05

EINGANG
A Patente Biberach
08. Jan. 2008
Erledigt:

PATENT-COOPERATION TREATY
Eingang CD Patents

PCT/EP2007/050209

-4. Jan. 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SB	gesehen	erledigt
DV	in	To:
OK		

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 14 December 2007 (14.12.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2003	
International application No. PCT/EP2007/050209	
International filing date (day/month/year) 10 January 2007 (10.01.2007)	

1. The following indications appeared on record concerning:

- ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
PINNETTI, Sabine
Rissegger Steige 100
88400 Biberach
Germany

State of Nationality
DE
State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

- ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
PINNETTI, Sabine
Lanny Hensel Strasse 4
88400 Biberach
Germany

State of Nationality
DE
State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lombardi Tamira

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DHKJ7KSZ0

8064495
A 120000 Biberach
05. Sep. 2007
Erteilt

PATENT COOPERATION TREATY

103
PCT/EP2007/050209

Eingang CD Patents		
22. Aug. 2007		
SB	gesehen	erledigt
3	OK	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

HAMMANN, Heinz
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 08 August 2007 (08.08.2007)
Applicant's or agent's file reference P01-2003
International application No. PCT/EP2007/050209

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 10 January 2007 (10.01.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address THOMAS, Leo Georg-Schimbain-Str. 221 88400 Biberach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address THOMAS, Leo Uhnerfeldstr. 46 88400 Biberach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070226- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 16:51:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,322
FECHA : JULIO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	2678329	01/07/2008	34,795,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Cdo 09255- 841-100-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070226- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 16:51:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

comercio
DENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

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 ☐

STL

Firma Responsable

Fecha junio 6 - 08

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

107

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 70226
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/050209
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10723

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 AGO. 2008
adpall