



CSA220041

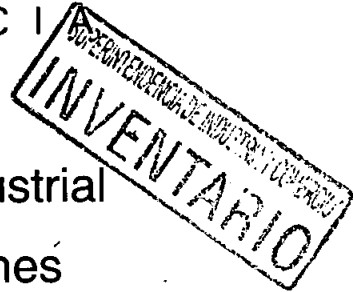
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-82674

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE DIHIDROPTERIDINONA

Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082674- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:51:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108**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: 55216 Ingelheim am Rheim,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rheim,
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.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Matthias GRAUERT**Osterbergstr. 10,
88400 Biberach,
Alemania3. **Rolf SCHMID**Talstrasse 37,
88487 Baltringen,
Alemania2. **Gunter LINZ**Eschenweg 6,
88441 Mittlbiberach,
Alemania4. **Peter SIEGER**Klingenaecker 7,
88441 Mittlbiberach,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/051139Fecha: 7 de febrero de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/090844 A1Fecha: 16 de agosto de 2007

6

Título (54)**FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE DIHIDROPTERIDINONA Y
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 475/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

8 de febrero de 2006

(31) Número de Solicitud

06101414.8

9

Comprobante de pago No.: 8-60,427**Fecha: 28 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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/090844 A1

Descripción:

Páginas 31 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 3

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

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

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
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL C. DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 JUL 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

051005

440 ENE - 4 A 11: 44

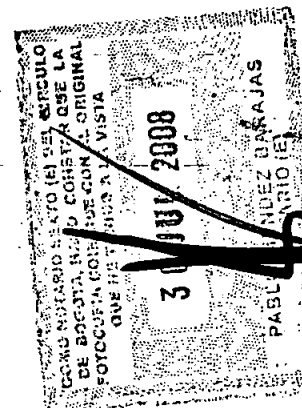
DOCUMENTO DE SERVICIO
LAS FUNCIONES INDICADAS

DEFE. DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

CUZ AIRPORT 11.11.50

TRADUCTORA E INTERPRETE

Resolución No. 50 y Ministerio



REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

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, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en

INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerald Huber

Firma

Ingelheim am Rhein 12.12.1995
30 JUL 2008

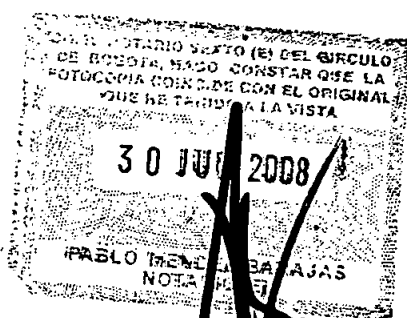
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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.

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

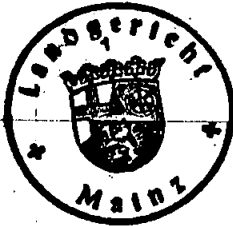
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..
 2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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

30 JUL 2008

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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 500,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881
DM 20,-
13. DEZ. 1995
Mainz, den



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

Amtsnotar

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

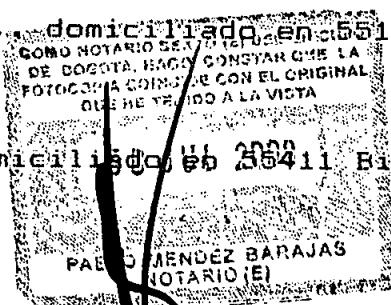
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim... domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



Iguualmente 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

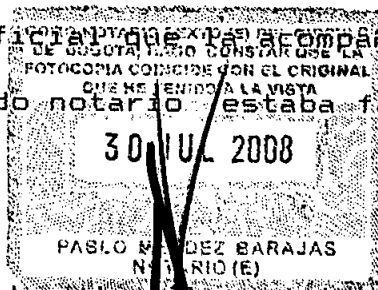
del notario de Ingelheim

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

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
RADUFORM INTERPRETE JURIDICAL
Resolución No. 599 Minutaria

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostD 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 antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
DE BOGOTÁ
FOTOCOPIA
30 JUL 2005
PABLO MORALES BARAJAS
NOTARIO (E)

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

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

09 ENE 1996

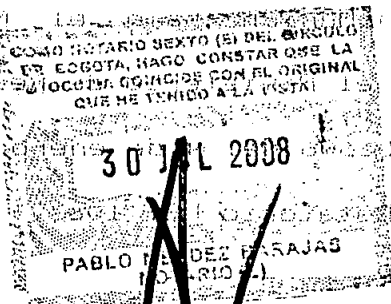
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA...
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TELEFAX: (57) (1) 21 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23) 7407375 CAVE UC

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

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

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

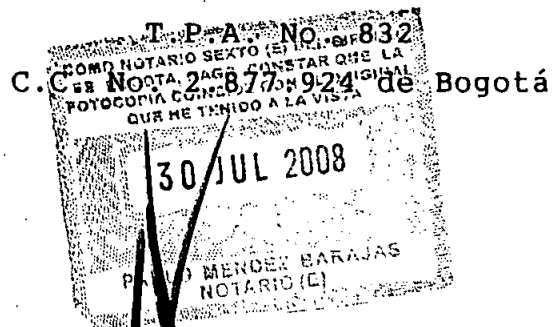
Poder conferido el: 12-12-95.

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

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER



Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M^r. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

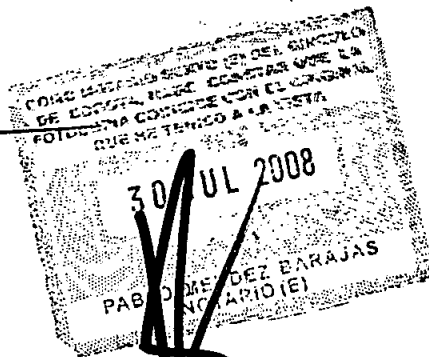
quien(es) exhibió(ron) la(s)

2877924
438019

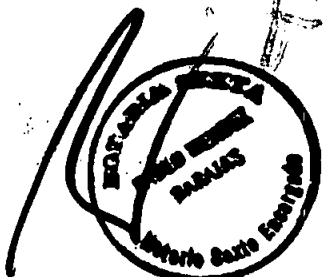
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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.

San Calo



Emilio Ferrer



CAVELIER

374

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Matthias GRAUERT
2. Guenter LINZ
3. Rolf SCHMID
4. Peter SIEGER

Domiciliado(s)

n

1. Osterbergstr. 10, 88400 Biberach, Alemania
2. Eschenweg 6, 88441 Mittlbiberach, Alemania
3. Talstrasse 37, 88487 Baltringen, Alemania
4. Klingenaecker 7, 88441 Mittlbiberach, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

Por(es) de la invención: *Formas Trihidrocloruro de un derivado de dihidropteridinona y procedimientos de preparación*

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

Domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Matthias Grauert

Matthias GRAUERT

Rolf Schmid

Rolf SCHMID

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Matthias GRAUERT
2. Guenter LINZ
3. Rolf SCHMID
4. Peter SIEGER

of

1. Osterbergstr. 10, 88400 Biberach, Germany
2. Eschenweg 6, 88441 Mittlbiberach, Germany
3. Talstrasse 37, 88487 Baltringen, Germany
4. Klingenaecker 7, 88441 Mittlbiberach, Germany

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

"TRIHYDROCHLORIDE FORMS OF A DIHYDROPTERIDINONE DERIVATIVE AND PROCESSES FOR PREPARATION"

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

Domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

Los _____ días del mes de _____

de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

.....



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Matthias Grauert,
geboren am 17.02.1959,
wohnhaft in 88400 Biberach, Osterbergstraße 10,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Günter Linz,
geboren am 17.08.1957,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Eschenweg 6,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
3. Herrn Rolf Schmid,
geboren am 10.08.1963,
wohnhaft in 88487 Mietingen, Ortsteil Baltringen, Talstraße 37,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
4. Herrn Dr. Peter Sieger,
geboren am 09.09.1963,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

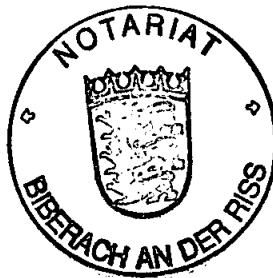
- ausgewiesen durch Reisepass -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 10.07.2008

Notar

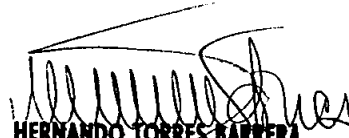
(Groß)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Anzahl	Betrag
§§ 45 I, 141 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
§137 Ziff.15 KostO	Auslagen		0	43,00 €
§152 II Ziff.1 KostO	Portoauslagen		0	2,90 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	95,90 €		18,22 €
Summe:				157,12 €
				=====

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Número	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§ 137 Numeral 15 KostO	Anticipos		0	43,00 €
§ 152 II, numeral 1 KostO	Aportes pagados por anticipado		0	2,90 €
	IVA 19,00% sobre	95,90 €		18,22 €
Total:				157,12 €

¹ Reglamento de gastos notariales


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

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificado

5. en Ravensburg
6. el 14 de julio de 2008.....
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910a-346/08.....
9. Sello/timbre
10. Firma



Horz

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogotá, D.C., 1 de agosto de 2008

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
7000 550-4 A 11:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

799784
Hernando Torres
BOGOTÁ, D.C. 1 DE AGOSTO DE 2008
RECEBIDA
DEL TEXTO
AS FUNDACIONES INDICADAS

HERNANDO TORRES BARREJA
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/090844 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 475/00 (2006.01) **A61K 31/19** (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/051139

(22) International Filing Date: 7 February 2007 (07.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06101414.8 8 February 2006 (08.02.2006) 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 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): **GRAUERT, Matthias** [DE/DE]; Osterbergstr. 10, 88400 Biberach (DE). **LINZ, Guenter** [DE/DE]; Eschenweg 6, 88441 Mittelbiberach (DE). **SCHMID, Rolf** [DE/DE]; Talstrasse 37, 88487 Baltringen (DE). **SIEGER, Peter** [DE/DE]; Klingenäcker 7, 88441 Mittelbiberach (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; 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

(48) Date of publication of this corrected version:
11 October 2007

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 41/2007 of 11 October 2007

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: TRIHYDROCHLORIDE FORMS OF A DIHYDROPTERIDINONE DERIVATIVE AND PROCESSES FOR PREPARATION

(57) Abstract: The present invention relates to a specific salt of a dihydropteridione derivative, namely the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-{4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl}cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide, to its crystallisation in the form of an hydrate with water, to a process for the manufacture thereof, and to the use thereof in a pharmaceutical composition.

WO 2007/090844 A1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/090844 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 475/00 (2006.01) **A61K 31/19** (2006.01)

37, 88487 Baltringen (DE). **SIEGER, Peter** [DE/DE];
Klingenäcker 7, 88441 Mittelbiberach (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/051139

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

(22) International Filing Date: 7 February 2007 (07.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06101414.8 8 February 2006 (08.02.2006) EP

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO only): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; 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).

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

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GRAUERT, Matthias** [DE/DE]; Osterbergstr. 10, 88400 Biberach (DE). **LINZ, Guenter** [DE/DE]; Eschenweg 6, 88441 Mittelbiberach (DE). **SCHMID, Rolf** [DE/DE]; Talstrasse

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: **TRIHYDROCHLORIDE FORMS OF A DIHYDROPTERIDINONE DERIVATIVE AND PROCESSES FOR PREPARATION**

(57) Abstract: The present invention relates to a specific salt of a dihydropteridone derivative, namely the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, to its crystallisation in the form of an hydrate with water, to a process for the manufacture thereof, and to the use thereof in a pharmaceutical composition.

WO 2007/090844 A1

TRIHYDROCHLORIDE FORMS OF A DIHYDROPTERIDINONE DERIVATIVE AND PROCESSES FOR PREPARATION

5

The present invention relates to a specific salt of a dihydropteridione derivative, namely the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide, to its anhydrous form, to its
10 crystallisation in the form of an hydrate with water, to a process for the manufacture thereof, and to the use thereof in a pharmaceutical composition.

BACKGROUND TO THE INVENTION

15

A number of dihydropteridione derivatives are already known in the prior art. Thus, for example, International Patent Applications WO 03/020722 and WO 2004/076454 disclose dihydropteridione derivatives, a process for their manufacture and their use in a pharmaceutical composition to treat diseases connected with the activity of specific
20 cell cycle kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide and a process for its manufacturing are specifically disclosed in
25 WO 2004/076454.

However, the above-mentioned patent applications do not disclose any specific salt form or crystal form of any of the compounds exemplified therein.

30 Although the pharmacologically valuable properties of the dihydropteridinone derivatives disclosed in the art and mentioned above constitute the basic prerequisite for effective use of the compounds as pharmaceutical compositions, an active substance must in any case satisfy additional requirements in order to be accepted for use as a drug. These parameters are largely connected with the physicochemical
35 nature of the active substance. Hence, there continues to be a need for novel salt and crystalline forms of active substances, which can be conveniently formulated for

administration to patients and which are pure and highly crystalline in order to fulfil exacting pharmaceutical requirements and specifications.

Preferably, such compounds will be readily formed and have favourable bulk characteristics. Examples of favourable bulk characteristics are drying times, filterability, solubility, intrinsic dissolution rate, stability in general and especially thermal stability, and hygroscopicity.

An absence of breakdown products in the pharmaceutical composition being used is also favourable, since if breakdown products are present in the pharmaceutical composition the content of active substance present in the pharmaceutical formulation might be lower than specified.

Another critical parameter to be controlled is the hygroscopicity, since 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. In addition, the uptake of moisture may reduce the content of pharmaceutically active substance during manufacture if the pharmaceutical substance is exposed to the environment without being protected from moisture in any way. Preferably, therefore, the hygroscopicity of a pharmaceutically active substance should be well characterised, and possibly also stabilized.

As the crystal modification of an active substance is important to the reproducible active substance content of a preparation, there is a need to clarify as far as possible any existing polymorphism of an active substance present in crystalline form. If there are different polymorphic modifications of an active substance care must be taken to ensure that the crystalline modification of the substance does not change in the pharmaceutical preparation later produced from it. Otherwise, this could have a harmful effect on the reproducible potency of the drug. Against this background, active substances characterised by only slight polymorphism are preferred.

Decreased levels of organic solvents in the crystal lattice are also favourable, due in part to potential solvent toxicity to the recipient as a function of the

solvent.

Another criterion which may be of exceptional importance under certain circumstances depending on the choice of formulation or the choice of manufacturing process is the solubility of the active substance. If for example pharmaceutical solutions are prepared (e.g. for infusions) it is essential that the active substance should be sufficiently soluble in physiologically acceptable solvents. For drugs which are to be taken orally, it is in general very important that the active substance should be sufficiently soluble and bioavailable.

Furthermore, the process for preparing such a compound also needs to be conveniently carried out on commercial scale.

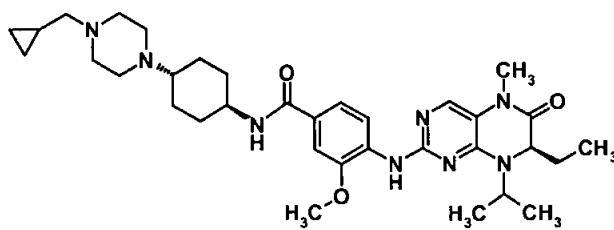
Hence, without being restrictive, examples of the parameters which needs to be controlled are the stability of the starting substance under various environmental conditions, the stability during production of the pharmaceutical formulation and the stability in the final compositions of the drug.

The pharmaceutically active substance used to prepare the pharmaceutical compositions should therefore have great stability which is ensured even under all kinds of environmental conditions.

The problem of the present invention is thus to provide a pharmaceutically active substance which is not only characterised by high pharmacological potency but also satisfies the above-mentioned physicochemical requirements as far as possible.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that the problem outlined above is solved by the trihydrochloride salt and by the crystalline trihydrochloride hydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxybenzamide, the structure of which is depicted below in the form of the free base as formula (I).



(I)

The trihydrochloride salt and the crystalline trihydrochloride hydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxybenzamide offer numerous advantages over the free base and the anhydrous form of this compound. Hence, over the anhydrous form, the crystalline trihydrochloride hydrate form presents for example an advantage of stability under ambient conditions.

Furthermore, when compared to the base salt, the trihydrochloride salt presents an advantage of solubility in water, where the trihydrochloride is much more soluble than the free base.

Lastly, when compared to other common salt form builders, the trihydrochloride salt form presents also advantages as far as the yield, purity and reproducibility of the synthesis of the salt form are concerned.

Thus, a first object of the present invention is the trihydrochloride salt form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxybenzamide.

A further object of the present invention is the trihydrochloride anhydrous form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxybenzamide.

A further object of the present invention are the crystalline trihydrochloride hydrate forms of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

5

A further object of the present invention is the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

10

A further object of the present invention is an improved process for the manufacturing of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

15

A further object of the present invention is a process for the manufacturing of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

20

A further object of the present invention is a pharmaceutical composition comprising the trihydrochloride salt, a crystalline trihydrochloride hydrate form or the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

25

A further object of the present invention is the use of the trihydrochloride salt, a crystalline trihydrochloride hydrate form or the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, in a method for treating diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, or for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

35

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows the X-ray powder diffractogram of the crystalline trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, recorded using a Bruker D8 Advanced-diffractometer fitted with a location-sensitive detector (OED) and a Cu anode as the x-ray source (CuK α radiation, λ = 1.54056 Å, 40 kV, 40 mA).

10

Figure 2 shows a light microscopy photograph of crystals of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

15

Figure 3 shows the thermoanalysis and determination of the melting point (DSC/TG) of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, recorded using a DSC and evaluated by the peak onset (heating rate: 10°C/min). The value given is determined using a DSC 821e made by Mettler Toledo.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As already mentioned hereinbefore, the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide is specifically disclosed in WO 2004/076454, as well as a process for its preparation. For details on a process to manufacture this compound, reference is thus made to this patent application.

30

For an alternative process to manufacture this compound, reference is made to the following process.

Abbreviations used.

35

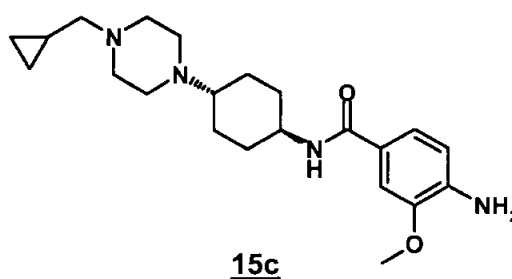
TLC Thin-Layer Chromatography
DSC Differential Scanning Calorimeter
TG ThermoGravimetry

- 5 The starting materials trans-4-aminocyclohexanol **10**, 3-methoxy-4-nitrobenzoic acid **2**, N-(cyclopropylmethyl)piperazine **12c**, and 4-acetamido-cyclohexanone **18** are known compounds which are commercially available.

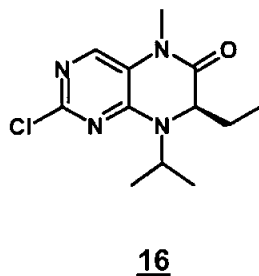
This process is a convergent process, which includes the steps of:

10

- (i) synthesis of a compound of formula **15c**



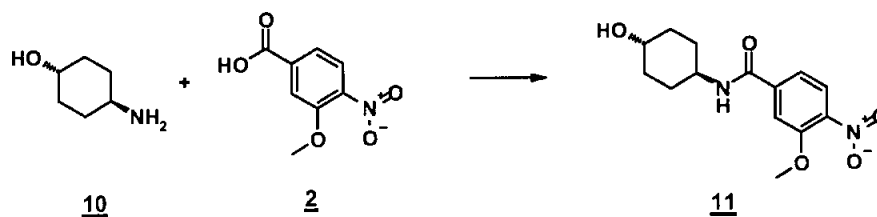
- 15 (ii) synthesis of a compound of formula **16**



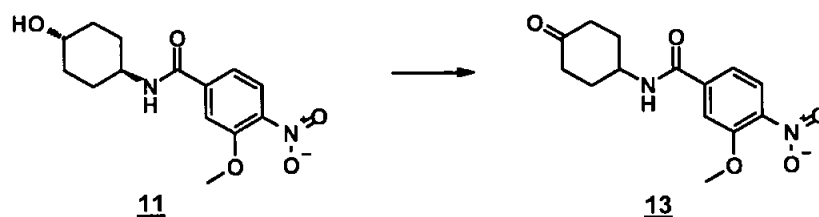
and (iii) reacting the compound of formula **15c** with the compound of formula **16**.

- 20 In the foregoing, the synthesis of a compound of formula **15c** and the synthesis of a compound of formula **16** are described.

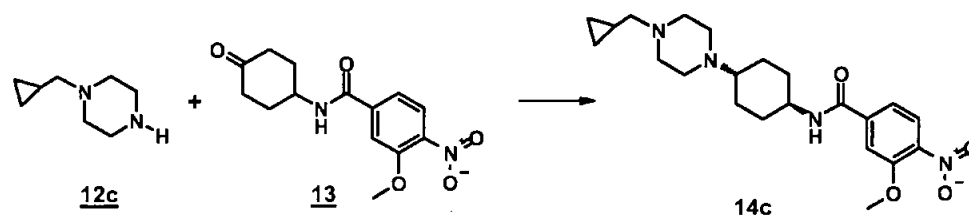
- (i) Synthesis of a compound of formula **15c**



- 260g (1.32 mol) 3-methoxy-4-nitrobenzoic acid **2** are placed in 1.5 L toluene. 300 mL
5 toluene are distilled off. 5 mL dimethylformamide are added to the residue and 123 mL
(1.7 mol) thionyl chloride are added dropwise thereto. The reaction solution is refluxed
for 2 hours. The solvent is concentrated by evaporation using the rotary evaporator
under reduced pressure. The residue is dissolved in 500 mL tetrahydrofuran and added
dropwise to a suspension of 202g (1.33 mol) trans-4-aminocyclohexanol **10** in 1.5 L
10 tetrahydrofuran and 1.38 L of a 30% potassium carbonate solution, so that the
temperature is maintained between 5° and 13°C. The mixture is stirred for 1 hour at
20°C and 5 L demineralised water are added. The precipitate is suction filtered and
washed with demineralised water. The solid is dried at 70°C in the circulating air dryer.
380g (98% of theory) product **11** are obtained.
15 TLC (methylene chloride/ethanol = 9:1) $R_f = 0.47$



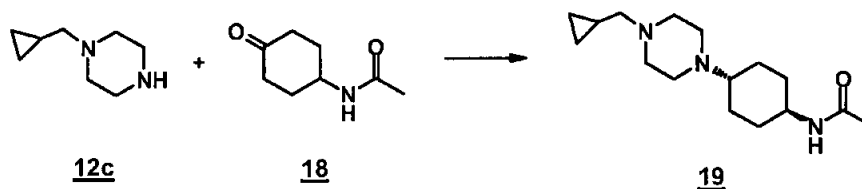
- 1 g of finely powdered ruthenium(III)-chloride hydrate are added to 185g (0.63 mol) **11**
20 and 234g N-methylmorpholine-N-oxide in 1.8 L acetonitrile and the mixture is refluxed
for 1 hour. Under reduced pressure 1.6 L acetonitrile are evaporated off. 1.5 L
demineralised water are added to the residue and the suspension is cooled to 5°C. The
precipitate is suction filtered and washed with plenty of demineralised water. The solid
is dried at 70°C in the circulating air dryer. 168g (91% of theory) product **13** are
25 obtained.
TLC (methylene chloride/ethanol = 9:1) $R_f = 0.64$



112g (383 mmol) of product **13**, 108g (770 mmol) N-(cyclopropylmethyl)piperazine **12c** and 4.5 mL methanesulphonic acid in toluene are refluxed for 3 hours using the water separator (approx. 76 mL water are separated off). Under reduced pressure 900 mL toluene are evaporated off and the residue is suspended in 1.2 L ethanol. 15g sodium borohydride are added batchwise to this suspension at a temperature of 15° to 25°C within one hour. The mixture is stirred for 3 hours at 20°C and another 4g sodium borohydride are added. The mixture is stirred for 16 hours at 20°C. Under reduced pressure 650 mL ethanol are evaporated off. 2 L demineralised water and 300 mL cyclohexane are added. The mixture is cooled to 5°C and the suspension is suction filtered. The residue is dissolved in 1 normal hydrochloric acid. 5g activated charcoal are added and the mixture is suction filtered. 400 mL tert.-butylmethylether are added to the filtrate and it is made alkaline with ammonia solution. It is cooled to 4°C, the precipitate is suction filtered and washed with demineralised water. The residue is refluxed in 400 mL tert.-butylmethylether. It is cooled, the solid is suction filtered and washed with tert.-butylmethylether. After drying in the circulating air dryer at 60°C 73g (46% of theory) product **14c** is obtained.

TLC (methylene chloride/ethanol = 9:1) R_f = 0.2

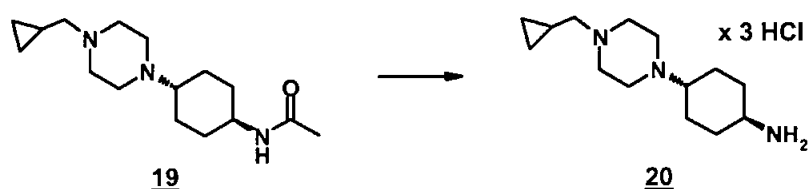
The compound **14c** may alternatively also be prepared by the following method.



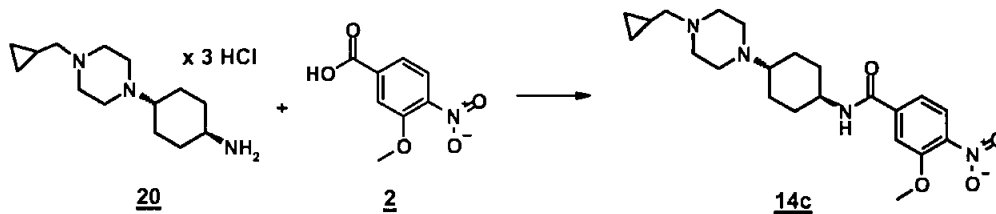
22g (142 mmol) 4-acetamido-cyclohexanone **18**, 39.7g (283 mmol) N-cyclopropylmethylpiperazine **12c** and 0.71 mL methanesulphonic acid in 175 mL toluene are refluxed using the water separator until no more water is precipitated. The mixture is left to cool and at 50°C 175 mL ethanol are added and the resulting mixture

is cooled to 20°C. 5.37g (142 mmol) sodium borohydride are added batchwise with thorough stirring and the mixture is stirred for 16 hours at 20°C. 200 mL of 4 normal hydrochloric acid are added dropwise to the reaction mixture. Under reduced pressure 200 mL solvent are evaporated off. 100 mL saturated potassium carbonate solution and 200 mL methylisobutylketone are added to the residue. The two-phase mixture is cooled to 5°C with thorough stirring. The product is suction filtered and dissolved at reflux temperature in 90 mL methylisobutylketone. After the addition of activated charcoal it is filtered hot. The mixture is left to cool and the precipitate is removed by suction filtration. After drying, 16.2g (41% of theory) of *trans* compound **19** are obtained.

TLC (methylene chloride/ethanol/ammonia = 9:1:0.1) R_f = 0.39

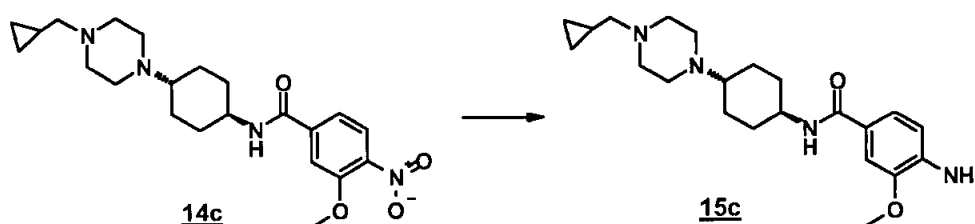


A solution of 44g (157 mmol) of product **19** in 500 mL 24% hydrochloric acid is refluxed for 6 hours. The solvent is concentrated by evaporation under reduced pressure and the residue is crystallised from 700 mL isopropanol. The precipitate is suction filtered, washed with tert.-butylmethylether and dried at 60°C in the vacuum drying cupboard. 54.7g product **20** are obtained as the trihydrochloride (contains 5% water).



33g (90.4 mmol) 3-methoxy-4-nitrobenzoic acid **2** are suspended in 80 mL toluene. 0.5 mL dimethylformamide and 16g (134 mmol) thionyl chloride are added. The mixture is refluxed for 1 hour. The solution is concentrated by evaporation under reduced pressure and the crude acid chloride is dissolved in 50 mL tetrahydrofurane. The solution is added dropwise to a suspension of 18.7g (94.9 mmol, 95%) of **20**

trihydrochloride and 49g (397 mmol) of diisopropylethylamine in 150 mL tetrahydrofuran while being cooled in the ice bath. TLC is used to check that the reaction is complete. After the reaction has ended water is added to the suspension and the pH is adjusted to 10 by the addition of sodium hydroxide solution. The organic phase is separated off and washed with saturated saline solution. The combined aqueous phases are extracted once with tetrahydrofuran. The combined organic phases are concentrated by evaporation under reduced pressure. The residue is refluxed in 300 mL tert.-butylmethylether. The mixture is left to cool to 20°C and the precipitate is suction filtered. After drying in the vacuum drying cupboard at 45°C, 31.3g (83% of theory) of product **14c** is obtained.



A solution of 72.5g (174 mmol) of product **14c** in 700 mL methanol and 145 mL dimethylformamide is hydrogenated in the presence of 10g Raney nickel at a temperature of 20°C and a hydrogen pressure of 50psi. The catalyst is filtered off and the methanol is evaporated under reduced pressure. 500 mL demineralised water are added to the residue and the suspension is cooled to 5°C. The precipitate is suction filtered and washed with demineralised water. After drying in the circulating air dryer at 60°C, 60.5g (90% of theory) of product **15c** is obtained.

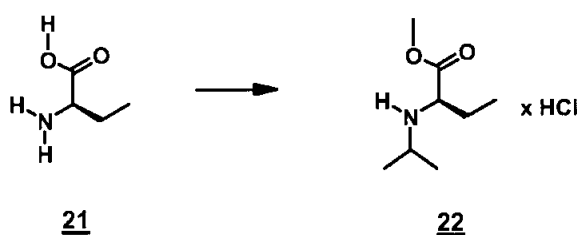
TLC (methylene chloride/ethanol/ammonia = 9:1:0.1) R_f = 0.58

(ii) Synthesis of a compound of formula **16**

The synthesis of the 2-chloro-7-ethyl-7,8-dihydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-(7*R*)-6(5*H*)-pteridinone **16** is described in general in WO 2004/076454, to which reference is made.

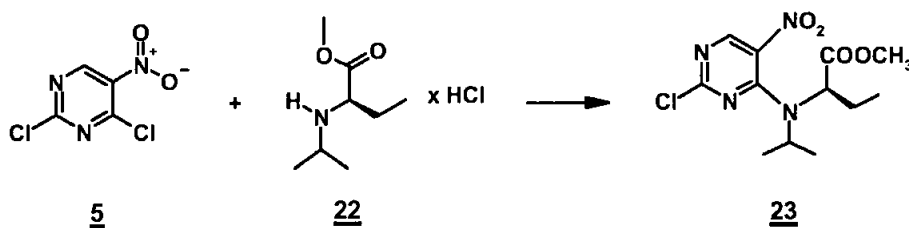
The present invention provides an alternative route of synthesis of the 2-chloro-7-ethyl-7,8-dihydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-(7*R*)-6(5*H*)-pteridinone **16**, which is described in the following.

- 5 The following starting materials are known and commercially available: (R)-2-amino-butyric acid **21** and 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine **5**.



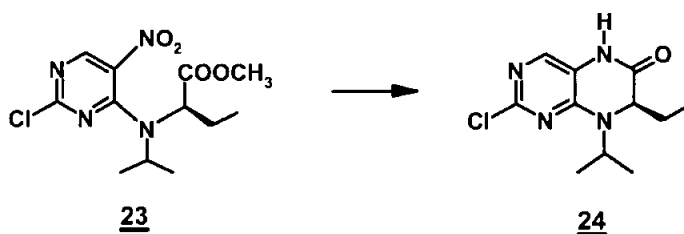
- 10 A suspension of 25 g (242 mmol) (R)-2-amino-butyric acid **21** and 32 mL (290 mmol) trimethylorthoformate in 150 mL methanol is heated to 50 °C. At this temperature 26.5 mL (364 mmol) of thionylchloride are added in 30 minutes. Under evolution of gas the temperature increases to 60 °C. The reaction mixture is refluxed for 3 hours. 125 mL methanol are distilled off and 100 mL toluene are added. 75 mL of solvent are
- 15 removed by distillation. A suspension of 77 g (364 mmol) sodium triacetoxymethylborohydride in 175 mL toluene is added to the reaction mixture at 60 °C. 22 mL acetone are added at 40 °C. The reaction mixture is stirred for 16 hours at room temperature. Under cooling 73 mL ammonia (25%) is added. After addition of 50 mL of demineralised water the mixture is heated to 50°C. The organic phase is separated and washed with
- 20 demineralised water. 24 mL of a 10 molar solution of hydrogenchloride in ethanol is added. 125 mL of solvent are removed by distillation. 175 mL tetrahydrofurane is added and the suspension is cooled to 2 °C. The suspension is suction filtered and washed with cold tetrahydrofurane. After drying in a vacuum drying oven at 50°C, 42.9 g (90% of theory) of product **22** as hydrochloride is obtained.

25

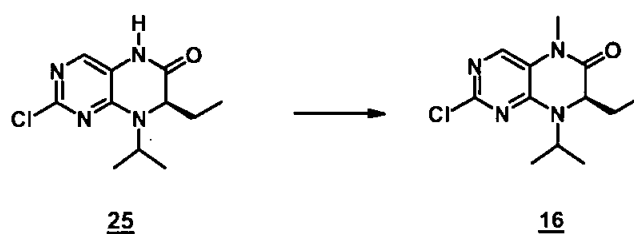


9.3 mL of a 50% aqueous sodium hydroxide solution is added to a stirred mixture of 33.3 g (170 mmol) **22** hydrochloride in 60 mL cyclohexane and 60 mL demineralised water. The aqueous phase is separated and the organic phase is added dropwise to a refluxed suspension of 30 g (155 mmol) **5** and 52 g (619 mmol) sodium hydrogencarbonate in 230 mL cyclohexane. The suspension is refluxed for 5 hours using a water separator to remove the formed water. 75 mL of solvent is distilled off. At 75 °C the suspension is suction filtered to remove the salts. The solvent is distilled of. The residue is dissolved in 240 mL 2-propanol and 90 mL of solvent is distilled of again. The solution is cooled slowly to 2 °C. The suspension is suction filtered and washed with cold 2-propanol. After drying in a vacuum drying oven at 50°C, 38.9 g (79% of theory) of product **23** is obtained

Lipophilic solvents such as e.g. cyclohexane, methylcyclohexane, toluene and the mixtures thereof are particularly suitable for achieving high regioselectivity in the nucleophilic substitution reaction with compound **5**.

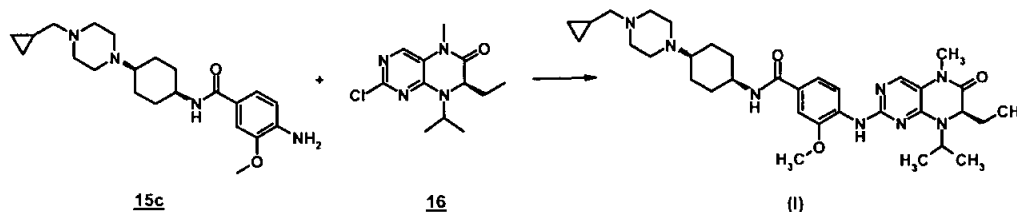


50 g **23** in 375 mL of tetrahydrofuran is hydrogenated in the presence of 5 g Platinum on Carbon (5%) at a hydrogen pressure of 3 bar and at 35 °C until no further hydrogen consumed. 2.5 g vanadyl acetylacetonate are added and the hydrogenation is continued. The suspension is filtered to remove the catalysts. The solvent is removed under reduced pressure. 150 mL 2-propanol are added to the residue and heated to reflux. 300 ml of demineralised water are added. The suspension is cooled slowly to 2 °C. The suspension is suction filtered and washed with a cold mixture of 2-propanol and demineralised water. After drying in a vacuum drying oven at 50°C, 36 g (90% of theory) of product **24** is obtained



A suspension of 7 g (27.5 mmol) of product **25** and 5.7 g (41 mmol) potassium carbonate in 30 mL dimethylcarbonate is heated to 130°C in an autoclave for 5 hours. The mixture is left to cool and 25 mL demineralised water and 15 mL ethyl acetate are added with stirring. The organic phase is distilled off under reduced pressure. A mixture of 25 mL ethanol and 45 mL demineralised water is added to the residue and heated to 60°C. The solution is left to cool to room temperature. The precipitate is suction filtered and washed with a mixture of demineralised water and ethanol (2:1). The product is dried at 50°C in the vacuum drying cupboard. 6 g (82% of theory) of product **16** are obtained.

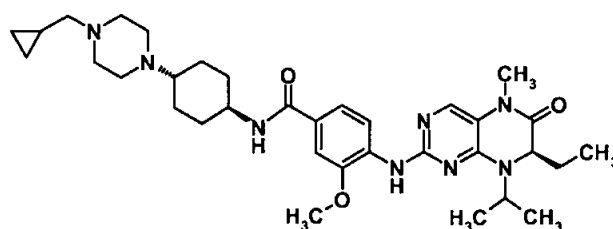
(iii) Reaction of a compound of formula **15c** with a compound of formula **16**



A solution of 23g (59.5 mmol) of compound **15c**, 16.8g (62.5 mmol) 2-chloro-7-ethyl-7,8-dihydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-(7*R*)-6(5*H*)-pteridinone **16** and 28.3g (149 mmol) para-toluenesulphonic acid hydrate in 350 mL 2-methyl-4-pentanol is refluxed for 22 hours using the water separator. After the addition of 1g of compound **16** the mixture is refluxed for a further 2 hours. 300 mL solvent are distilled off and the viscous oil is allowed to cool to 60°C. 300 mL methylene chloride and 300 mL demineralised water are added and the pH is raised by adding approx. 20 mL of 10 normal sodium hydroxide solution to pH = 9. The organic phase is washed twice with demineralised water and dried over sodium sulphate. The solvent is evaporated off under reduced pressure and the residue is dissolved at 65°C in 200 mL ethyl acetate. The mixture is left to cool slowly to 20°C, the precipitate is suction filtered and washed with cold ethyl

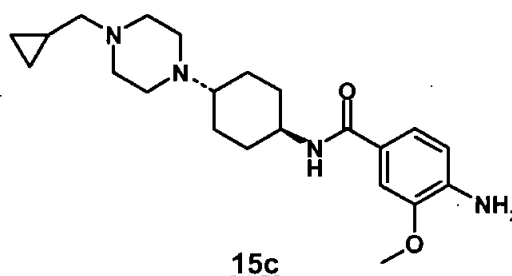
acetate. After drying at 60°C in the vacuum drying cupboard 24.4g (66% of theory) of product (**I**) is obtained (m.p. = 182°C, DSC: 10 K/min, additional endothermic effects in the DSC diagram before melting).

- 5 Thus, it is an object of the present invention to provide a process for the manufacture of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (**I**)



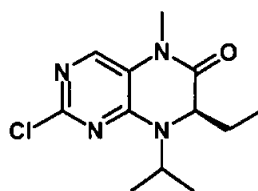
(**I**)

characterised in that a compound of formula **15c**



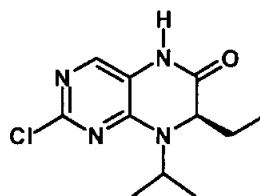
15c

is reacted with a compound of formula **16**,



16

wherein the compound of formula 16 is prepared by methylation of a compound of formula 8

8

5

in the presence of dimethylcarbonate.

The present invention further provides a process for the manufacture of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), said process comprising the steps of contacting, under elevated temperature or at room temperature, N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide dissolved in a suitable solvent or in a mixture of solvents, with hydrochloric acid or hydrogen chloride gas dissolved in an organic solvent, optionally in the presence of para-toluenesulfonic acid, and collecting the precipitate formed. Suitable solvents to dissolve N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide for performing the salt formation are alcohols like methanol, ethanol, 1- or 2-propanol, isomeric alcohols of butanol, isomeric alcohols of pentanol, isomeric alcohols of hexanol, like 2-methyl-4-pentanol, ketones like acetone, dialkylethers like tetrahydrofurane, acetic acid esters like ethyl acetate, organic acids like acetic acid, amides like N-methylpyrrolidinone and nitriles like acetonitrile.

25

An alternative manufacturing process is illustrated by the following experiment, in which the trihydrochloride salt is obtained by addition of concentrated hydrochloric acid to the reaction medium after completion of the acid mediated nucleophilic aromatic substitution reaction of the compound 15c with the compound 16. The following

example is illustrative of the present invention and therefore is not to be regarded as a limitation to its scope.

5 A suspension of 143 g (0.37 mol) **15c** and 110 g (0.41 mol) **16** in 2 L 2-methyl-4-pentanol is heated up to 60 °C. 176 g (0.93 mol) para-toluenesulfonic acid monohydrate are added and the mixture is heated to reflux for 24 hours using a water separator. The solution is cooled to 100 °C. 183 g concentrated hydrochloric acid are added. At 60 °C 1.5 L acetone are added. The suspension is stirred for 16 hours at room temperature. The precipitate is suction filtered
10 and washed with acetone. The product is dried at 60°C in the vacuum drying cupboard. 267 g (92% of theory) of compound (I) as trihydrochloride are obtained.

A further object of the present invention is the following step of purification of the
15 trihydrochloride salt via crystallization, wherein:

the compound (I) as trihydrochloride is suspended in a suitable organic solvent, such as ethanol;

20 the reaction medium is heated to reflux;

water is added;

25 after cooling the precipitate is collected, washed with a suitable solvent, such as ethanol, and dried.

The following example of purification via crystallization is illustrative of the present invention and therefore is not to be regarded as a limitation to its scope.

30 Example of purification of the trihydrochloride salt of the compound of formula (I) via crystallization.

A suspension of 15.5 g of compound (I) as trihydrochloride in 160 mL dry ethanol is heated to reflux. 5.5 mL of demineralised water are added. The
35 solution is left to cool slowly to 20°C and stirred 16 hours at 20 °C. The

precipitate is suction filtered and washed with ethanol. After drying at 50°C in the vacuum drying cupboard 13.3 g (86% of theory) of compound (I) as trihydrochloride is obtained.

- 5 A further object of the present invention is a process for the manufacture of an hydrated crystal form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), said process comprising the steps of:

10

dissolving the compound (I) as base in a suitable organic solvent, such as ethanol, at room temperature or elevated temperature;

adding hydrochloric acid to the reaction medium;

15

cooling the reaction medium;

collecting the precipitate, washing the precipitate with e.g. ethanol, and drying.

- 20 The following example of manufacture of an hydrated crystal form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) is illustrative of the present invention and therefore is not to be regarded as a limitation to its scope.

25

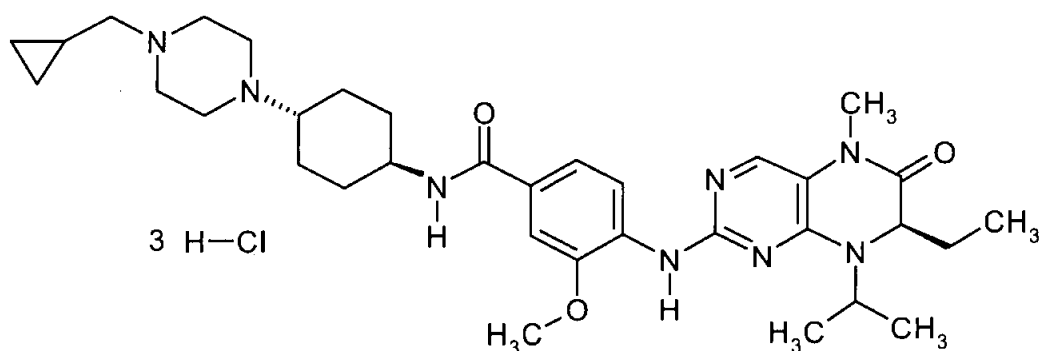
Example of manufacture of an hydrated crystal form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I).

30

1.1 g of concentrated hydrochloric acid are added to a solution of 2 g of the free base of (I) in 30 mL ethanol. After stirring for 2 hours at 20 °C the suspension is cooled to 2 °C. The precipitate is suction filtered and washed with ethanol. After drying in the vacuum drying cupboard 2.15 g (91% of theory) of product (I) as trihydrochloride are
35 obtained.

38

The trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), is represented by the following Formula.



10

C₃₄H₅₀N₈O₃ x 3 HCl

MW = 728.21

The present invention also provides a process for the manufacture of an anhydrous form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), wherein a preparation of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) is dried at a temperature above 130°C and maintained under dry atmosphere.

The following solubility and solid state characteristics of an hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), are relevant to the present invention.

Solubility properties of an hydrated form of the trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide.

5

Solubility in aqueous media

Table I shows the values of solubility of an hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in different aqueous media.

10

Table I

15

Medium	Solubility [mg/ml]	pH of the saturated solution
water	> 10	3.7
0.1 N HCl	> 10	1.3
0.01 N HCl	> 10	n.d.
0.1 mol/l citric acid	> 10	n.d.
0.1 mol/l tartaric acid	> 10	n.d.
0.01 mol/l methanesulfonic acid	> 10	n.d.
Mcllvaine buffer pH 2.2	>10	2.3
Mcllvaine buffer pH 3.0	6.2	3,0
Mcllvaine buffer pH 4.0	7.2	3.9
Mcllvaine buffer pH 5.0	7.2	4.7
Mcllvaine buffer pH 6.0	7.1	5.7
Mcllvaine buffer pH 7.4	7.8	7.1
0.1 mol/l meglumine	0.017	pH 8.9
0.01 N NaOH	> 10	pH 7.4

n.d. = not determined

From the above results, it can be concluded that this hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) has a pH dependent solubility profile in aqueous media with high solubility in acidic and neutral media and strongly reduced solubility in basic media due to the lower solubility of the free base.

Solubility in organic media

10

This hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) is highly soluble (> 10 mg/ml) in propylenglycol, glycofurol, Cremophor RH40 (30 % aqueous solution), Poloxamer 188 (20 % aqueous solution), Solutol HS 15 (20 % aqueous solution) as well as HP-β-cyclodextrin (20 % -, 10 % -, 5 % - aqueous solutions).

20

Solid state properties of an hydrated form of the trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide.

Appearance

25

In the solid state, this hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) appears as a white to off-white microcrystalline powder.

30

Crystallinity and polymorphism

This hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-

41

methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) is highly crystalline. The X-ray powder diffraction diagram is shown in Figure 1.

The X-ray powder reflection and intensities (standardised) are shown in the following
5 Table II.

Table II

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensity I/I _o [%]
4.13	21.38	24
7.88	11.21	89
8.25	10.71	34
8.66	10.21	28
9.81	9.01	100
11.45	7.73	54
12.38	7.14	59
13.12	6.74	37
13.50	6.55	52
14.53	6.09	39
15.26	5.80	32
15.40	5.75	32
15.51	5.71	37
16.52	5.36	43
16.71	5.30	28
17.35	5.11	10
18.04	4.91	43
18.19	4.87	42
18.65	4.75	32

42

19.10	4.64	19
19.56	4.53	79
19.64	4.52	82
20.40	4.35	24
20.69	4.29	14
21.15	4.20	28
21.49	4.13	52
22.07	4.02	7
22.42	3.96	16
22.86	3.89	40
23.33	3.81	16
23.81	3.73	51
24.08	3.69	16
24.25	3.67	22
24.57	3.62	38
25.24	3.53	22
25.40	3.50	24
25.78	3.45	13
26.08	3.41	48
26.45	3.37	32
26.70	3.34	22
27.12	3.29	31
27.45	3.25	28
27.68	3.22	13
28.13	3.17	6
29.24	3.05	28
29.56	3.02	22
29.94	2.98	14

30.12	2.96	22
30.39	2.94	9
31.04	2.88	32
31.29	2.86	15
31.64	2.83	6
32.16	2.78	8
32.69	2.74	8
32.92	2.72	21

In Table II above the value " $2\Theta [^\circ]$ " denotes the angle of diffraction in degrees and the value " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " denotes the specified distances in $\text{\AA}$ between the lattice planes.

5 According to the findings shown in Table II the present invention further relates to the crystalline trihydrochloride trihydrate salt form of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide, characterised in that in the x-ray
10 powder diagram it has, inter alia, the characteristic values $d = 3.73 \text{ \AA}$, $4.13 \text{ \AA}$, $4.52 \text{ \AA}$, $4.53 \text{ \AA}$, $6.55 \text{ \AA}$, $7.14 \text{ \AA}$, $7.73 \text{ \AA}$, $9.01 \text{ \AA}$ and $11.21 \text{ \AA}$ (most prominent peaks in the diagram).

The material crystallizes in rod like crystals, as shown in enclosed Figure 2.

15 Under standard conditions the crystalline trihydrochloride salt form of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridinyl]amino]-3-methoxy-benzamide according to the invention is present in the form of an hydrate and is obtainable after drying with a
20 changing stoichiometry (1-3 water equivalents). The hydrate with a stoichiometry close to a trihydrate seems to be the stable hydrated form under ambient conditions and can be obtained after conditioning of the dried material. The crystal water is tightly bound. Lowering the humidity down to 10 % r.h. does not result in a significant weight loss.

Thus, the present invention further relates to the crystalline trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide, characterised in that it is in a trihydrate form.

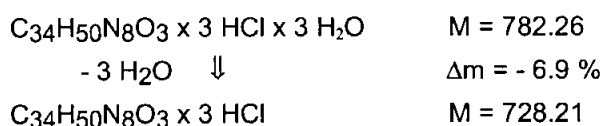
5

The thermoanalysis of the crystalline form of the crystalline trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide according to the invention shows a $T_{fus} = 245 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (DSC: $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ heating rate),

10 under decomposition, and a broad endothermic effect between $60 - 140 \text{ }^{\circ}\text{C}$, corresponding with the release of water. The DSC/TG diagram is shown in Figure 3. A closer look to the TG-trace shows a weight loss of approx. $7.5 \pm 0.5 \text{ wt. } - \%$ between 60 and 140°C . This weight loss can be attributed to the release of occluded crystal water.

15 Correlating the observed weight loss with the molecular weight of the trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide reveals a stoichiometry of the respective hydrated form close to a trihydrate.

20



25 At about $260 \text{ }^{\circ}\text{C}$ another strong endothermic peak can be observed in the DSC-diagram, indicating melting of the dehydrated form. The onset of this melting event is at about $245 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Melting occurs, however, under decomposition, indicated by the accompanied weight loss upon melting. When performing a TG-IR coupling experiment, it can be shown that hydrochloric acid is released upon decomposition.

30 The respective anhydrous form, obtained by heating a sample up to $140 \text{ }^{\circ}\text{C}$ is not stable.

Thus, the present invention further relates to the crystalline trihydrochloride salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide,

35

characterised by a melting point of $T_{m.p.} = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (determined by DSC; evaluation using peak-maximum; heating rate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

Solid state stability

5

When testing the stability of the crystalline trihydrochloride hydrated salt form of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide under harsh stress conditions (24 hours at 105°C , 72 hours at 70°C and $> 90\%$ rel. humid., or 24 hours in a Xenotester ($\lambda = 300 - 800 \text{ nm}$, $250 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$)), the results show that the trihydrochloride hydrated salt of N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide is very stable in the solid state. No significant decomposition or impurities ($\Sigma < 2.4\%$) can be observed under the applied stress conditions.

15

From the above data, it can be concluded that the hydrated form of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) is characterized by its high solubility in acidic and neutral media and its high crystallinity. The crystalline polymorph form is characterized as a trihydrate. The crystalline form is very stable under harsh stress conditions and is readily soluble in physiologically acceptable solvents. Physiologically acceptable solvents are known to the person skilled in the art and comprise, without limitation, for example isotonic salt or sugar containing solutions such as a 0.9% NaCl solution, a 5% glucose or mannitol solution, or a Ringer/lactate solution.

20

25

The present invention also relates to the metabolites of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I), to prodrugs of this compound or of these metabolites obtained via, for example, chemical or non-chemical derivatization of the entire molecule or of one or more chemical groups on the molecule, to conjugates of this compound or of these metabolites with a natural or artificial polymer (for example an oligopeptide, a protein or a chemical polymer), and to the use thereof in a pharmaceutical composition.

30

35

"Metabolites" are intended to include compounds which are generated from the active parent drug according to formula (I) or other formulas or compounds of the present invention *in vivo* when such parent drug is administered to a mammalian subject.

- 5 Metabolites provide the same pharmacological effect and include compounds of the present invention wherein for example an alkyl-amino group is replaced by an unsubstituted amino group or the corresponding N-oxide, an ester group is replaced by the corresponding carboxylate, or a methyl group has been transformed into a hydroxymethyl or a carboxyl group.

10

"Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers which release the active parent drug according to formula (I) or other formulas or compounds of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the present invention, for example the compound of

- 15 formula (I), are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound.

"Conjugates" are intended to include any covalently bonded natural or artificial polymer (for example an oligopeptide, a protein or a chemical polymer) which release the active parent drug according to formula (I) or other formulas or compounds of the present invention *in vivo* when such conjugate is administered to a mammalian subject.

- 20 Conjugates of a compound of the present invention, for example formula (I), are prepared by attaching functional groups present in the compound to an oligopeptide, a protein or a polymer in such a way that the modifications are cleaved *in vivo* by a biomolecule, which usually is found in the vicinity of the target, to the parent compound.

- Like the dihydropteridinone derivatives mentioned in WO 2004/076454, the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide also has, in particular, an inhibiting effect on specific cell cycle kinases. Thus, this compound may be used for example to treat diseases connected with the activity of specific cell cycle kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and especially for treating diseases connected with the activity of the polo-like kinase PLK-1. Such diseases include, for example: viral infections (e.g. HIV and
- 30
- 35

- Kaposi's sarcoma); inflammatory and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphoma and solid tumours; skin diseases (e.g. psoriasis); bone diseases; cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy).
- 5 This compound is also suitable for protecting proliferating cells (e.g. hair, intestinal, blood and progenitor cells) from damage to their DNA caused by radiation, UV treatment and/or cytostatic treatment (Davis et al., 2001). It may be used for the prevention, short-term or long-term treatment of the abovementioned diseases, also in combination with other active substances used for the same indications, e.g.
- 10 cytostatics.

Furthermore, the compounds in accordance with the present invention may be used on their own or in conjunction with other pharmacologically active substances.

- 15 Suitable preparations for the pharmaceutical compositions in accordance with the present invention include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The proportion of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.01 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the
- 20 composition as a whole, i.e. in amounts which are sufficient to achieve the dosage necessary to achieve a therapeutic effect. If necessary the doses specified may be given several times a day.

- Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with
- 25 known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as maize starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

- 30 Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the
- 35 tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

48

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange
5 extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition
10 of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

15

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

20 Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils
25 (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium
30 stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral route, by injection or transdermally. For oral administration the tablets may of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium
35 carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for

the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

- 5 For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

10 However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum
15 dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

The following examples of formulations illustrate the present invention without
20 restricting its scope.

A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance	100 mg
25	lactose	140 mg
	maize starch	240 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	magnesium stearate	5 mg
30		500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the maize starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the
35 remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance	80 mg
5	lactose	55 mg
	maize starch	190 mg
	microcrystalline cellulose	35 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	sodium-carboxymethyl starch	23 mg
10	magnesium stearate	2 mg
		400 mg

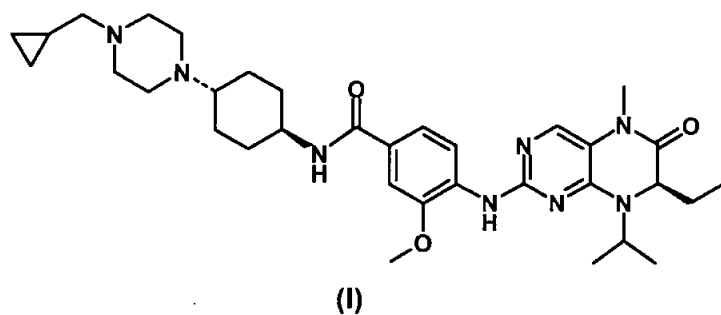
15 The finely ground active substance, some of the maize starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining maize starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

20	C)	<u>Ampoule solution</u>
	active substance	50 mg
	sodium chloride	900 mg
	sodium hydroxide	up to pH 4.0
25	water for inj.	q.s.p. 100 ml

The active substance is dissolved in water at its own pH and sodium chloride is added to make the solution isotonic. The pH is then adjusted to 4.0 by addition of sodium hydroxide 1N. The resulting solution is filtered to remove pyrogens and the filtrate is
30 transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and heat-sealed. The ampoules may contain 5 mg, 25 mg or 50 mg of active substance.

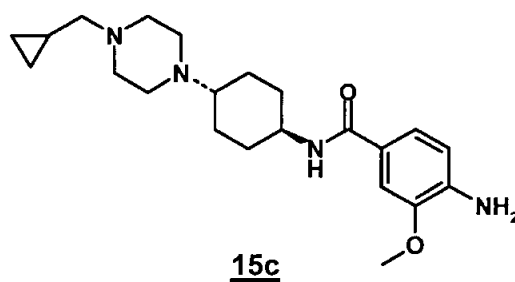
CLAIMS

1. Process for the manufacture of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I)

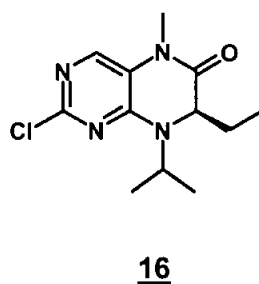


10

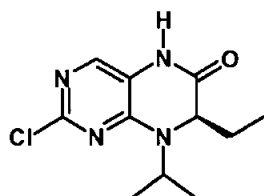
characterised in that a compound of formula 15c



- 15 is reacted with a compound of formula 16,



wherein the compound of formula 16 is prepared by methylation of a compound of formula 8

8

in the presence of dimethylcarbonate.

5

2. Trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1.

10

3. Crystalline trihydrochloride hydrated forms of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1.

15

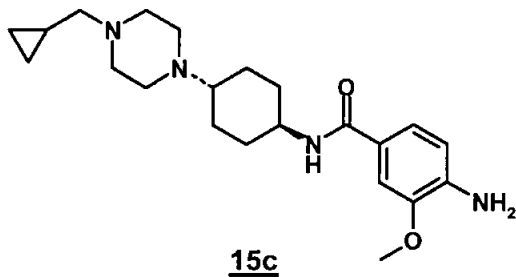
4. Crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1.

20

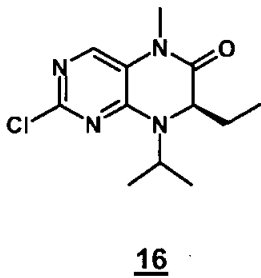
5. Process for the manufacture of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1, said process comprising the steps of contacting N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-

25 benzamide dissolved in a suitable solvent or solvent mixtures, with hydrochloric acid or hydrogen chloride gas dissolved in an organic solvent, and collecting the precipitate formed.

6. Process for the manufacture of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1, said process comprising the step of addition
5 of hydrochloric acid to the reaction medium used for the reaction of the compound **15c**



with the compound **16**



7. Process in accordance with claim 5 or 6, comprising an additional step of
10 purification via crystallization of the trihydrochloride salt of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1, comprising the steps of:

- 15 suspending the compound of formula (I) as trihydrochloride in a suitable organic solvent;
- heating the reaction medium to reflux;
- 20 adding water to the reaction medium;
- collecting the precipitate, washing it and drying it.

8. Process for the manufacture of an hydrated crystal form of the trihydrochloride of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1, said process comprising
- 5 the steps of:

dissolving the compound (I) as base in a suitable organic solvent at room temperature or elevated temperature

- 10 adding hydrochloric acid to the reaction medium;

cooling the reaction medium;

collecting the precipitate, washing the precipitate, and drying the precipitate.

15

9. Process in accordance with claim 8, wherein the hydrated crystal form is the trihydrate.

10. Pharmaceutical composition containing the trihydrochloride salt, a crystalline trihydrochloride hydrated form or the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.
- 20

25

11. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 6, characterised in that the trihydrochloride salt, a crystalline trihydrochloride hydrated form or the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.
- 30

12. Use of the trihydrochloride salt, a crystalline trihydrochloride hydrated form or the crystalline trihydrochloride trihydrate form of the compound N-[trans-4-[4-
- 35

55

- 36 -

(cyclopropylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl]-4-[[[(7R)-7-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-2-pteridiny]amino]-3-methoxy-benzamide of formula (I) in accordance with claim 1 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating excessive or abnormal cell proliferation.

FIGURE 1

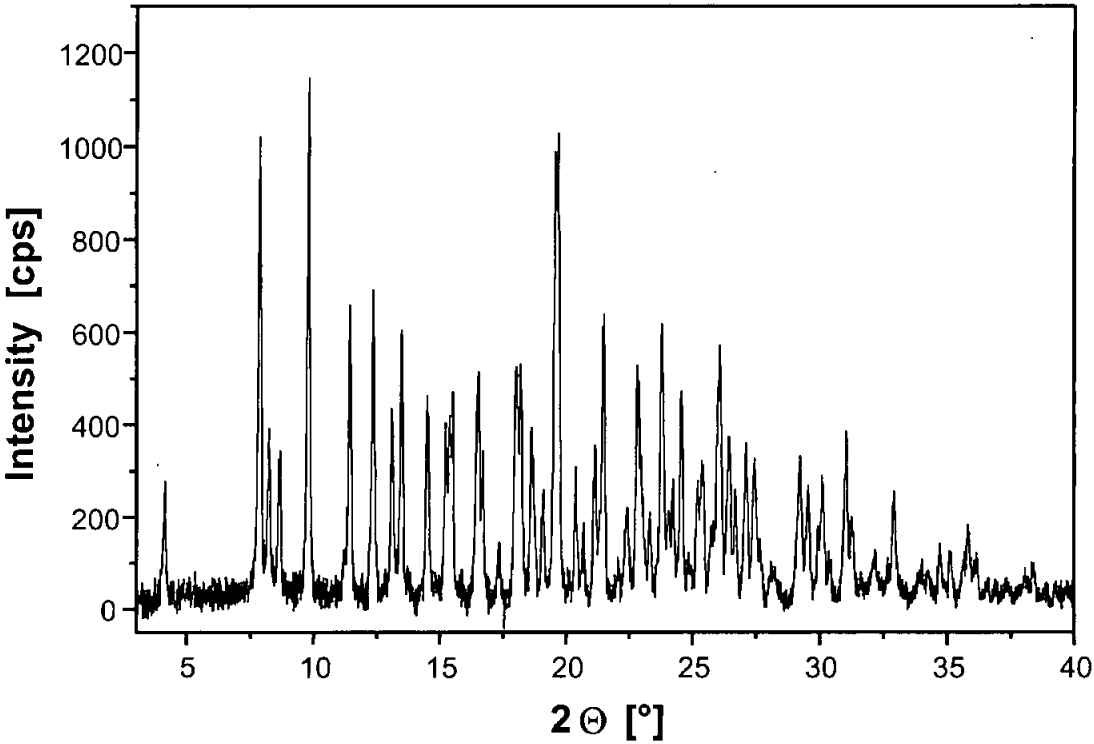


FIGURE 2

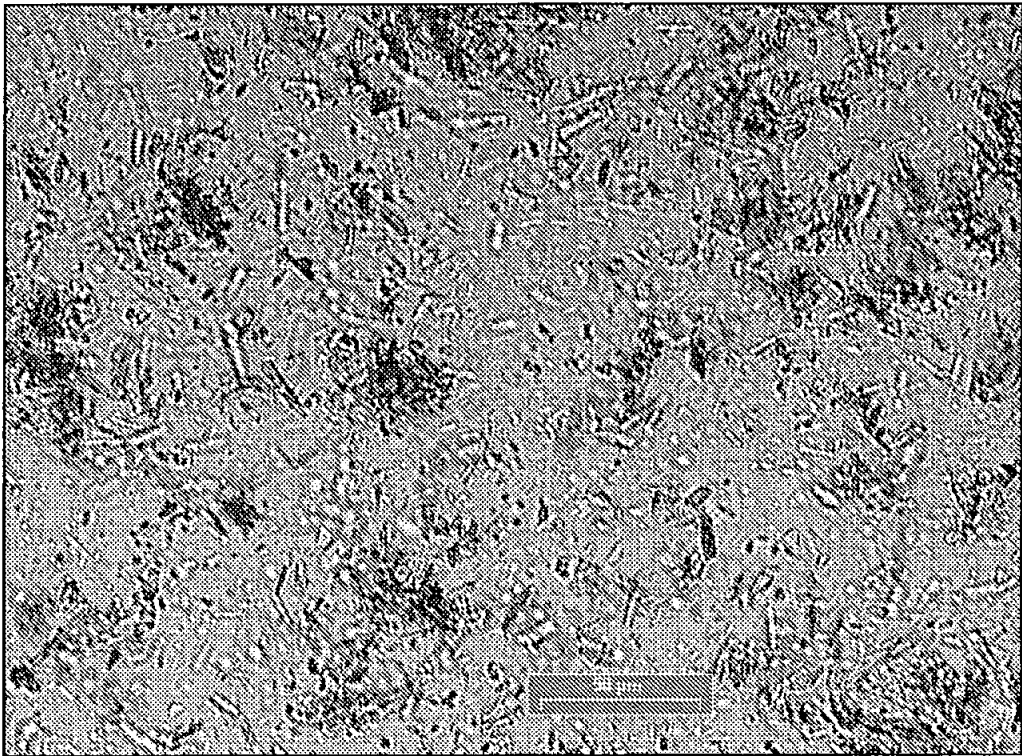
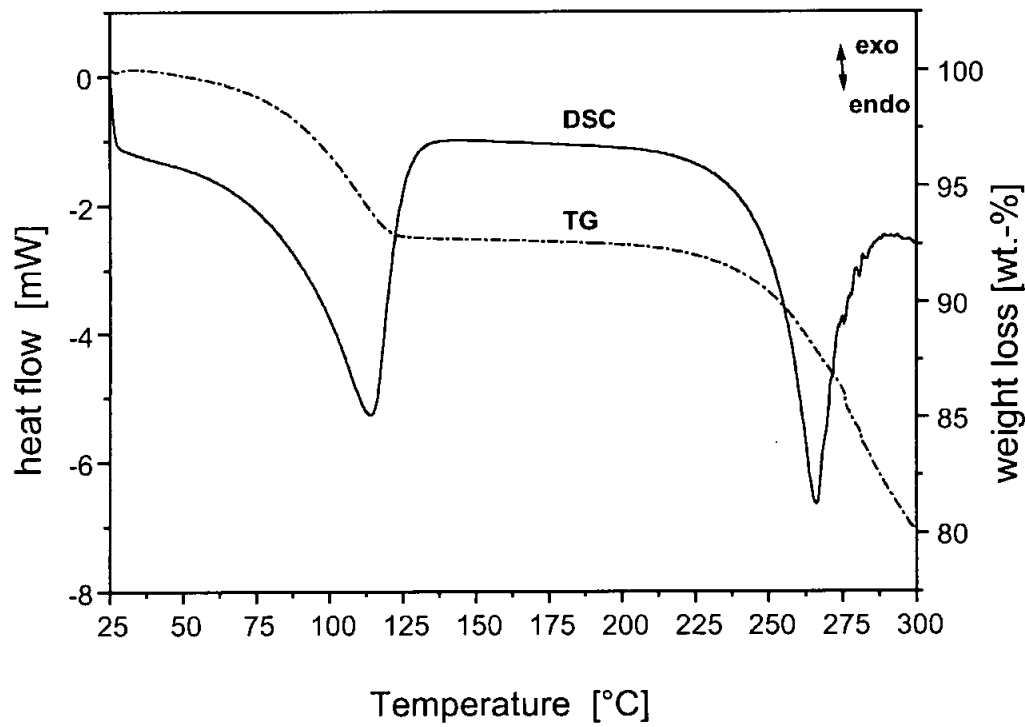


FIGURE 3



**FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE
DIHIDROPTERIDINONA Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN**

5 La presente invención se refiere a una sal específica de un derivado de dihidropteridiona, a saber, la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, a su forma anhidra, a su cristalización en la forma de un hidrato con agua, a un procedimiento para su fabricación, y
10 a su uso en una composición farmacéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Se conocen ya un número de derivados de dihidropteridiona en la técnica anterior. Así, por ejemplo, las Solicitudes de Patente Internacional WO 03/020722 y WO 2004/076454, describen derivados de dihidropteridiona, un procedimiento para su fabricación y su uso en una composición farmacéutica para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de cicloquinas celulares específicas y caracterizadas por proliferación celular excesiva o anormal.

20 El compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida y un procedimiento para su fabricación se describen específicamente en el documento WO 2004/076454.

25 Sin embargo, las solicitudes de patente mencionadas anteriormente no describen ninguna forma salina o forma cristalina específica de cualquiera de los compuestos ejemplificados en las mismas.

30 Aunque las propiedades farmacológicamente valiosas de los derivados de dihidropteridiona descritas en la técnica y mencionadas anteriormente constituyen el prerequisite básico para el uso eficaz de los compuestos como composiciones farmacéuticas, una sustancia activa debe, en cualquier caso, satisfacer necesidades adicionales para ser aceptada para usarse como un fármaco. Estos parámetros están ampliamente relacionados con la naturaleza fisicoquímica de la sustancia activa. Por lo tanto, continua siendo una necesidad para las nuevas formas salinas y cristalinas de sustancias activas, que puedan formularse convenientemente para la administración a pacientes, y que sean puras y altamente cristalinas para satisfacer las exigentes necesidades y especificaciones farmacéuticas.
35

Preferiblemente, dichos compuestos se formarán fácilmente y tendrán características globales favorables. Ejemplos de características globales favorables son tiempos de secado, capacidad de filtración, solubilidad, velocidad intrínseca de disolución, estabilidad en general y especialmente estabilidad térmica y capacidad higroscópica.

- 5 Una ausencia de productos de ruptura en la composición farmacéutica a usar también es favorable, ya que si están presentes productos de ruptura en la composición farmacéutica, el contenido de sustancia activa presente en la formulación farmacéutica sería menor que la especificada.

- 10 Otro parámetro crítico a controlar es la capacidad higroscópica, ya que la absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del aumento de peso provocado por la absorción 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 conservando el fármaco en un medio en el que esté protegido de la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido de sustancia farmacéuticamente activa durante la fabricación si la sustancia farmacéutica se expone al medioambiente sin protegerse de la humedad de ninguna forma. Preferiblemente, por lo tanto, la capacidad higroscópica de una sustancia farmacéuticamente activa debería caracterizarse bien, y si es posible también estabilizarse.

- 20 Como la modificación de cristal de una sustancia activa es importante para el contenido de sustancia activa reproducible de un preparado, hay una necesidad de clarificar lo más posible cualquier polimorfismo existente de una sustancia activa presente en forma cristalina. Si hay diferentes modificaciones polimórficas de una sustancia activa, debe tenerse cuidado de asegurar que la modificación cristalina de la sustancia no cambie en el preparado farmacéutico después de producirlo. De otra manera, esto tendría un efecto dañino en la potencia reproducible del fármaco. Frente a este antecedente, se prefieren sustancias activas caracterizadas sólo por polimorfismo ligero.

- 30 También son favorables niveles menores de disolventes orgánicos en la red cristalina, debido en parte a la potencial toxicidad del disolvente al recipiente como una función del disolvente.

- 35 Otro criterio que puede ser de excepcional importancia bajo ciertas circunstancias dependiendo de la elección de formulación o la elección del procedimiento de fabricación, es la solubilidad de la sustancia activa. Si por ejemplo se preparan disoluciones farmacéuticas (por ejemplo, para infusiones), es esencial que la sustancia activa sea suficientemente soluble en disolventes fisiológicamente aceptables. Para fármacos

macos que tienen que tomarse de forma oral, es en general muy importante que la sustancia activa sea suficientemente soluble y biodisponible.

Además, el procedimiento para preparar dicho compuesto también necesita poderse llevar convenientemente a escala comercial.

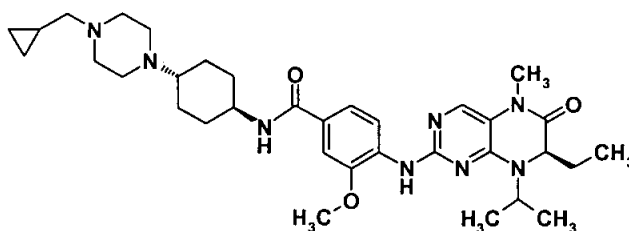
5 Por lo tanto, sin ser restrictivos, ejemplos de los parámetros que necesitan controlarse son la estabilidad de la sustancia inicial en diversas condiciones ambientales, la estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad en las composiciones finales del fármaco.

La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debería tener por lo tanto, gran estabilidad, que se asegura incluso bajo
10 todas las clases de condiciones medioambientales.

El problema de la presente invención es, así, proporcionar una sustancia farmacéuticamente activa que no solo se caracterice por alta potencia farmacológica, sino que también satisfaga las necesidades fisicoquímicas mencionadas anteriormente
15 lo más posible.

SUMARIO DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado que el problema esbozado anteriormente
20 te se resuelve mediante la sal de trihidrocloruro y por la forma cristalina del hidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, cuya estructura se representa debajo en la forma de la base libre como fórmula (I).



(I)

25 La sal de trihidrocloruro y la forma cristalina del hidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, ofrece numerosas ventajas sobre la base libre y la forma anhidra de este compuesto. Por lo
30 tanto, sobre la forma anhidra, la forma cristalina del hidrato de trihidrocloruro presenta, por ejemplo, una ventaja de estabilidad en condiciones ambiente.

Además, cuando se compara con la sal de la base, la sal de trihidrocloruro presenta una ventaja de solubilidad en agua, donde el trihidrocloruro es mucho más soluble que la base libre.

Finalmente, cuando se compara con otros constructores comunes de formas salinas, la forma de sal de trihidrocloruro presenta además ventajas en lo que respecta al rendimiento, pureza y capacidad de reproducción de la síntesis de la forma salina.

Así, un primer objeto de la presente invención es la forma salina de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención es la forma anhidra de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención son las formas cristalinas del hidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención es la forma cristalina del trihidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento mejorado para la fabricación del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento mejorado para la fabricación de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la sal de trihidrocloruro, una forma cristalina de hidrato de trihidrocloruro o la forma cristalina del trihidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de la sal de trihidrocloruro, una forma cristalina de hidrato de trihidrocloruro o la forma cristalina de trihidrato de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, en un método para tratar enfermedades caracterizadas por excesiva o anormal proliferación celular, o para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para tratar enfermedades caracterizadas por excesiva o anormal proliferación celular.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra el difractograma en polvo de rayos X de la sal cristalina de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, grabado usando un difractómetro Avanzado Bruker D8 equipado con un detector sensible a la posición (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

La Figura 2 muestra una fotografía de microscopía óptica de cristales de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

La Figura 3 muestra el termooanálisis y la determinación del punto de fusión (DSC/TG) de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, grabado usando un DSC y evaluado por el pico inicial (velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). El valor dado se determina usando un DSC 821e hecho por Mettler Toledo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como ya se menciona anteriormente, el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida se describe específicamente en el documento WO 2004/076454, además de un procedimiento para su preparación. Para detalles de un procedimiento para fabricar este compuesto, se hace referencia así a esta solicitud de patente.

Para un procedimiento alternativo a la fabricación de este compuesto, se hace referencia al siguiente procedimiento.

Abreviaturas usadas.

5

TLC Cromatografía en capa fina.

DSC Calorímetro de Barrido Diferencial

TG TermoGravimetría

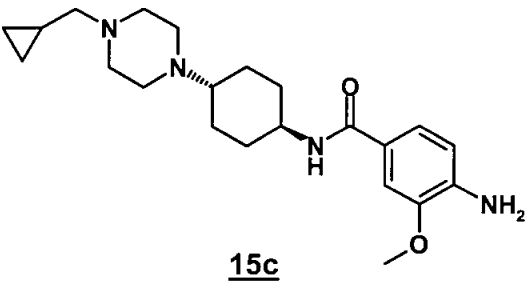
10

Los materiales de partida trans-4-aminociclohexanol **10**, ácido 3-metoxi-4-nitrobenzónico **2**, N-(ciclopropilmetil)piperazina **12c**, y 4-acetamido-ciclohexanona **18**, son compuestos conocidos que están disponibles comercialmente.

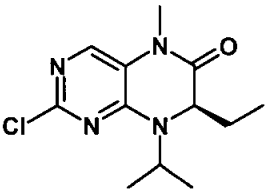
Este procedimiento es un procedimiento convergente, que incluye las etapas de:

15

(i) síntesis de un compuesto de fórmula **15c**



(i) síntesis de un compuesto de fórmula **16**

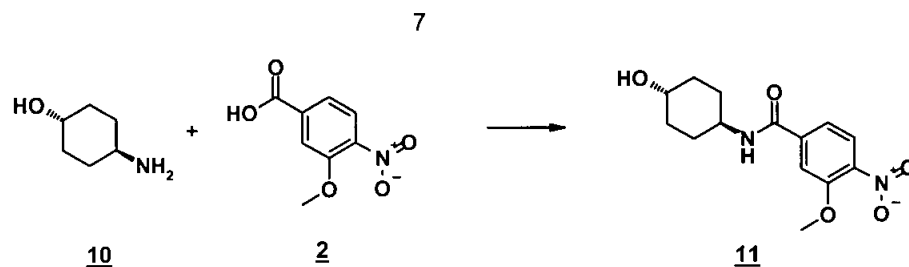


20

y (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **15c** con el compuesto de fórmula **16**.

En lo precedente, se describen la síntesis de un compuesto de fórmula **15c** y la síntesis de un compuesto de fórmula **16**.

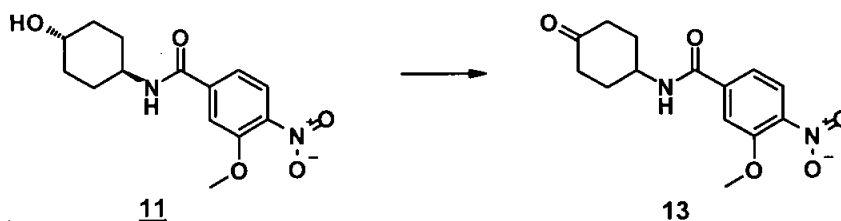
(i) Síntesis de un compuesto de fórmula **15c**



- Se pusieron 260 g (1,32 moles) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzónico 2 en 1,5 L de tolueno. Se destilaron 300 mL de tolueno. Se añadieron en gotas 5 mL de dimetilformamida al residuo y se añadieron 123 mL (1,7 moles) de cloruro de tionilo al mismo.
- 5 La disolución de reacción se puso a reflujo durante 2 horas. El disolvente se concentró por evaporación usando el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se disolvió en 500 mL de tetrahidrofurano y se añadieron en gotas a una suspensión de 202 g (1,33 moles) de trans-4-aminociclohexanol 10 en 1,5 L de tetrahidrofurano y 1,38 L de una disolución de carbonato potásico al 30%, para que la temperatura se
- 10 mantuviera entre 5° y 13°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 20°C y se añadieron 5 L de agua desmineralizada. El precipitado se filtró por succión y se lavó con agua desmineralizada. El sólido se secó a 70°C en el secador de aire circulante. Se obtuvieron 380 g (98% del valor teórico) de producto 11.

TLC (cloruro de metileno/etanol = 9:1) R_f = 0,47

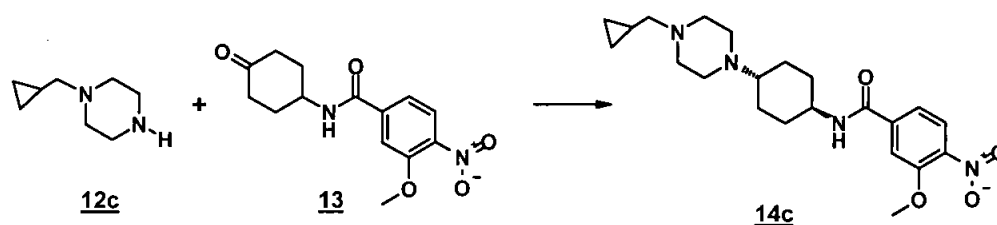
15



- Se añadió 1 g de hidrato de cloruro de rutenio (III) en polvo fino a 185 g (0,63 moles) de 11 y 234 g de N-metilmorfolina-N-óxido en 1,8 L de acetonitrilo y la mezcla de puso a reflujo durante 1 hora. A presión reducida, se evaporó 1,6 L de acetonitrilo.
- 20 Se añadieron 1,5 L de agua desmineralizada al residuo y la suspensión se enfrió a 5°C. El precipitado se filtró por succión y se lavó con mucha agua desmineralizada. El sólido se secó a 70°C en el secador de aire circulante. Se obtuvieron 168 g (91% del valor teórico) de producto 13.

25

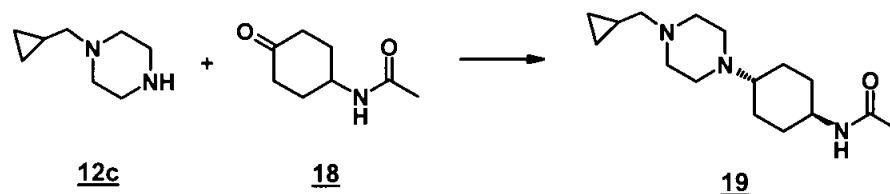
TLC (cloruro de metileno/etanol = 9:1) R_f = 0,64



112 g (383 mmoles) de producto **13**, 108 g (770 mmoles) de N-(ciclopropilmetil)piperazina **12c** y 4,5 mL de ácido metanosulfónico en tolueno, se pusieron a reflujo durante 3 horas usando el separador de agua (aproximadamente 76 mL de agua se separaron). A presión reducida, 900 mL de tolueno se evaporaron y el residuo se suspendió en 1,2 L de etanol. 15 g de borohidruro de sodio se añadieron en un lote a esta suspensión a una temperatura de 15° a 25°C en una hora. La mezcla se agitó durante 3 horas a 20°C y se añadieron otros 4 g de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 16 horas a 20°C. A presión reducida se evaporaron 650 mL de acetonitrilo. Se añadieron 2 L de agua desmineralizada y 300 mL de ciclohexano. La mezcla se enfrió a 5°C y la suspensión se filtró por succión. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 normal. Se añadieron 5 g de carbón activo y la mezcla se filtró por succión. Se añadieron 400 mL de terc-butilmetiléter al filtrado y se hizo alcalino con disolución de amoníaco. Se enfrió a 4°C, el precipitado se filtró por succión y se lavó con agua desmineralizada. El residuo se puso a reflujo en 400 mL de terc-butilmetiléter. Se enfrió, el sólido se filtró por succión y se lavó con terc-butilmetiléter. Después de secar en el secador de aire circulante a 60°C, se obtuvieron 73 g (46% del valor teórico) de producto **14c**.

20 TLC (cloruro de metileno/etanol = 9:1) $R_f = 0,2$

El compuesto **14c** puede prepararse también de forma alternativa mediante el siguiente método.

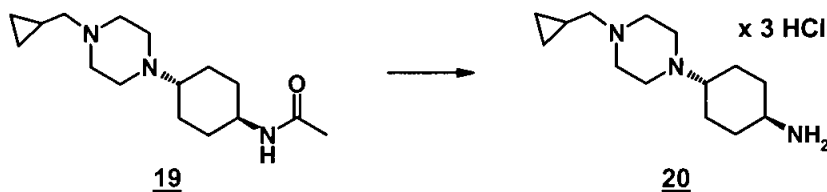


22 g (142 mmoles) de 4-acetamido-ciclohexanona **18**, 39,7 g (283 mmoles) de N-ciclopropilmetilpiperazina **12c** y 0,71 mL de ácido metanosulfónico en 175 mL de tolueno, se pusieron a reflujo usando el separador de agua hasta que no se precipitó más agua. La mezcla se dejó enfriar y a 50°C se añadieron 175 mL de etanol y la mezcla resultante se enfrió a 20°C. Se añadieron 5,37 g (142 mmoles) de borohidruro sódico en un lote con minucioso agitado y la mezcla se agitó durante 16 horas a 20°C. Se añadieron 200 mL de un ácido clorhídrico 4 normal en gotas a la mezcla de reac-

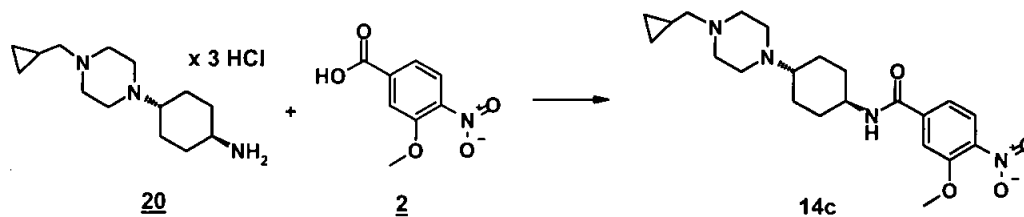
ción. A presión reducida, se evaporaron 200 mL de disolvente. Se añadieron al residuo 100 mL de disolución saturada de carbonato de potasio y 200 mL de metilisobutilcetona. La mezcla en dos fases se enfrió a 5°C con agitación minuciosa. El producto se filtró por succión y se disolvió a temperatura de reflujo en 90 mL de metilisobutilcetona.

- 5 Después de la adición del carbón activo se filtró en caliente. La mezcla se dejó enfriar y el precipitado se eliminó por filtración de succión. Después de secar, se obtuvieron 16,2 g (41% del valor teórico) de la forma *trans* del compuesto **19**.

TLC (cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 9:1:0,1) R_f = 0,39



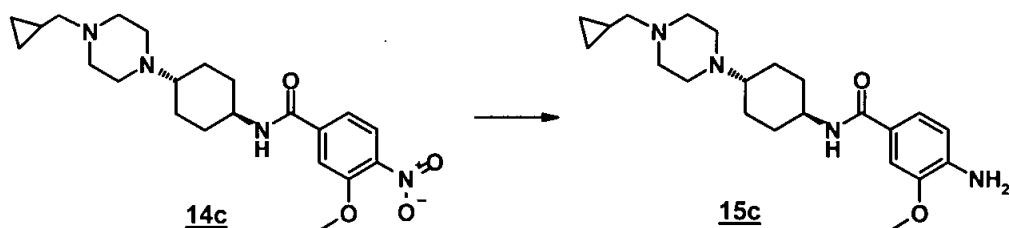
- 10 Una disolución de 44 g (157 mmoles) de producto **19** en 500 mL de ácido clorhídrico al 24% se puso a reflujo durante 6 horas. El disolvente se concentró por evaporación a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de 700 mL de isopropanol. El precipitado se filtró por succión, se lavó con terc-butilmetiléter y se secó a 60°C en el armario de secado al vacío. Se obtuvieron 54,7 g de producto **20** como el trihidrocloruro (contiene 5% de agua).
- 15



- Se suspendieron 33 g (90,4 mmoles) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzónico **2** en 80 L de tolueno. Se añadieron 0,5 mL de dimetilformamida y 16 g (134 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. La disolución se concentró por evaporación a presión reducida y el cloruro de ácido en bruto se disolvió en 50 mL de tetrahidrofurano. La disolución se añadió en gotas a una suspensión de 18,7 g (94,9 mmoles, 95%) del trihidrocloruro **20** y 49 g (397 mmoles) de diisopropiletilamina en 150 mL de tetrahidrofurano mientras se enfriaba en el baño de hielo. Se usó TLC para comprobar que la reacción estaba completa. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua a la suspensión y se ajustó el pH a 10 mediante la adición de disolución de hidróxido sódico. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con tetrahidrofurano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron por evaporación a presión reducida. El residuo se puso a reflujo en 300 mL de terc-butilmetiléter. La mezcla se
- 20
- 25
- 30

dejó enfriar a 20°C y el precipitado se filtró por succión. Después de secar en el armario de secado al vacío a 45°C, se obtuvieron 31,3 g (83% del valor teórico) de producto **14c**.

5



Una disolución de 72,5 g (174 mmoles) de producto **14c** en 700 mL de metanol y 145 mL de dimetilformamida, se hidrogenó en presencia de 10 g de níquel Raney a una temperatura de 20°C y una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se filtró y el metanol se evaporó a presión reducida. Se añadieron 500 mL de agua desmineralizada al residuo y la suspensión se enfrió a 5°C. El precipitado se filtró por succión y se lavó con agua desmineralizada. Después de secar en el secador de aire circulante a 60°C, se obtuvieron 60,5 g (90% del valor teórico) de producto **15c**.

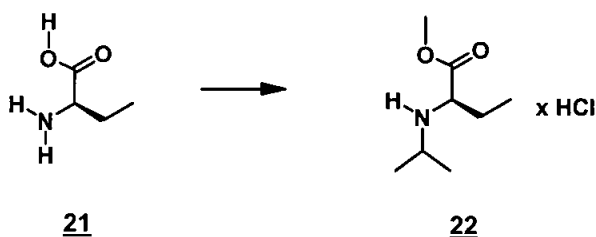
TLC (cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 9:1:0,1) $R_f = 0,58$

15 (i) Síntesis de un compuesto de fórmula **16**

La síntesis de la 2-cloro-7-etil-7,8-dihidro-5-metil-8-(1-metiletil)-(7*R*)-6(5*H*)-pteridinona **16** se describe en general en el documento WO 2004/076454, al que se hace referencia.

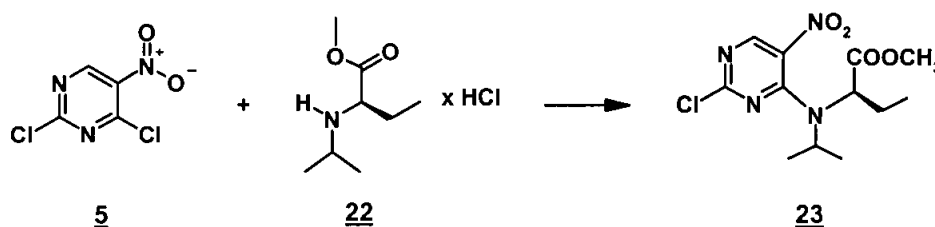
La presente invención proporciona una ruta alternativa de síntesis de la 2-cloro-7-etil-7,8-dihidro-5-metil-8-(1-metiletil)-(7*R*)-6(5*H*)-pteridinona **16**, que se describe en lo siguiente.

Los siguientes materiales de partida se conocen y están disponibles comercialmente: ácido (R)-2-amino-butírico **21** y 2,4-dicloro-5-nitropirimidina **5**.



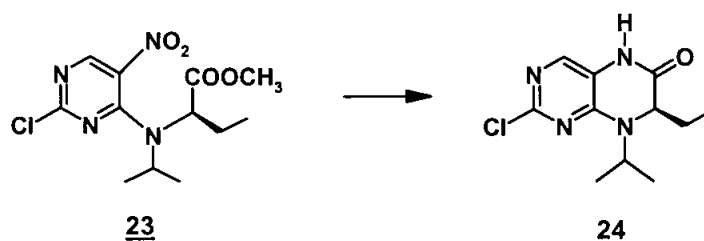
25 Una suspensión de 25 g (242 mmoles) de ácido (R)-2-amino-butírico **21** y 32 mL (290 mmoles) de trimetilortoformiato en 150 mL de metanol se calentó a 50 °C. A esta temperatura se añadieron 26,5 mL (364 mmoles) de cloruro de tionilo en 30 minutos. Con la evolución de gas, la temperatura aumentó a 60 °C. La mezcla de reacción

se puso a reflujo durante 3 horas. Se destilaron 125 mL de metanol y se añadieron 100 mL de tolueno. Se eliminaron 75 mL de disolvente por destilación. Una suspensión de 77 g (364 mmoles) de triacetoxiborohidruro sódico en 175 mL de tolueno, se añadió a la mezcla de reacción a 60 °C. Se añadieron 22 mL de acetona a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Bajo enfriamiento, se añadieron 73 mL de amoníaco (25%). Después de la adición de 50 mL de agua desmineralizada, la mezcla se calentó a 50°C. La fase orgánica se separó y se lavó con agua desmineralizada. Se añadieron 24 mL de una disolución 10 molar de cloruro de hidrógeno en etanol. Se eliminaron 125 mL de disolvente por destilación. Se añadieron 175 mL de tetrahidrofurano y la suspensión se enfrió a 2 °C. La suspensión se filtró por succión y se lavó con tetrahidrofurano frío. Después de secar en el horno de secado al vacío a 50°C, se obtuvieron 42,9 g (90% del valor teórico) de producto **22** como hidrocloreuro.



Se añadieron 9,3 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% a una mezcla agitada de 33,3 g (170 mmoles) de hidrocloreuro **22** en 60 mL de ciclohexano y 60 mL de agua desmineralizada. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se añadió en gotas a una suspensión en reflujo de 30 g (155 mmoles) de **5** y 52 g (619 mmoles) de carbonato de hidrógeno y sodio en 230 mL de ciclohexano. La suspensión se puso a reflujo durante 5 horas usando un separador de agua para eliminar el agua formada. Se destilaron 75 mL de disolvente. A 75 °C, la suspensión se filtró por succión para eliminar las sales. El disolvente se destiló. El residuo se disolvió en 240 mL de 2-propanol y se destilaron de nuevo 90 mL de disolvente. La disolución se enfrió lentamente a 2°C. La suspensión se filtró por succión y se lavó con 2-propanol frío. Después de secar en un horno de secado al vacío a 50°C, se obtuvieron 38,9 g (79% del valor teórico) de producto **23**.

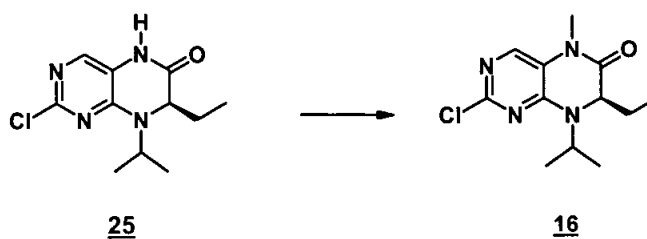
Los disolventes lipofílicos tales como por ejemplo, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno y sus mezclas, son particularmente adecuados para alcanzar alta regioselectividad en la reacción de sustitución nucleófila con el compuesto **5**.



Se hidrogenaron 50 g de **23** en 375 mL de tetrahidrofurano en presencia de 5 g de Platino en Carbono (5%) a una presión de hidrógeno de 3 bar y a 35 °C hasta que no se consumió más hidrógeno. Se añadieron 2,5 g de acetilacetato de vanadilo y la

5 hidrogenación se continuó. La suspensión se filtró para eliminar el catalizador. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron 150 mL de 2-propanol al residuo y se calentó a reflujo. Se añadieron 300 ml de agua desmineralizada. La suspensión se enfrió lentamente a 2°C. La suspensión se filtró por succión y se lavó con una mezcla fría de 2-propanol y agua desmineralizada. Después de secar en un horno de se-

10 cado al vacío a 50°C, se obtuvieron 36 g (90% del valor teórico) de producto **24**.

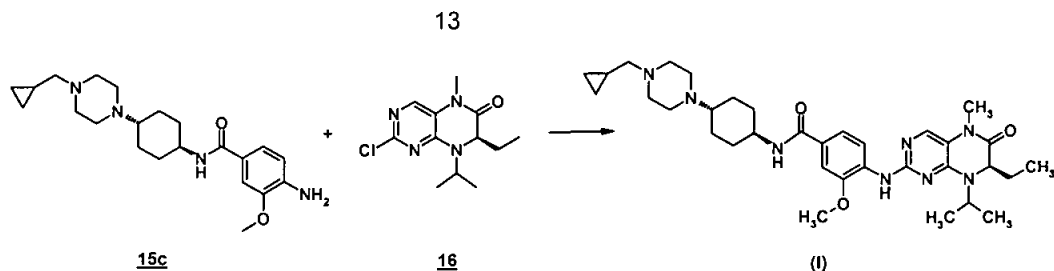


Una suspensión de 7 g (27,5 mmoles) de producto **25** y 5,7 g (41 mmoles) de carbonato potásico en 30 mL de carbonato de dimetilo, se calentó a 130°C en un auto-

15 clave durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se añadieron 25 mL de agua desmineralizada y 15 mL de acetato de etilo con agitación. La fase orgánica se destiló a presión reducida. Se añadió una mezcla de 25 mL de etanol y 45 mL de agua desmineralizada al residuo y se calentó a 60°C. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró por succión y se lavó con una mezcla de agua desmineralizada y etanol (2:1). El producto se secó a 50°C en el armario de secado al vacío.

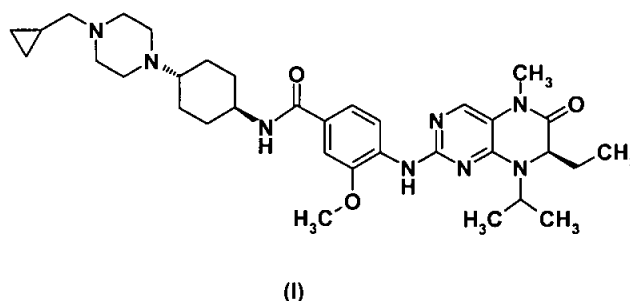
20 Se obtuvieron 6 g (82% del valor teórico) de producto **16**.

(iii) Reacción de un compuesto de fórmula **15c** con un compuesto de fórmula **16**.

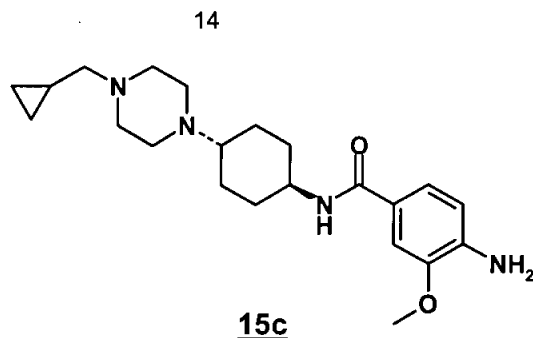


Una disolución de 23 g (59,5 mmoles) de compuesto **15c**, 16,8 g (62,5 mmoles) de 2-cloro-7-etil-7,8-dihidro-5-metil-8-(1-metiletil)-(7R)-6(5H)-pteridinona **16** y 28,3 g (149 mmoles) de hidrato de ácido para-toluensulfónico en 350 mL de 2-metil-4-pentanol se puso a reflujo durante 22 horas usando el separador de agua. Después de la adición de 1 g de compuesto **16**, la mezcla se puso a reflujo durante unas 2 horas adicionales. Se destilaron 300 mL de disolvente y el aceite viscoso se dejó enfriar a 60°C. Se añadieron 300 mL de cloruro de metileno y 300 mL de agua desmineralizada, y el pH se elevó añadiendo aproximadamente 20 mL de disolución de hidróxido sódico 10 normal a pH = 9. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y se disolvió el residuo a 65°C en 200 mL de acetato de etilo. La mezcla se dejó enfriar despacio a 20°C, el precipitado se filtró por succión y se lavó con acetato de etilo frío. Después de secar a 60°C en el armario de secado al vacío, se obtuvieron 24,4 g (66% del valor teórico) de producto **(I)** (p.f. = 182°C, DSC: 10 K/min, efectos endotérmicos adicionales en el diagrama DSC antes de la fusión).

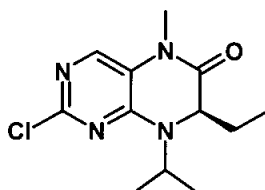
Así, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la fabricación del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxibenzamida de formula **(I)**.



caracterizado por que un compuesto de fórmula **15c**

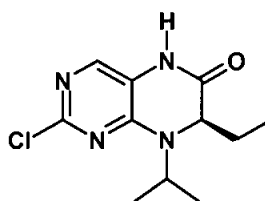


se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **16**,



16

en el que el compuesto de fórmula **16** se prepara por metilación de un compuesto de
5 fórmula **8**



8

en presencia de carbonato de dimetilo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la fabricación de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), comprendiendo dicho procedimiento las etapas de poner en contacto, a elevada temperatura o temperatura ambiente,
10 N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida disuelta en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, con ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de ácido para-toluensulfónico, y recogiendo el precipitado formado. Disolventes adecuados para disolver N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-
15 metoxi-benzamida para realizar la formación de sales, son alcoholes como metanol,
20

etanol, 1- o 2-propanol, alcoholes isoméricos de butanol, alcoholes isoméricos de pentanol, alcoholes isoméricos de hexanol, como 2-metil-4-pentanol, cetonas como acetona, dialquiléteres como tetrahidrofurano, ésteres de ácido acético como acetato de etilo, ácidos orgánicos como ácido acético, amidas como N-metilpirrolidinona y nitrilos como acetonitrilo.

Un procedimiento alternativo de fabricación se ilustra por el siguiente experimento, en que la sal de trihidrocloruro se obtiene por adición de ácido clorhídrico concentrado al medio de reacción después de completar la reacción de sustitución aromática nucleófila mediada por ácido del compuesto **15c** con el compuesto **16**. El siguiente ejemplo es ilustrativo de la presente invención y, por lo tanto, no se considera como una limitación a su alcance.

Una suspensión de 143 g (0,37 moles) de **15c** y 110 g (0,41 moles) de **16** en 2 L 2-metil-4-pentanol se calentó hasta 60 °C. 176 g (0,93 moles) de monohidrato de ácido para-toluensulfónico se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas usando un separador de agua. La disolución se enfrió a 100°C. Se añadieron 183 g de ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron a 60 °C 1,5 L de acetona. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se filtró por succión y se lavó con acetona. El producto se secó a 60°C en el armario de secado al vacío. Se obtuvieron 267 g (92% del valor teórico) de compuesto (I) como trihidrocloruro.

Un objeto adicional de la presente invención es la etapa siguiente de purificación de la sal de trihidrocloruro por medio de cristalización, en la que:
el compuesto (I) como trihidrocloruro se suspende en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol;
el medio de reacción se calienta a reflujo;
se añade agua;
después de enfriar se recoge el precipitado, se lava con disolvente adecuado, tal como etanol, y se seca.

El siguiente ejemplo de purificación por medio de cristalización es ilustrativo de la presente invención y, por lo tanto, no se considera como una limitación a su alcance.

Ejemplo de purificación de la sal de trihidrocloruro del compuesto de fórmula (I) por medio de cristalización.

Una suspensión de 15,5 g de compuesto (I) como trihidrocloruro en 160 mL de etanol seco, se calentó a reflujo. Se añadieron 5,5 ml de agua desmineralizada. La disolución se dejó enfriar lentamente a 20°C y se agitó 16 horas a 20 °C. El precipitado se filtró por succión y se lavó con etanol. Después de secar en el armario de secado al

vacío a 50°C, se obtuvieron 13,3 g (86% del valor teórico) de compuesto (I) como trihidrocloruro.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para fabricar una forma de cristal hidratado de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- disolver el compuesto (I) como base en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol, a temperatura ambiente o temperatura elevada;
- 10 añadir ácido clorhídrico al medio de reacción;
- enfriar el medio de reacción;
- recoger el precipitado, lavar el precipitado con, por ejemplo, etanol, y secar.

El siguiente ejemplo de fabricación de una forma de cristal hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), es ilustrativo de la presente invención y por lo tanto no se considera como una limitación a su alcance.

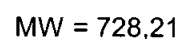
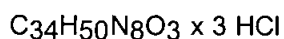
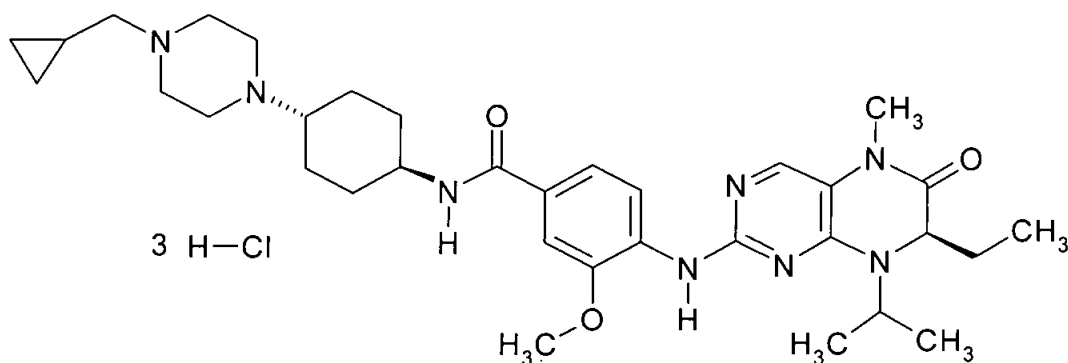
Ejemplo de fabricación de una forma cristalina hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I).

Se añadieron 1,1 g de ácido clorhídrico concentrado a una disolución de 2 g de la base libre de (I) en 30 mL de etanol. Después de agitar durante 2 horas a 20 °C, la suspensión se enfrió a 2 °C. El precipitado se filtró por succión y se lavó con etanol.

25 Después de secar en el armario de secado al vacío, se obtuvieron 2,15 g (91% del valor teórico) de producto (I) como trihidrocloruro.

La sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), se representa mediante la siguiente Fórmula.

30



5 La presente invención proporciona también un procedimiento para la fabricación de una forma anhidra de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), en el que un
10 preparado de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) se seca a una temperatura por encima de 130°C y se mantiene en atmósfera seca.

Las siguientes características de solubilidad y estado sólido de una forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), están relacionadas con la presente invención.

Las propiedades de solubilidad de una forma hidratada de la sal de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Solubilidad en medios acuosos

La Tabla I muestra los valores de solubilidad de una forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) en diferentes medios acuosos.

Tabla I

Medio	Solubilidad [mg/ml]	pH de la disolución saturada
Agua	> 10	3,7
0,1 N HCl	> 10	1,3
0,01 N HCl	> 10	n.d.
0,1 mol/l de ácido cítrico	> 10	n.d.
0,1 mol/l de ácido tartárico	> 10	n.d.
0,01mol/l de ácido metanosulfónico	> 10	n.d.
Tampón McIlvaine pH 2,2	> 10	2,3
Tampón McIlvaine pH 3,0	6,2	3,0
Tampón McIlvaine pH 4,0	7,2	3,9
Tampón McIlvaine pH 5,0	7,2	4,7
Tampón McIlvaine pH 6,0	7,1	5,7
Tampón McIlvaine pH 7,4	7,8	7,1
0,1 mol/l de meglumina	0,017	pH 8,9
0,01 N NaOH	> 10	pH 7,4

n.d. = no determinado

A partir de los resultados anteriores, puede concluirse que esta forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazini]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) tiene un pH que depende del perfil de solubilidad en los medios acuosos con alta solubilidad en medios ácidos y neutros y solubilidad fuertemente reducida en medios básicos debido a la menor solubilidad de la base libre.

10 Solubilidad en medios orgánicos

La forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazini]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-

metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) es altamente soluble (>10 mg/ml) en propilenglicol, glicofurol, Cremofor RH40 (disolución acuosa al 30 %), Poloxamer 188 (disolución acuosa al 20 %), Solutol HS 15 (disolución acuosa al 20 %) además de HP-β-ciclodextrina (disoluciones acuosas al 20 %, 10 %, y 5 %).

5 Las propiedades del estado sólido de una forma hidratada de la sal de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida.

Apariencia

10

En el estado sólido, esta forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) aparece como un polvo microcristalino blanco a color crudo.

15

Cristalinidad y polimorfismo

Esta forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) es altamente cristalina. El diagrama de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 1.

20

La reflexión e intensidades del polvo por rayos X (estandarizadas) se muestran en la siguiente Tabla II.

Tabla II

2 Θ β [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
4,13	21,38	24
7,88	11,21	89
8,25	10,71	34
8,66	10,21	28
9,81	9,01	100
11,45	7,73	54
12,38	7,14	59
13,12	6,74	37

13,50	6,55	52
14,53	6,09	39
15,26	5,80	32
15,40	5,75	32
15,51	5,71	37
16,52	5,36	43
16,71	5,30	28
17,35	5,11	10
18,04	4,91	43
18,19	4,87	42
18,65	4,75	32
19,10	4,64	19
19,56	4,53	79
19,64	4,52	82
20,40	4,35	24
20,69	4,29	14
21,15	4,20	28
21,49	4,13	52
22,07	4,02	7
22,42	3,96	16
22,86	3,89	40
23,33	3,81	16
23,81	3,73	51
24,08	3,69	16
24,25	3,67	22
24,57	3,62	38
25,24	3,53	22
25,40	3,50	24
25,78	3,45	13

26,08	3,41	48
26,45	3,37	32
26,70	3,34	22
27,12	3,29	31
27,45	3,25	28
27,68	3,22	13
28,13	3,17	6
29,24	3,05	28
29,56	3,02	22
29,94	2,98	14
30,12	2,96	22
30,39	2,94	9
31,04	2,88	32
31,29	2,86	15
31,64	2,83	6
32,16	2,78	8
32,69	2,74	8
32,92	2,72	21

En la Tabla II anterior, el valor " 2θ [°]" indica el ángulo de difracción en grados y el valor " d_{hkl} [Å]" indica las distancias especificadas en Å entre los planos de la red.

Según los resultados mostrados en la Tabla II, la presente invención se refiere más a la forma salina cristalina del trihidrato de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, caracterizada porque en el diagrama en polvo de rayos X, tiene, entre otros, los valores característicos $d = 3,73 \text{ Å}$, $4,13 \text{ Å}$, $4,52 \text{ Å}$, $4,53 \text{ Å}$, $6,55 \text{ Å}$, $7,14 \text{ Å}$, $7,73 \text{ Å}$, $9,01 \text{ Å}$ y $11,21 \text{ Å}$ (los picos más prominentes en el diagrama).

El material cristaliza en cristales en forma de varas como se muestra en la Figura 2 adjunta.

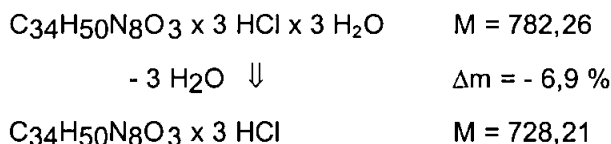
Bajo condiciones estándar, la forma salina cristalina de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-

metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida según la invención, está presente en la forma de un hidrato y es obtenible después de secar con una estequiometría cambiante (1-3 equivalentes de agua). El hidrato con una estequiometría cercana a un trihidrato parece ser la forma hidratada estable en condiciones ambiente y puede obtenerse después de condicionar el material seco. El agua cristalina está unida fuertemente. Disminuir la humedad por debajo del 10 % de h.r. no da por resultado una pérdida significativa de peso.

Así, la presente invención se refiere también a la sal cristalina de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, caracterizada porque está en una forma trihidratada.

El termoanálisis de la forma cristalina de la sal cristalina de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida según la invención muestra una $T_{fus} = 245 \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (DSC: $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ de velocidad de calentamiento), bajo descomposición, y un efecto endotérmico general entre $60 - 140 \text{ }^{\circ}\text{C}$, que corresponde con la liberación de agua. El diagrama DSC/TG se muestra en la Figura 3. Una mirada más detallada al rastro de TG muestra una pérdida de peso de aproximadamente $7,5 \pm 0,5 \text{ \%}$ en peso entre 60 y 140°C . Esta pérdida de peso puede atribuirse a la liberación de agua cristalina ocluida.

Correlacionando la pérdida de peso observada con el peso molecular de la sal de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida revela una estequiometría de la forma hidratada respectiva cercana a la trihidratada.



A aproximadamente $260 \text{ }^{\circ}\text{C}$ puede observarse otro pico endotérmico fuerte en el diagrama DSC, indicando la fusión de la forma deshidratada. El comienzo de este suceso de fusión es aproximadamente a $245 \text{ }^{\circ}\text{C}$. La fusión se da, sin embargo, bajo descomposición, indicado por la pérdida de peso que lo acompaña en la fusión. Cuando se realiza un experimento de acoplamiento TG-IR, puede verse que el ácido clorhídrico se libera en la descomposición.

La respectiva forma anhidra, obtenida por calentamiento de una muestra hasta 140 °C, no es estable.

Así, la presente invención se refiere también a la sal cristalina de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, caracte-
5 rizada por un punto de fusión de $T_{m.p.} = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado por DSC; evaluación usando el máximo de pico; velocidad de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

Estabilidad del estado sólido

10

Cuando se prueba la estabilidad de la forma salina cristalina hidratada de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida en condiciones severas de presión (24 horas a 105 °C, 72 horas a 70 °C y > 90% de
15 humedad relativa, o 24 horas en un Xenotester ($\lambda = 300 - 800 \text{ nm}$, $250 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}$)), los resultados muestran que la sal hidratada de trihidrocloruro de N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida es muy estable en el estado sólido. No pueden observarse descomposición significativa o impurezas ($\Sigma < 2,4\%$) en
20 las condiciones de presión aplicadas.

A partir de los datos anteriores, puede concluirse que la forma hidratada de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) se caracteriza por su alta solubili-
25 dad en medios ácidos y neutros y su alta cristalinidad. La forma polimorfa cristalina se caracteriza como un trihidrato. La forma cristalina es muy estable en condiciones severas de tensión y es fácilmente soluble en disolventes fisiológicamente aceptables. Se conocen disolventes fisiológicamente aceptables por la persona experta en la técnica y comprenden, sin limitación, por ejemplo disoluciones isotónicas que contienen una sal o un azúcar, tal como una disolución de NaCl al 0,9%, una disolución de glucosa o
30 manitol al 5% o una disolución Ringer/lactato.

La presente invención se refiere también a los metabolitos del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), a pro-
35 fármacos de este compuesto o de estos metabolitos obtenidos por medio de, por ejemplo, derivatización química o no química de la molécula entera o de uno o más

grupos químicos de la molécula, a conjugados de este compuesto o de estos metabolitos con un polímero natural o artificial (por ejemplo, un oligopéptido, una proteína o un polímero químico), y al uso de los mismos en una composición farmacéutica.

Se piensa que los "metabolitos" incluyen compuestos que se generan a partir del fármaco activo padre según la fórmula (I) u otras fórmulas o compuestos de la presente invención *in vivo* cuando dicho fármaco padre se administra a un sujeto mamífero. Los metabolitos proporcionan el mismo efecto farmacológico e incluyen compuestos de la presente invención en los que, por ejemplo, un grupo alquil-amino se sustituye por un grupo amino no sustituido o el correspondiente N-óxido, un grupo éster se sustituye por el correspondiente carboxilato, o un grupo metilo se ha transformado en un grupo hidroximetilo o carbonilo.

Se piensa que los "profármacos" incluyen cualquier vehículo enlazado covalentemente que libera el fármaco activo padre según la fórmula (I) u otras fórmulas o compuestos de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco padre se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la presente invención, por ejemplo el compuesto de fórmula (I), se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal forma que las modificaciones se separen, o bien en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto padre.

Se piensa que los "compuestos conjugados" incluyen cualquier polímero natural o artificial unido covalentemente (por ejemplo, un oligopéptido, una proteína o un polímero químico) que libere el fármaco activo padre según la fórmula (I) u otras fórmulas o compuestos de la presente invención *in vivo* cuando dicho compuesto conjugado se administra a un sujeto mamífero. Los conjugados de un compuesto de la presente invención, por ejemplo la fórmula (I), se preparan uniendo grupos funcionales presentes en el compuesto a un oligopéptido, una proteína o un polímero de tal forma que las modificaciones se separen *in vivo* mediante una biomolécula, que normalmente se encuentra en la vecindad del blanco, al compuesto padre.

Como los derivados de dihidropteridinona mencionados en el documento WO 2004/076454, el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxibenzamida tiene además, en particular, un efecto inhibidor en las cicloquinasas celulares específicas. Así, este compuesto puede usarse por ejemplo, para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de cicloquinasas celulares específicas y caracterizadas por proliferación celular excesiva o anormal, y especialmente para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de la quinasa tipo polo, PLK-1. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo, VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo colitis, artritis, enfer-

medad de Alzheimer, glomerulonefritis y curado de heridas); infecciones bacteriana, de hongos y/o de parásitos; leucemias, linfoma y tumores sólidos; enfermedades cutáneas (por ejemplo, soriasis); enfermedades óseas; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, restenosis e hipertrofia). Este compuesto también es adecuado para proteger a las células de proliferación (es decir, células del pelo, intestinales, sanguíneas o madre) del daño a su ADN provocado por radiación, tratamiento UV y/o tratamiento citostático (Davis et al., 2001). Puede usarse para la prevención, tratamiento a corto o largo plazo de las enfermedades mencionadas anteriormente, también en combinación con otras sustancias activas usadas para las mismas indicaciones, por ejemplo, citotáticas.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse por si mismas o en conjunto con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los preparados adecuados para las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, disoluciones, - particularmente disoluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión -, jarabes, emulsiones o polvos dispersibles. La proporción del(de los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debería estar en el intervalo de 0,01 a 90% en peso, preferiblemente 0,1 a 50% en peso de la composición como un todo, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar la dosis necesaria para alcanzar un efecto terapéutico. Las dosis especificadas, si fuera necesario, se pueden dar varias veces al día.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, con desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con ligantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato magnésico o talco y/o con agentes para retardar la administración, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Se pueden preparar comprimidos recubiertos de acuerdo con esto, recubriendo núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. De forma similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en una serie de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención, pueden contener adicionalmente un edulcorante,

tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un reforzador del sabor por ejemplo un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoho-

5 les grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, por ejemplo, por adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiamina-tetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mien-

10 tras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como agente de solvatación o ayudantes de disolución, y transferir a viales o ampollas para inyección o botellas para infusión.

Se pueden preparar por ejemplo, cápsulas que contengan una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas mediante la mezcla de las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en

15 cápsulas de gelatina.

Se pueden hacer supositorios adecuados por ejemplo, mezclando con portadores proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (por ejemplo etanol o glicerol), soportes, tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, greda),

20 polvos minerales sintéticos (por ejemplo ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo lignina, líquidos al sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

25

Los preparados se administran mediante los métodos normales, preferiblemente por ruta oral, por inyección o transdérmicamente. Para administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los vehículos antes mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el procedimiento de formación de compri-

30

35

lidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combi-

85

nar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados antes.

Para uso parenteral, se pueden usar disoluciones de las sustancias activas con vehículos líquidos adecuados.

5 La dosis para uso intravenoso es 1 - 1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora.

10 Sin embargo, a veces puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la ruta de administración, la respuesta individual a la medicación, la naturaleza de su formulación y el tiempo o el intervalo durante el cual se administra el fármaco. De ese modo, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la dosis mínima especificada anteriormente, mientras en otros casos se tendrá que exceder el límite superior especificado. Cuando se administran grandes cantidades puede ser aconsejable dividir las en un número de dosis más pequeñas a lo largo del día.

15 Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin limitar su alcance.

	A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		sustancia activa	100 mg
20		lactosa	140 mg
		almidón de maíz	240 mg
		polivinilpirrolidona	15 mg
		estearato de magnesio	5 mg
25			500 mg

La sustancia activa finamente molida, lactosa y algo del almidón de maíz se mezclan juntos. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico se tamizan y se mezclan. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

	B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		sustancia activa	80 mg
		lactosa	55 mg
35		almidón de maíz	190 mg
		celulosa microcristalina	35 mg
		polivinilpirrolidona	15 mg

28

carboximetilalmidón sódico	23 mg
estearato de magnesio	2 mg

400 mg

- 5 Se mezclan la sustancia activa finamente dividida, parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se trabaja con el resto del almidón de maíz y el agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio y se mezclan, y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño
- 10 adecuado.

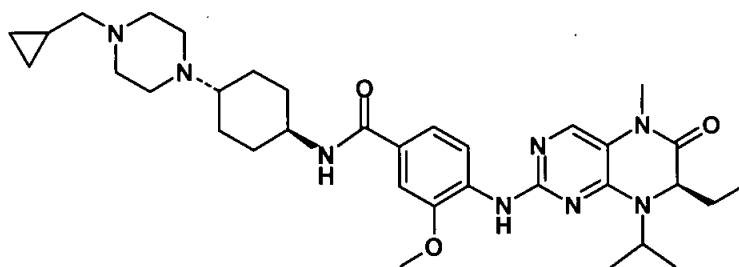
C) Solución de ampolla

- | | | |
|----|---------------------|--------------------|
| | sustancia activa | 50 mg |
| | cloruro sódico | 900 mg |
| 15 | hidróxido sódico | hasta pH 4,0 |
| | agua para inyección | hasta hacer 100 ml |

- La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH y se añade cloruro sódico para hacer isotónica la disolución. El pH se ajusta entonces a 4,0 por adición de hidróxido sódico 1N. La solución resultante se filtra para separar pirógenos y el filtrado
- 20 se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan en caliente. Las ampollas pueden contener 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

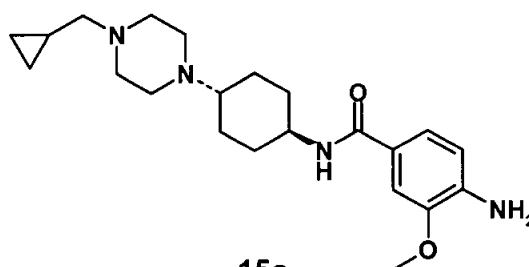
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I)

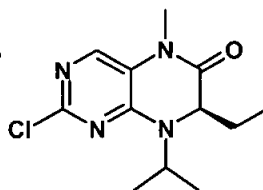


(I)

caracterizado porque un compuesto de fórmula 15c

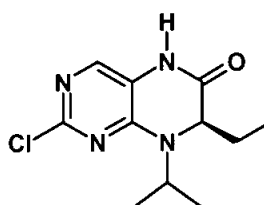
15c

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 16,

16

10

en el que el compuesto de fórmula 16 se prepara por metilación de un compuesto de fórmula 8

8

en presencia de carbonato de dimetilo.

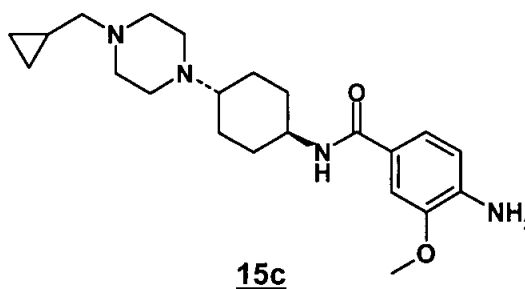
2. Sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

3. Formas cristalinas hidratadas de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

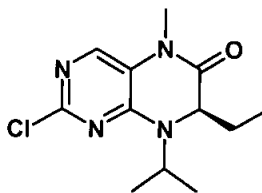
4. Forma cristalina trihidratada de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

5. Procedimiento para la fabricación de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de poner en contacto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida disuelta en un disolvente adecuado o en mezclas de disolventes, con ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en un disolvente orgánico y recogiendo el precipitado formado.

6. Procedimiento para la fabricación de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de adición de ácido clorhídrico al medio de reacción usado para la reacción del compuesto **15c**



con el compuesto 16



16

7. Procedimiento según las reivindicaciones 5 o 6, que comprende una etapa adicional de purificación por medio de cristalización de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- suspender el compuesto de fórmula (I) como trihidrocloruro en un disolvente orgánico adecuado;
- calentar el medio de reacción a reflujo;
- añadir agua al medio de reacción;
- recoger el precipitado, lavándolo y secándolo.
8. Procedimiento para la fabricación de una forma cristalina hidratada del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- disolver el compuesto (I) como base en un disolvente orgánico adecuado a temperatura ambiente o temperatura elevada;
- añadir ácido clorhídrico al medio de reacción;
- enfriar el medio de reacción;
- recoger el precipitado, lavando el precipitado y secando el precipitado.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la forma cristalina hidratada es el trihidrato.
10. Composición farmacéutica que contiene la sal de trihidrocloruro, una forma cristalina hidratada de trihidrocloruro o la forma cristalina trihidratada de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-

benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la
5 reivindicación 6, caracterizada porque la sal de trihidrocloruro, una forma cristalina hidratada de trihidrocloruro o la forma cristalina trihidratada de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, se incorpora en uno o más vehículos inertes y/o di-
10 luyentes mediante un método no químico.

12. Uso de la sal de trihidrocloruro, una forma cristalina hidratada de trihidrocloruro o la forma cristalina trihidratada de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para tratar la proliferación celular excesiva o anormal.

RESUMEN**FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE
DIHIDROPTERIDINONA Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN**

La presente invención se refiere a una sal específica de un derivado de dihidropteridiona, a saber, la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida, a su cristalización en la forma de un hidrato con agua, a un procedimiento para su fabricación y su uso en una composición farmacéutica.

FIGURA 1

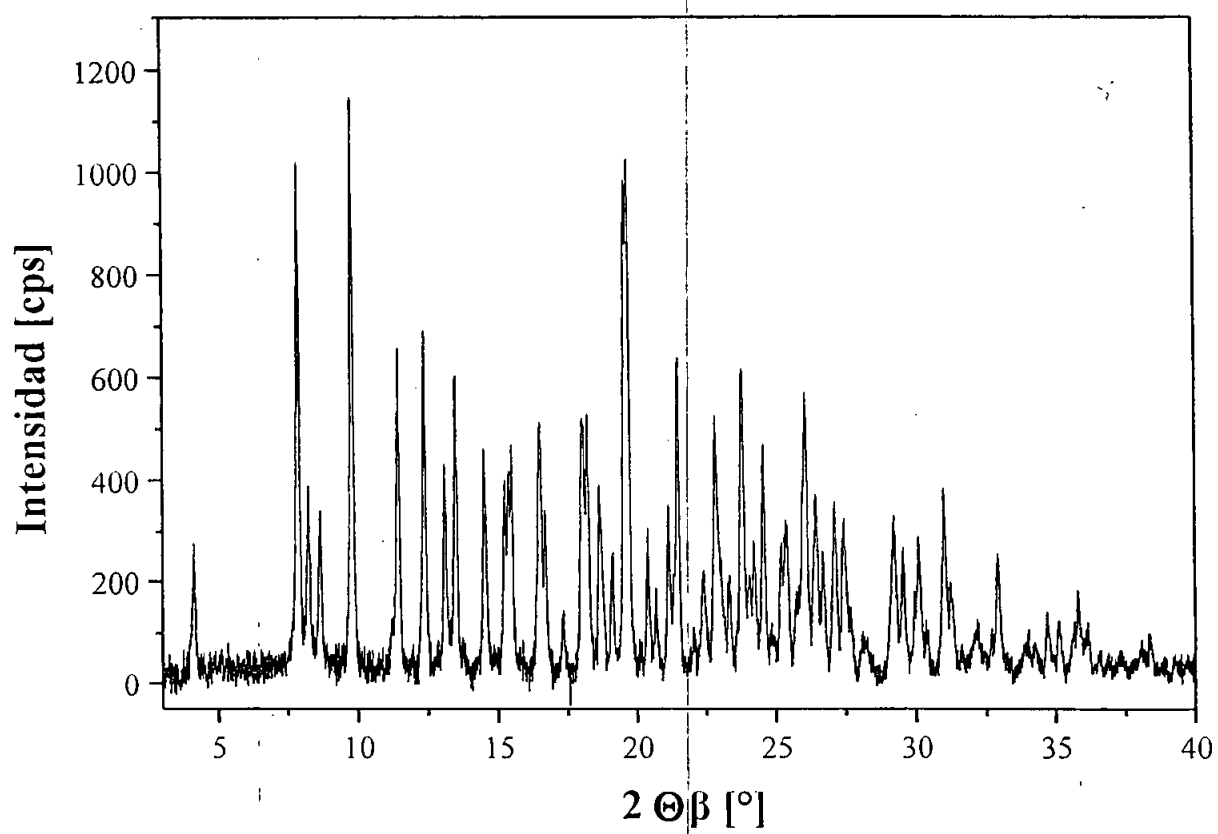
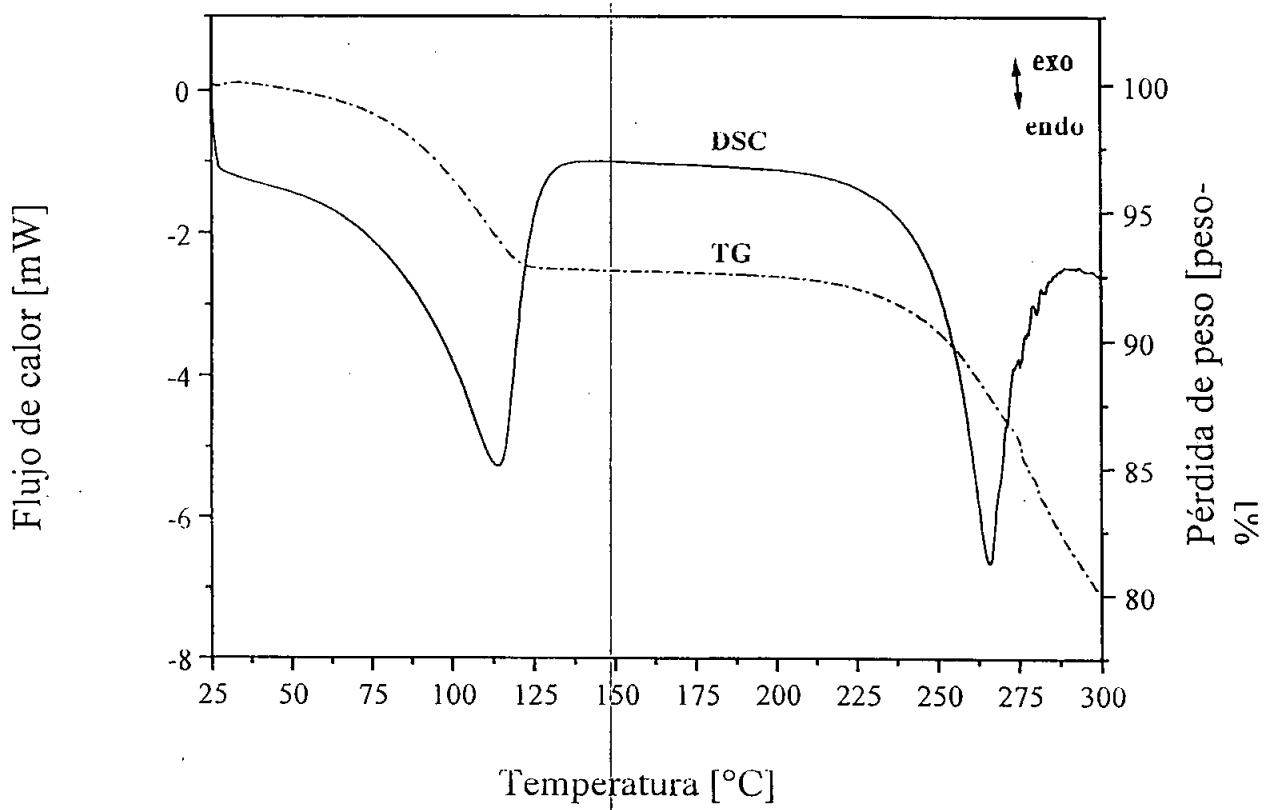


FIGURA 2



FIGURA 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/051139A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D475/00 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/076454 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application Scheme 3A on pages 18 and 19. page 7, line 15 - page 8, line 10; claim 11; examples 99,110	1
Y	Page 55, lines 23,24 page 7, lines 10-13; claim 10; examples 99,110,218	2-12
P,X	WO 2006/018220 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LINZ) 23 February 2006 (2006-02-23) page 12, lines 1-3; claim 1; examples 99,110 ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

18 June 2007

Date of mailing of the International search report

25/06/2007

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

Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/051139

96

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/020722 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application page 15, line 5 - line 11; claims 1,9 -----	2-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/051139

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claim: 1

Process for the preparation of the dihydropteridinone (I).

2. claims: 2-12

Trihydrochloride forms of (I) and related claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004076454 A	10-09-2004	AU 2003215591 A1	17-09-2004
		BR PI0318145 A	21-02-2006
		CA 2517020 A1	10-09-2004
		CN 1745081 A	08-03-2006
		EP 1599478 A1	30-11-2005
		JP 3876265 B2	31-01-2007
		JP 2006514667 T	11-05-2006
		MX PA05009068 A	19-10-2005
WO 2006018220 A2	23-02-2006	AU 2005274338 A1	23-02-2006
		CA 2576290 A1	23-02-2006
WO 03020722 A	13-03-2003	AT 332898 T	15-08-2006
		CA 2458699 A1	13-03-2003
		CN 1551881 A	01-12-2004
		DK 1427730 T3	06-11-2006
		EP 1427730 A1	16-06-2004
		HR 20040213 A2	28-02-2005
		HU 0401293 A2	28-10-2004
		JP 3876254 B2	31-01-2007
		JP 2005501904 T	20-01-2005
		MX PA04002067 A	07-06-2004
		NZ 531928 A	28-10-2005
		UA 76512 C2	15-07-2004
		YU 27304 A	17-08-2006
		ZA 200401365 A	27-05-2005

PATENT COOPERATION TREATY

100

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2007/051139	International filing date (day/month/year) 07.02.2007	Priority date (day/month/year) 08.02.2006
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D475/00 A61K31/19		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1 (a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Von Daacke, Axel Telephone No. +49 89 2399-8286
---	--	--



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/051139

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/051139

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-12</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

103

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/051139

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
- 2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/051139

IV NON-UNITY

- (A) Claim 1 describes a process for the preparation of dihydropteridinone derivative (I).
- (B) Claims 2-12 describe trihydrochloride forms of (I), processes for their preparation and uses thereof.

The common concept linking the inventions (A) and (B) together is represented by the compound (I). As this compound is already known from WO2004/076454, the presently claimed object lacks unity in the sense of Rule 13(1) and (2) PCT.

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 2004/076454 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application

D2: WO 03/020722 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HOFFMANN MATTHIAS [DE]; GRAUERT MATT) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

Invention (A)

The subject-matter of Claim 1 is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The reaction is generically covered e.g. by Claim 11 of D1 and by scheme 3A on page 19 (initial alkylation) but not explicitly mentioned in the preparation of compound (I). Compound (I) is listed in table 1 of D1 (Compound 99 and 110).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/051139

Invention (B)

The subject-matter of Claims 2-12 is considered to be novel, either (Article 33(2) PCT. None of the cited prior art documents describes a hydrochloride salt of the compound (I).

3. INVENTIVE STEP

Invention (A)

The subject-matter of Claim 1 does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

As already stated above, the reaction sequence is generically covered by Claim 11, or alternatively by pages 7 and 8. Thus, the use of specific starting compounds, i.e. the use of compounds (II) and also (III) wherein R10 denotes NH-L-R5 with the specific substituents as present in Compounds 99 or 110 is already foreshadowed by D1. The initial alkylation step (Scheme 3A, page 19) does not explicitly include dimethylcarbonate as used in the presently claimed process. However, dimethylcarbonate is a well known alkylation reagent and its use does not appear to involve any inventive effect.

Invention (B)

The subject-matter of Claims 2-12 does not seem to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT, either. D1 as well as D2 disclose related compounds and even D1 already compound (I). Both documents disclose also pharmaceutical acceptable salts thereof and its use in pharmaceutical compositions. The hydrochloric acid salts are explicitly mentioned on page 15, line 10 of D2 and exemplified with individual compounds, e.g. example 218 (see page 55).

In view of D1 or D2, either alone or in its combination, and having regard to the general technical knowledge, the existence of a specific trihydrochloric salt of (I), even in crystalline form, and its use in pharmaceutical composition cannot be considered as involving an inventive step per se. An inventive step may, however, be recognized if a surprising or unexpected effect can be demonstrated for the trihydrochloric salt form.

106

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection.

VI CERTAIN DOCUMENTS CITED

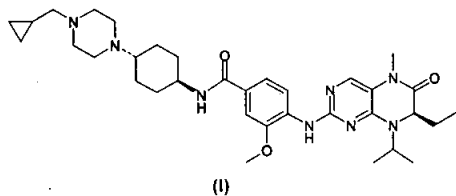
D3: WO 2006/018220 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER
INGELHEIM PHARMA [DE]; LINZ) 23 February 2006 (2006-02-23)

This document discloses the process according to Claim 1. The alkylation step
(forming (II)) may be performed according well known techniques (page 12). The
priority documents have not been checked re Article 33(3) PCT.

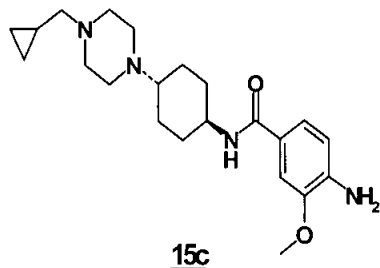
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País EP 06101414.8 08/02/2006 (51) Int Cl: (71) Solicitante(s) (72) Inventor(es) (74) Apoderado: C07D 475/000 BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH MATTHIAS GRAUERT Y OTROS EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: No. de solicitud PCT/EP2007/051139 08/09/2008 07/02/2007 (87) Publicación internacional Fecha: N° publicación: 16/08/2007 WO 2007/090844 A1	
(54) Titulo: FORMAS TRIHIDROCLORURO DE UN DERIVADO DE DIHIDROPTERIDINONA Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION	

Reivindicación(es):

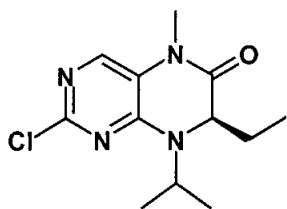
1. Procedimiento para la fabricación del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I)



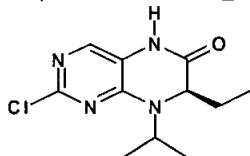
caracterizado porque un compuesto de fórmula **15c**



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **16**,



en el que el compuesto de fórmula **16** se prepara por metilación de un compuesto de fórmula **8**



en presencia de carbonato de dimetilo.

2. Sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

3. Formas cristalinas hidratadas de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

4. Forma cristalina trihidratada de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I), según la reivindicación 1.

5. Procedimiento para la fabricación de la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de poner en contacto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[{(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida disuelta en un disolvente adecuado o en mezclas de disolventes, con ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno gaseoso disuelto en un disolvente orgánico y recogiendo el precipitado formado.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082674- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:51:42 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 60,427
 FECHA : JULIO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

REPRESENTANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678332	28/07/2008	43,095,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

0010:09255-841-102-8.

109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082674- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:51:42
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION I
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 108

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐

SIRZ

Firma Responsable

Fecha agosto 8-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 110

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 82674
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051139
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6798
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 SET. 2008

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

adpall