



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

08-117648

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMAS POLIMORFAS

(Anexo 62)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

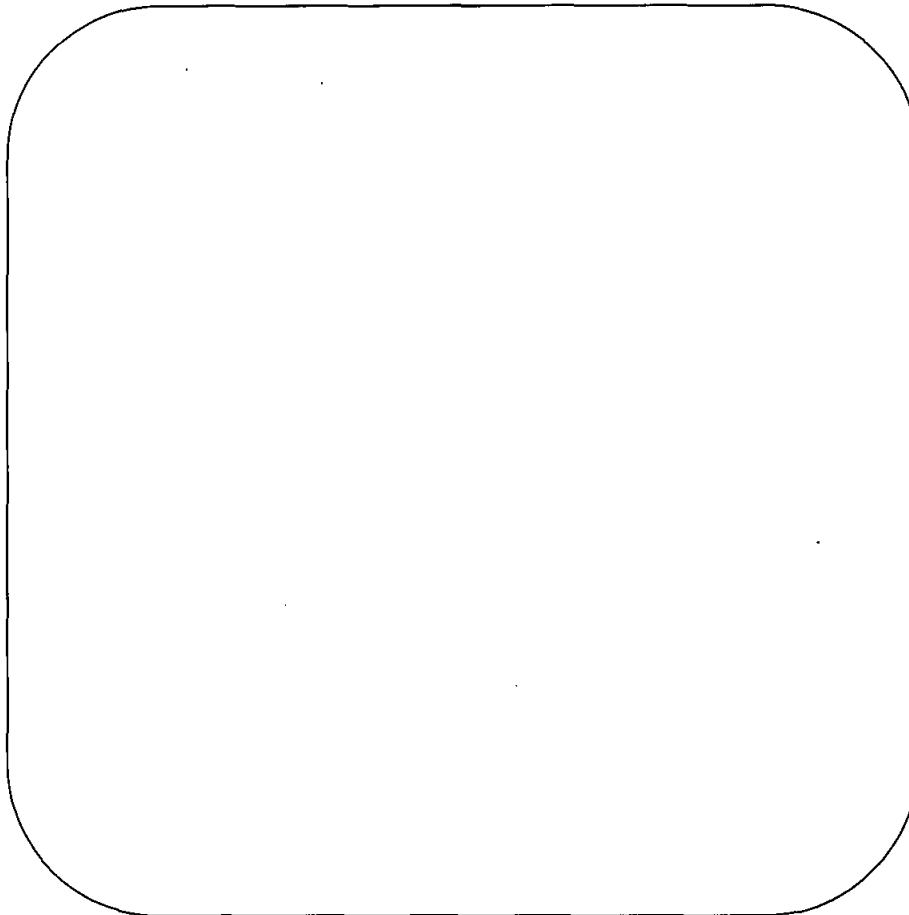
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-117648- -00000-0000 Fecha: 2008-11-05 09:07:19 Dep. 2020 NUECREACION Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL Act. 411 PRESENTACION Folios: 58	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Peter SIEGER Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania 3. Peter KOHLBAUER Mozartstrasse 10, 88400 Biberach, Alemania 5. Martin RENZ Haldenweg 18, 88436 Eberhardzell-Dietenwengen, Alemania 2. Dirk KEMMER Kreuznacher Str. 7, 55452 Guldental, Alemania 4. Thomas NICOLA Stauferring 3, 55218 Ingelheim am Rhein, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/054201</u> Fecha: <u>30 de abril de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/128721 A1</u> Fecha: <u>15 de noviembre de 2007</u>			
6 Título (54) FORMAS POLIMORFAS			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 473/004</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>4 de mayo de 2006</u>	(31) Número de Solicitud <u>06009202.0</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-85,031</u> Fecha: <u>28 de octubre de 2008</u>			

10

Anexos:

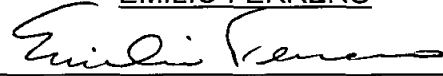
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión 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 FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/128721 A1

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 10 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 6

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

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

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

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

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

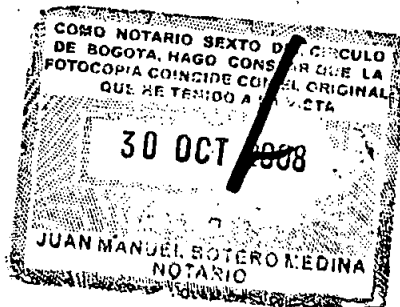
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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

PAGADO





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

30 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Richard

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Mrb ENE - 4 A 11:44

OFICE DE LEGALIZACIONES
MAYORIA DE BOGOTA D.C

11:44 A-44

COZ AMERICA S.A.
PASADENA 1 INTERIOR
1-2451334
Resolución No. 57 y 60 de 1974

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, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9259
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en

INTERNATIONAL GMBH

ppa.

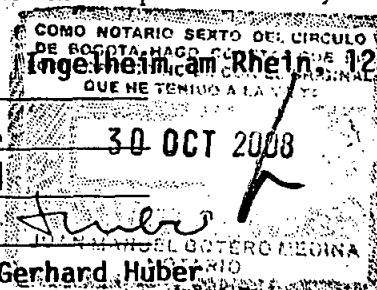
ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Hüber

Firma



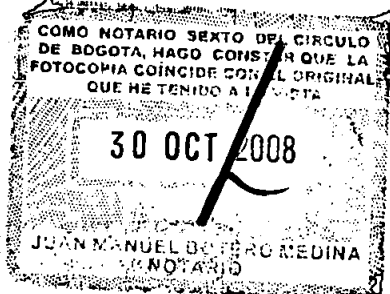
30 OCT 2008

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 dárllo. 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.

...a consular certificate on (1)
...the company which grants
...that it is in actual exercise of
(3) that the persons who execute the
...to prove the above facts (1), (2).

6
BIBLIO

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



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL C. NOT. QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
50 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts



[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20,-
13. DEZ. 1995

Mainz, den
[Signature]
Amtsnotar

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

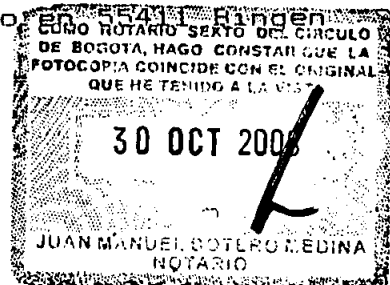
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55491 Ringen

a quienes conozco en persona.



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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

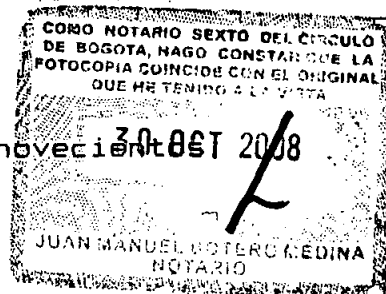
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco



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

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

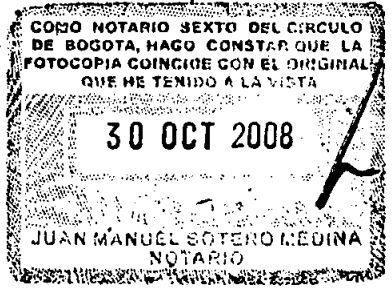
Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriormente 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 HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
CALLE 100 No. 599 Minustia



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

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

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

1496 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
CORRESPONDE
LAS FUNCIONES

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

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

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

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

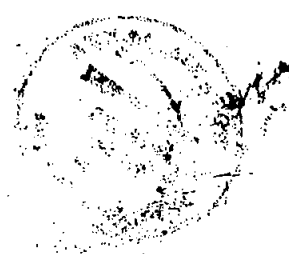
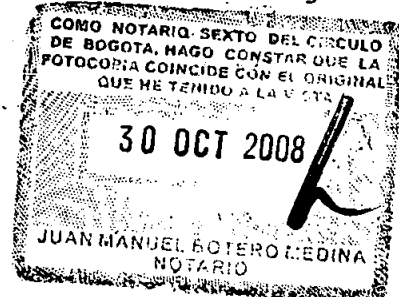
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M^r. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

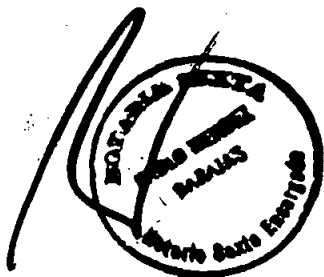
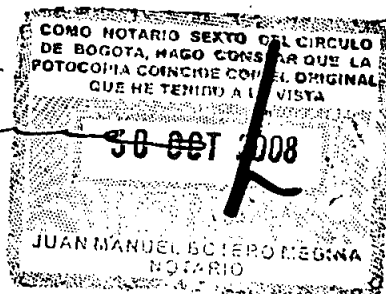
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(eron) la(s)

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.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/128721 A1

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

Guldental (DE). KOHLBAUER, Peter [DE/DE]; Mozart-
strasse 10, 88400 Biberach (DE). NICOLA, Thomas
[DE/DE]; Slauferring 3, 55218 Ingelheim am Rhein
(DE). RENZ, Martin [DE/DE]; Haldenweg 18, 88436
Eberhardzell-Dietenwengen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/054201

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. April 2007 (30.04.2007)

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; Boehringer Ingel-
heim Pharma GmbH & CO. KG, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, 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.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06009202.0 4. Mai 2006 (04.05.2006) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BF, BG, BH, 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, GT, 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): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATION-
ALGMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

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

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

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

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIEGER, Peter
[DE/DE]; Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach (DE).
KEMMER, Dirk [DE/DE]; Kreuznacher Str. 7, 55452

(54) Title: POLYMORPHS

(54) Bezeichnung: POLYMORPHE

(57) Abstract: The invention relates to polymorphic crystal modifications of 1-((4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl)-3,7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)xanthine, their production and their use for the preparation of a drug.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft polymorphe Kristallmodifikationen von 1- ((4-Methyl-chinazolin-2yl) methyl) -3-7- (2-butin-1-yl) -8- (3- (R) -amino-piperidin-1-yl) -xanthin deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

WO 2007/128721 A1

Polymorphe

Die Erfindung betrifft polymorphe Kristallmodifikationen eines DPP-IV Inhibitors, deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

5

Das Enzym DPP-IV, auch bekannt unter der Bezeichnung CD26, ist eine Serinprotease, die bei Proteinen mit einem Prolin oder Alanin Rest am N-terminalen Ende die Abspaltung von Dipeptiden begünstigt. DPP-IV Inhibitoren beeinflussen dadurch den Plasmaspiegel bioaktiver Peptide einschließlich des Peptids GLP-1.

10 Verbindungen dieses Typs sind interessant zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, Prädiabetes, oder Verminderung der Glukosetoleranz.

15

In WO 2004/018468 werden DPP-IV Inhibitoren mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften beschrieben. Ein Beispiel der dort offenbarten Inhibitoren ist 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin verschiedene polymorphe Kristallmodifikationen annehmen kann und dass die in WO 2004/018468 hergestellte Verbindung bei Raumtemperatur als eine

25 Mischung zweier enantiotroper Polymorphe vorliegt. Die Temperatur bei der sich die beiden Polymorphe ineinander umwandeln liegt bei $25 \pm 15^\circ\text{C}$ (siehe Abbildung 1 und 2).

Die reine Hochtemperaturform (Polymorph A), die durch Erwärmen des Gemisches auf Temperaturen $>40^\circ\text{C}$ erhalten werden kann, schmilzt bei $206 \pm 3^\circ\text{C}$. Im Röntgenpulverdiagramm (siehe Abbildung 3) zeigt diese Form charakteristische Reflexe bei folgenden d-Werten: 11.49 Å, 7.60 Å, 7.15 Å, 3.86 Å, 3.54 Å und 3.47 Å (siehe auch Tabelle 1 und 2).

30

- 2 -

Herstellen lässt sich wasserfreies Polymorph A dadurch, dass man

- (a) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin in absolutem Ethanol zum Rückfluß erhitzt und
5 gegebenenfalls filtriert,
- (b) die heiße Lösung bzw. das heiße Filtrat bis zum Einsetzen der Kristallisation abkühlt,
- (c) mit einem Lösungsmittel wie tert.-Butylmethylether verdünnt,
- (d) das Lösungsmittelgemisch absaugt und
- 10 (e) das Polymorph A bei 45°C im Vakuum trocknet.

Die Tieftemperaturform (Polymorph B) wird durch Abkühlen auf Temperaturen <10 °C erhalten. Im Röntgenpulverdiagramm (siehe Abbildung 4) zeigt diese Form charakteristische Reflexe bei folgenden d-Werten: 11.25 Å, 9.32 Å, 7.46 Å, 6.98 Å
15 und 3.77 Å (siehe auch Tabelle 3 und 4).

Herstellen lässt sich wasserfreies Polymorph B dadurch, dass man

- (a) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin in absolutem Ethanol löst und zum Rückfluß erhitzt und
20 gegebenenfalls filtriert,
- (b) die heiße Lösung bzw. das heiße Filtrat für die Kristallisation unter eine Temperatur von 10°C abkühlt,
- (c) mit einem Lösungsmittel wie tert.-Butylmethylether verdünnt,
- (d) das Lösungsmittelgemisch absaugt und
- 25 (e) das Polymorph bei einer Temperatur von weniger als 10°C unter Vakuum trocknet.

Ein anderes Polymorph (Polymorph C) zeigt im Röntgenpulverdiagramm (siehe Abbildung 5) charakteristische Reflexe bei folgenden d-Werten: 12.90 Å, 11.10 Å,
30 6.44 Å, 3.93 Å und 3.74 Å (siehe auch Tabelle 5).

Man erhält Polymorph C, wenn man

- 3 -

- (a) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin in Methanol löst und zum Rückfluß erhitzt und gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivkohle filtriert,
- (b) die methanolische Lösung auf eine Temperatur von 40-60°C abkühlt,
- 5 (c) mit einem Lösungsmittel wie tert.-Butylmethylether oder Diisopropylether versetzt,
- (d) die resultierende Suspension zunächst langsam auf 15-25°C und später dann auf 0-5°C abkühlt,
- (e) die entstandenen Kristalle absaugt und nochmals mit tert.-
- 10 Butylmethylether oder Diisopropylether nachwäscht und
- (f) die so erhaltenen Kristalle bei einer Temperatur von 70°C im Vakuumtrockenschrank trocknet.

Ein weiteres Polymorph (Polymorph D) schmilzt bei 150±3 °C. Dieses Polymorph
 15 erhält man, wenn Polymorph C auf eine Temperatur von 30-100°C erwärmt bzw. bei dieser Temperatur trocknet.

Schliesslich gibt es auch Polymorph E, das bei einer Temperatur von 175±3 °C schmilzt. Wasserfreies Polymorph E entsteht, wenn Polymorph D geschmolzen wird.
 20 Bei weiterer Erwärmung kristallisiert aus der Schmelze Polymorph E aus.

Die so erhaltenen Polymorphe können ebenso wie die in WO 2004/018468 beschriebene Polymorphenmischung der beiden Polymorphe A und B zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, das zur Behandlung von
 25 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Prädiabetes oder verminderter Glukosetoleranz, mit rheumatoider Arthritis, Adipositas, oder durch Calcitonin verursachter Osteoporose, sowie von Patienten, bei denen eine Allograft Transplantation vorgenommen wurde. Diese Arzneimittel enthalten neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen wenigstens 0,1% bis 0,5%, vorzugsweise wenigstens 0,5% bis
 30 1,5% und besonders bevorzugt wenigstens 1% bis 3% eines der Polymorphe A, B, oder C

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1 Kristallisation des Polymorphs A

- 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-
5 piperidin-1-yl)-xanthin Rohsubstanz wird mit der 5-fachen Menge an absolutem
Ethanol zum Rückfluß erhitzt und die heiße Lösung über Aktiv-Kohle klarfiltriert. Nach
Abkühlen des Filtrates auf 20°C und Einsetzen der Kristallisation wird mit tert.-
Butylmethylether auf das doppelte Volumen verdünnt. Anschliessend wird die
Suspension wird auf 2°C abgekühlt, 2 Stunden nachgerührt, abgesaugt und im
10 Vakuumtrockenschrank bei 45°C getrocknet.

15

Polymorph A schmilzt bei 206 ± 3 °C. Im DSC-Diagramm ist ein weiteres schwach
endothermes Signal bei ca. 25 °C zu beobachten. Hierbei handelt es sich um einen

- 5 -

voll reversiblen Fest-Fest-Phasenübergang zwischen den beiden enantiotropen Kristallmodifikationen A und B. Die Form A ist oberhalb dieser Umwandlungstemperatur die thermodynamische stabile Modifikation, Form B ist unterhalb dieser Umwandlungstemperatur die thermodynamische stabile Modifikation.

5

Abbildung 2 zeigt ein cyclisches DSC-Diagramm, bei dem insgesamt 3 x über den Phasenübergang von -40 °C nach 120 °C und umgekehrt hinweg gefahren wurde. Beim Aufheizen wird dabei der Phasenübergang als endothermes Signal beobachtet, beim Abkühlen entsprechend als exothermes Signal. Beim ersten Aufheizzyklus

10

kann der Phasenübergang auch als endothermes Doppelsignal bzw. als sehr breites Signal beobachtet werden, bei allen weiteren Zyklen tritt das Signal als sehr scharfes endothermes bzw. exothermes Signal auf, je nachdem ob aufgeheizt oder abgekühlt wird.

Tabelle 1: Indizierte Röntgenreflexe bis 30 ° 2 Θ mit Intensitäten (normiert) für das wasserfreie Polymorph A

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

Tabelle 2: Gittermetrik der wasserfreien Form A

Symmetrie:	Monoklin
Raumgruppe:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β :	100,95(6) °
Zellvolumen:	4907(11) Å ³

5

Beispiel 2 **Kristallisation des Polymorphs B**

Polymorph B erhält man, durch Abkühlen der Form A aus Beispiel 1 auf Temperaturen <10 °C.

10

21

5 Tabelle 3: Indizierte Röntgenreflexe bis 30 ° 2 Θ mit Intensitäten (normiert) für die wasserfreie Form B

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001

2 Θ [°]	Intensität I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indizierung			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Tabelle 4: Gittermetrik der wasserfreien Form B

Symmetrie:	Monoklin
Raumgruppe:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β:	95,6(2) °
Zellvolumen:	4823(3) Å ³

5 Beispiel 3 **Kristallisation des Polymorphs C**

1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin Rohsubstanz (26kg) wird mit 157 l Methanol zum Rückfluß erhitzt, mit 1,3 kg Aktiv-Kohle versetzt und nach 30 minütigem Rühren filtriert und mit

- 13 -

26 l Methanol nachgespült. Aus dem Filtrat werden 122 l Methanol abdestilliert, der Rückstand wird anschliessend 45-55°C abgekühlt. Zum Rückstand werden 52 l tert.-Butylmethylether über 30 Minuten hinzugegeben. Anschliessend wird weitere 60 Minuten bei 45-55°C nachgerührt. Innerhalb dieser Zeit erfolgt die Kristallisation. Zur

5 Suspension werden weitere 78 l tert. Butylmethylether über 30 Minuten zugegeben und anschliessend wird noch einmal 60 Minuten bei 45-55°C nachgerührt. auf das vierfache Volumen verdünnt. Die Suspension wird langsam auf 15-25°C abgekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach Abkühlen der Suspension auf 0-5°C werden die Kristalle abgesaugt, mit 2 Portionen tert.-Butylmethylether

10 nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 70°C getrocknet.

Tabelle 5: Röntgenreflexe bis 30 ° 2 Θ mit Intensitäten (normiert) für die wasserfreie Form C

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensität I/I ₀ [%]
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

5

Beispiel 4 Kristallisation des Polymorphs D

Polymorph **D** erhält man, wenn Polymorph C aus Beispiel 3 auf eine Temperatur von 30-100°C erwärmt bzw. bei dieser Temperatur trocknet wird.

10 **Beispiel 5 Kristallisation des Polymorphs E**

Wasserfreies Polymorph E entsteht, wenn Polymorph D geschmolzen wird. Bei weiterer Erwärmung kristallisiert aus der Schmelze Polymorph E aus.

- Im DSC-Diagramm der Form C sind eine ganze Reihe von Signalen zu beobachten.
- 5 Stärkstes Signal ist der Schmelzpunkt der wasserfreien Form A bei ca. 206 °C, welche innerhalb des DSC-Experimentes erzeugt wird. Vor dem Schmelzpunkt sind eine Reihe weiterer endothermer und exothermer Signale zu beobachten. So zum Beispiel ein sehr breites und schwaches endothermes Signal zwischen 30 und 100°C, welches mit dem Hauptgewichtsverlust in der Thermogravimetrie (TR)
- 10 korreliert. Aus einem TG/IR-Kopplungsexperiment kann die Information abgeleitet werden, dass nur Wasser aus der Probe in diesem Temperaturbereich entweicht. Ein Röntgenpulverdiagramm, welches von einer bei 100 °C getemperten Probe aufgenommen wurde, zeigt andere Röntgenreflexe als das Ausgangsmaterial, was den Schluß nahe legt, daß es sich bei Form C um eine Hydratphase handelt mit
- 15 einer Stöchiometrie irgendwo im Bereich eines Hemihydrates oder Monohydrates. Bei der getemperten Probe handelt es sich um eine weitere wasserfreie Modifikation D, die allerdings nur unter wasserfreien Bedingungen stabil ist. Die Form D schmilzt

- 16 -

bei ca. 150 °C. Aus der Schmelze kristallisiert eine weitere wasserfreie Kristallmodifikation E, die bei weiterer Erwärmung bei ca. 175 °C schmilzt. Aus der Schmelze der Form E kristallisiert letztendlich Form A. Form E ist ebenfalls eine metastabile Kristallmodifikation, die nur bei hohen Temperaturen auftritt.

5

10

Patentansprüche

1. Wasserfreies Polymorph A der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-
3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin dadurch
5 gekennzeichnet, dass es bei 206 ± 3 °C schmilzt.
2. Polymorph A nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es im
Röntgenpulverdiagramm unter anderen charakteristische Reflexe bei folgenden
d-Werten aufweist: 11.49 Å, 7.60 Å, 7.15 Å, 3.86 Å, 3.54 Å und 3.47 Å.
10
3. Wasserfreies Polymorph B der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-
3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin dadurch
gekennzeichnet, dass es sich bei einer Temperatur von 10-40°C reversibel in
das Polymorph A von Anspruch 1 umwandelt.
15
4. Polymorph B nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es im
Röntgenpulverdiagramm unter anderen charakteristische Reflexe bei folgenden
d-Werten aufweist: 11.25 Å, 9.32 Å, 7.46 Å, 6.98 Å und 3.77 Å.
- 20 5. Polymorph C der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-
butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin dadurch gekennzeichnet, dass
es bei einer Temperatur von 30-100°C Wasser verliert und im DSC-Diagramm
bei ca. 150°C und 175°C weitere thermische Effekte zeigt.
- 25 6. Polymorph C nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es im
Röntgenpulverdiagramm unter anderen charakteristische Reflexe bei folgenden
d-Werten aufweist: 12.90 Å, 11.10 Å, 6.44 Å, 3.93 Å und 3.74 Å.
- 30 7. Wasserfreies Polymorph D der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-
3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin dadurch
gekennzeichnet, dass es bei 150 ± 3 °C schmilzt.

8. Wasserfreies Polymorph E der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin dadurch gekennzeichnet, dass es bei 175 ± 3 °C schmilzt.
- 5 9. Verfahren zur Herstellung des Polymorphs C nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass man
- (a) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin in Methanol zum Rückfluß erhitzt,
- (b) die methanolische Lösung auf eine Temperatur von 40-60°C abkühlt,
- 10 (c) mit einem Lösungsmittel wie tert.-Butylmethylether versetzt,
- (d) die resultierende Suspension zunächst auf 15-25°C und anschliessend auf 0-5°C abkühlt,
- (e) die Kristalle absaugt und
- (f) bei einer Temperatur von 70°C im Vakuum trocknet.
- 15
10. Verfahren nach Anspruch 9 dadurch gekennzeichnet, dass man im Anschluss an Schritt (a) die heiße Lösung filtriert.
11. Verwendung eines der Polymorphe A, B, oder C der Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Prädiabetes oder verminderter Glukosetoleranz, rheumatoider Arthritis, Adipositas, oder durch Calcitonin verursachter Osteoporose sowie von Patienten, bei denen eine Allograft
- 20
- 25 Transplantation vorgenommen wurde.
12. Arzneimittel enthaltend die Verbindung 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln dadurch gekennzeichnet, dass es wenigstens 0,1% bis 0,5% eines der Polymorphe A, B,
- 30 oder C enthält.

Zeichnungen

Abbildung 1: Thermoanalyse der wasserfreien Form A/B

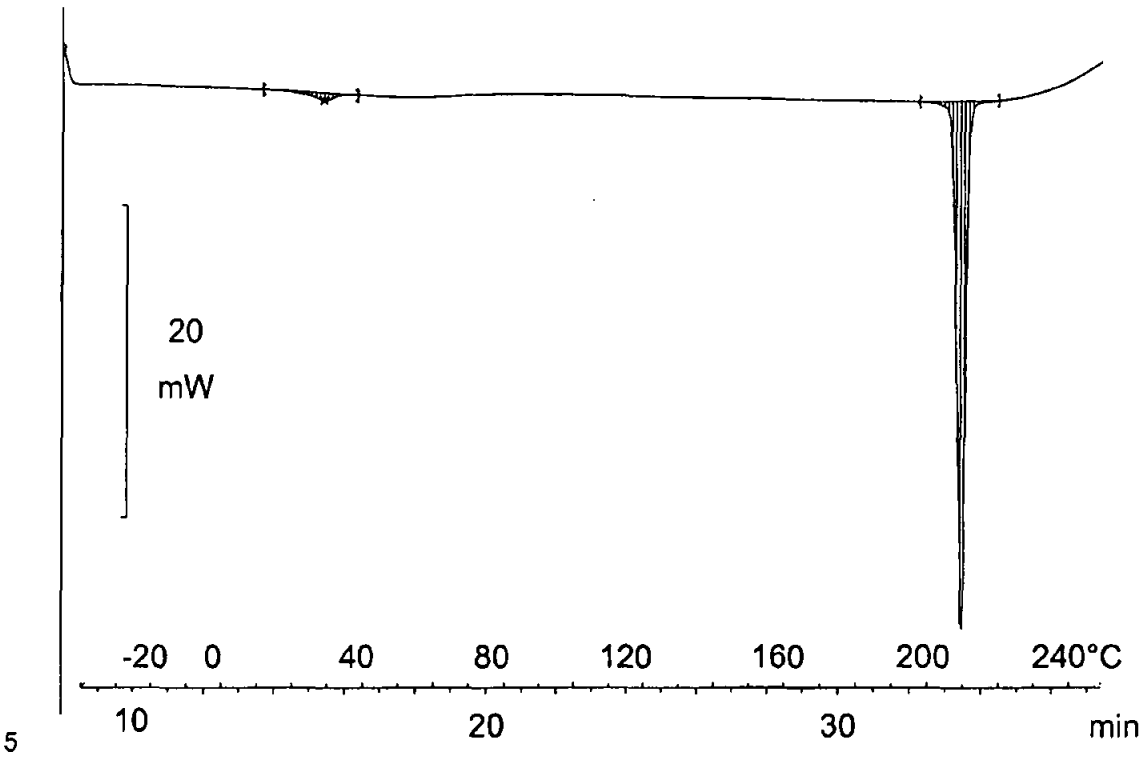


Abbildung 2: Cyclisches DSC-Diagramm des enantiotropen Phasenüberganges

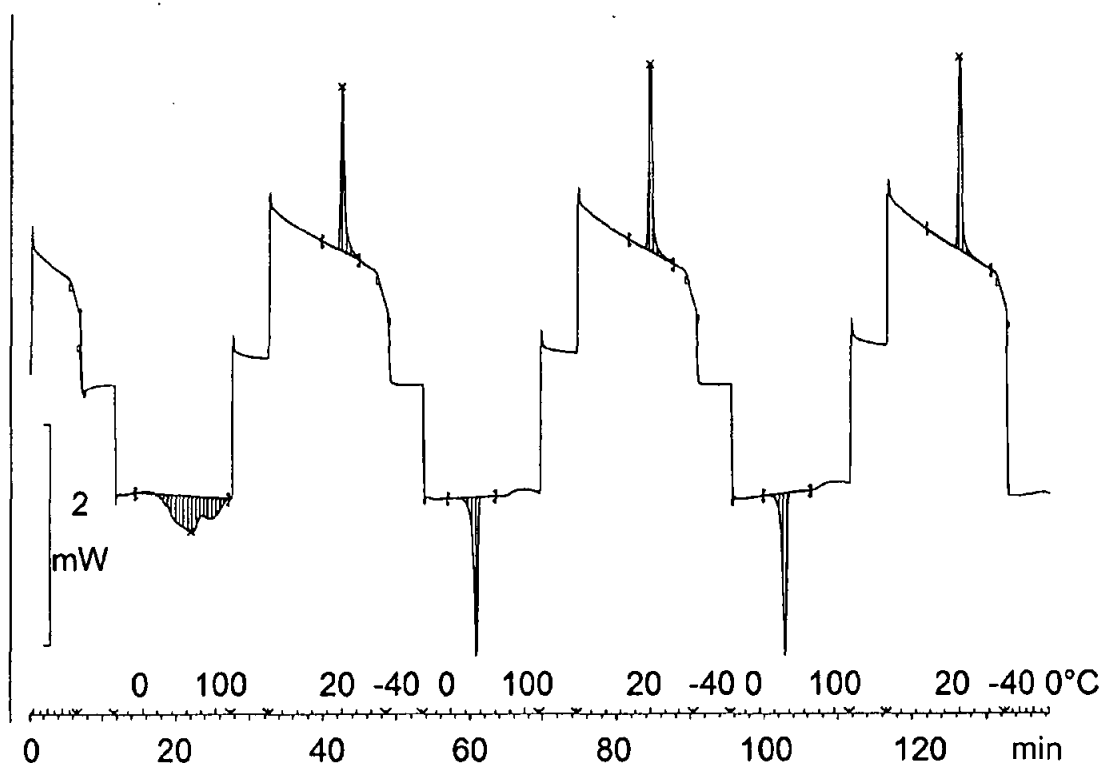


Abbildung 3: Röntgenpulverdiagramm der wasserfreien Form A

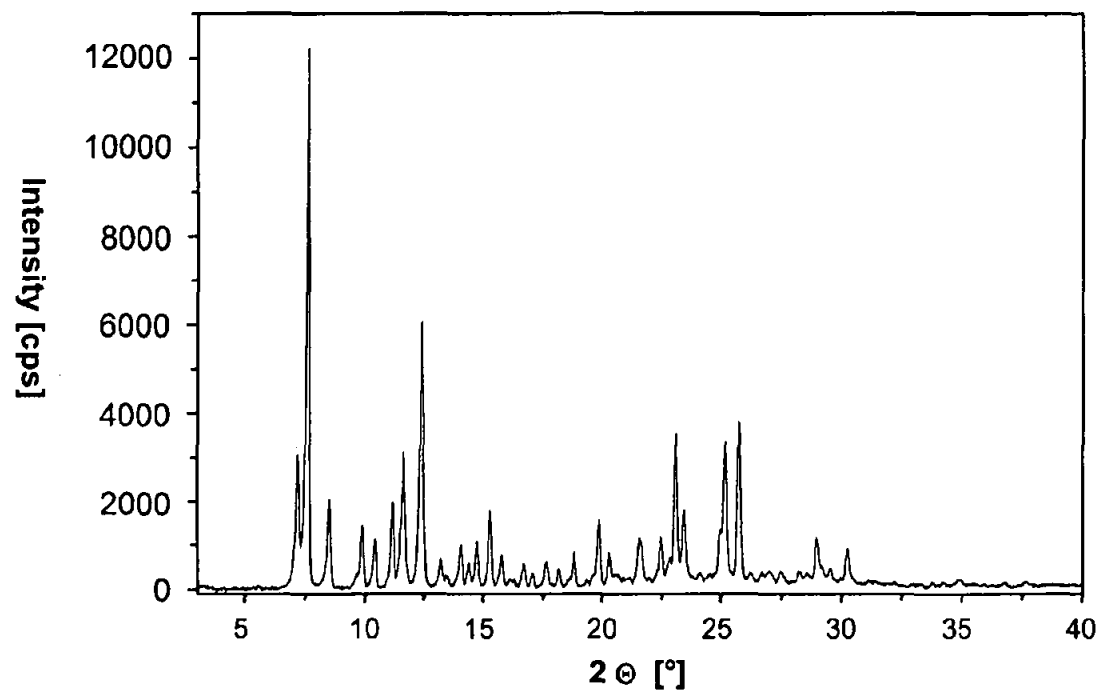


Abbildung 4: Röntgenpulverdiagramm der wasserfreien Form B

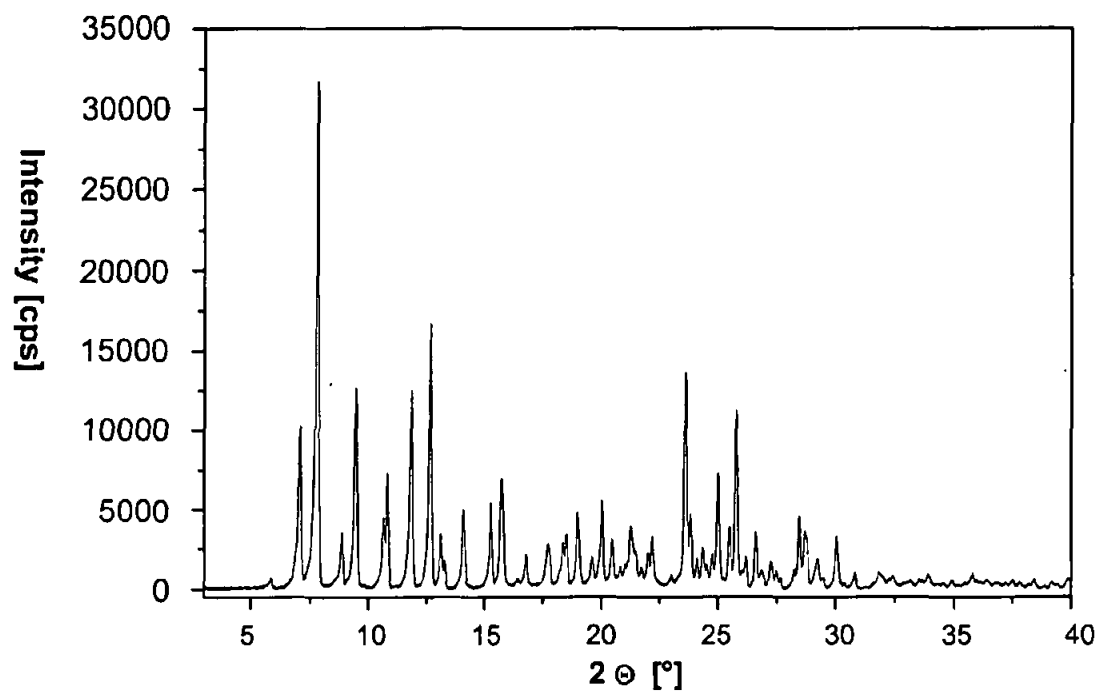


Abbildung 5: Röntgenpulverdiagramm des Polymorphs C

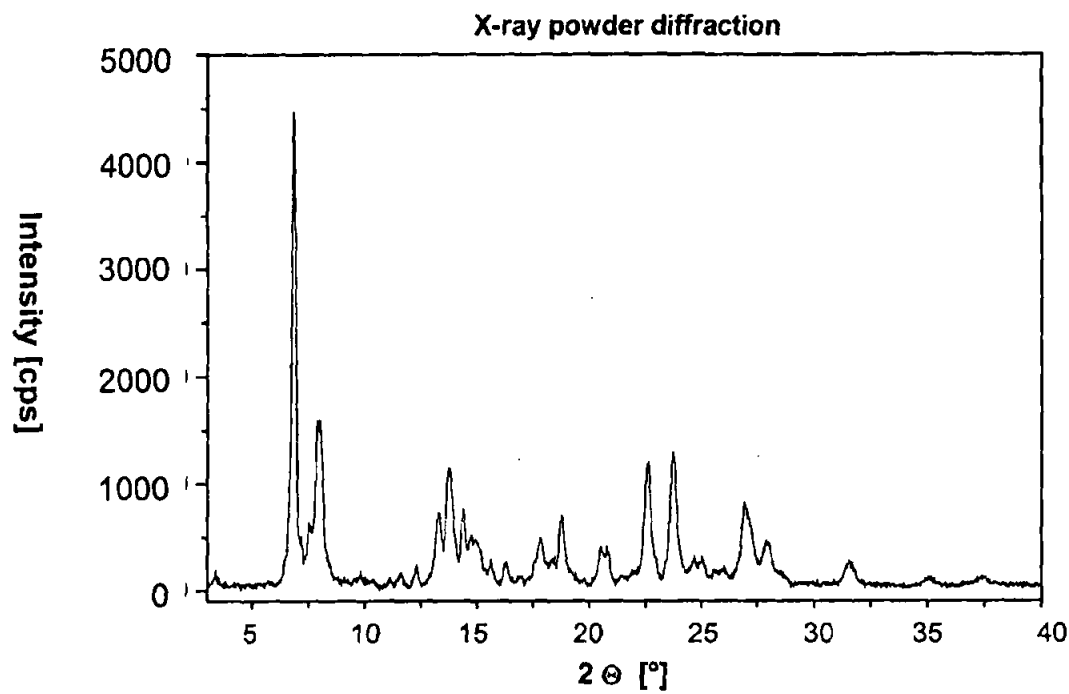
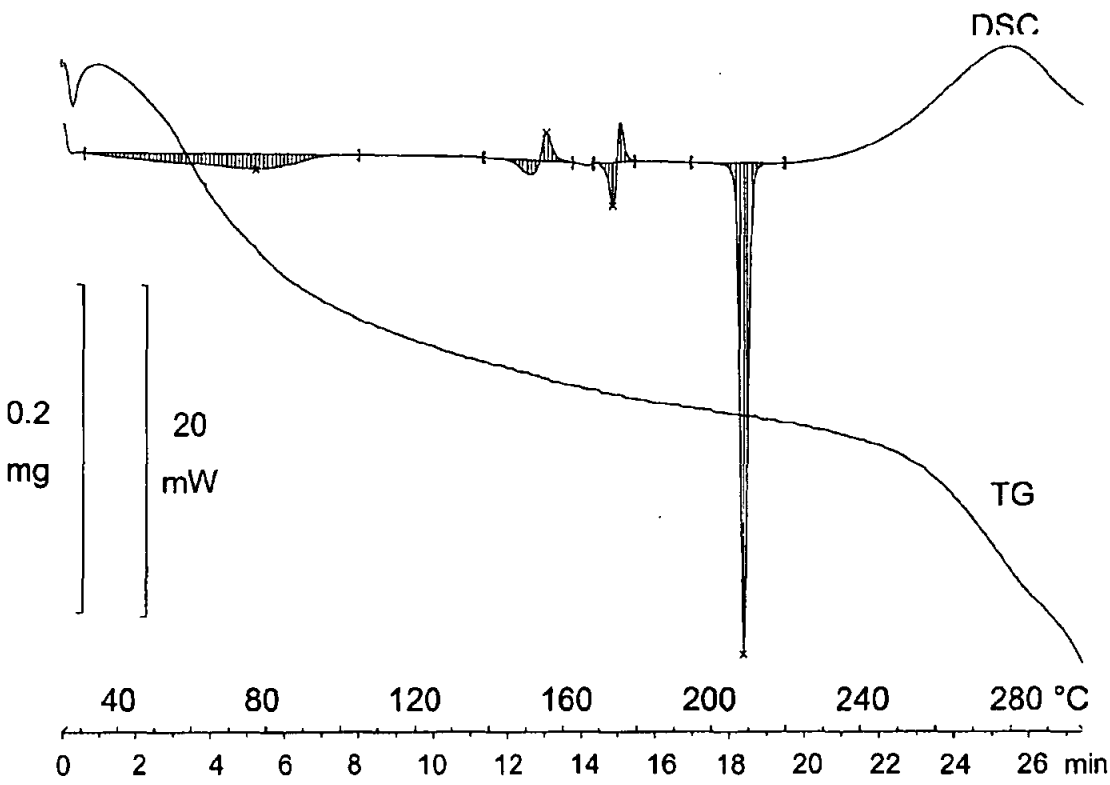


Abbildung 6: Thermoanalyse der Form C



Formas polimorfas

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de un inhibidor de DPP-IV, a su preparación y utilización para la preparación de un medicamento.

La enzima DPP-IV, también conocida bajo la referencia CD26, es una proteasa de la serina, que en el caso de proteínas con un radical prolina o alanina en el extremo N-terminal favorece la separación de dipéptidos. Los inhibidores de DPP-IV influyen por ello sobre el nivel plasmático de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1. Los compuestos de este tipo son interesantes para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una actividad de DPP-IV incrementada o que se pueden evitar o moderar por reducción de la actividad de DPP-IV, especialmente de diabetes mellitus tipo I o tipo II, prediabetes, o reducción de la tolerancia a la glucosa.

En el documento WO 2004/018468 se describen inhibidores de DPP-IV con valiosas propiedades farmacológicas. Un ejemplo de los inhibidores que allí se dan a conocer es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

En el marco de la presente invención se encontró, que 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina puede adoptar diferentes modificaciones polimorfas y que el compuesto preparado en WO 2004/018468 a la temperatura ambiente se presenta como una mezcla de dos polimorfos enantiotrópicos. La temperatura a la cual se modifican entre sí se sitúa en $25 \pm 15^\circ\text{C}$ (véanse Figuras 1 y 2).

La forma pura de alta temperatura (polimorfo A), que se puede obtener calentando la mezcla a temperaturas $>40^\circ\text{C}$, funde a $206 \pm 3^\circ\text{C}$. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 3) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å (véanse también Tablas 1 y 2).

La forma polimorfa A anhidra se puede preparar de manera que

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en etanol absoluto y eventualmente se filtra,

- 2 -

- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría hasta el inicio de la cristalización,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- 5 (e) la forma polimorfa A se seca a vacío a 45 °C.

La forma de temperatura baja (polimorfo B) se obtiene por enfriamiento a temperaturas <10°C. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 4) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å (véanse también Tabla 3 y 4).

- 10 La forma polimorfa B anhidra se puede preparar de manera que

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en etanol absoluto y se calienta a reflujo y, eventualmente, se filtra,
- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría para la
- 15 cristalización por debajo de una temperatura de 10°C,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- (e) la forma polimorfa se seca a vacío a una temperatura menor que 10°C .

- 20 Otra forma polimorfa (polimorfo C) muestra en el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 5) reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å (véase también Tabla 5).

La forma polimorfa C se obtiene, cuando

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en metanol y se calienta a reflujo y, eventualmente, se
- 25 filtra en presencia de carbón activo,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40-60°C,
- (c) se mezcla con un disolvente tal terc-butilmetiléter o diisopropiléter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primero lentamente a 15-25°C y más tarde a 0-5°C,
- 30 (e) los cristales formados se filtran con succión y nuevamente se vuelven a lavar con terc-butilmetiléter o diisopropiléter, y
- (f) los cristales así obtenidos se secan a vacío en la estufa de secado a una temperatura de 70°C .

- 3 -

Una forma polimorfa más (polimorfo D) funde a 150 ± 3 °C. Esta forma polimorfa se obtiene, cuando se calienta la forma polimorfa C a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

Finalmente, también hay una forma polimorfa E, la cual funde a una temperatura de 175 ± 3 °C. La forma polimorfa E anhidra se forma cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

Las formas polimorfas así obtenidas, igualmente que la mezcla de formas polimorfas de los dos polimorfos A y B descrita en el documento WO 2004/018468, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, con artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos al trasplante de un aloinjerto. Estos medicamentos contienen junto a una o varias sustancias de soporte inertes al menos 0,1% a 0,5%, preferentemente al menos 0,5% a 1,5% y, de modo particularmente preferido, al menos 1% a 3% de uno de las formas polimorfas A, B, o C.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención.

Ejemplo 1 **Cristalización de la forma polimorfa A**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo con 5 veces su cantidad en etanol absoluto, y la solución caliente se clarifica por filtración sobre carbón activo. Después de que el filtrado se enfríe a 20 °C y se inicie la cristalización, se diluye con terc-butilmetiléter al doble de volumen. A continuación, la suspensión se enfría a 2°C, se sigue agitando durante 2 horas, se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 45°C en la estufa de secado.

La forma polimorfa A funde a 206 ± 3 °C. En el diagrama DSC se puede observar otra débil señal endotérmica a aproximadamente 25 °C. En este caso, se trata de una transición de fase sólido-sólido totalmente reversible entre las dos modificaciones cristalinas enantiotrópicas A y B. Por encima de esta temperatura de transición, la forma A es la modificación termodinámica estable, por debajo de esta temperatura de transición la forma B es la modificación termodinámica estable.

La Figura 2 muestra un diagrama DSC cíclico en el que se pasó un total de 3 veces por la transición de fase desde -40 °C hacia 120 °C y viceversa. Durante el calentamiento se observa en este caso la transición de fase como señal endotérmica y, de forma correspondiente, como señal exotérmica durante el enfriamiento. En el primer ciclo de calentamiento la transición de fase se puede observar también como señal endotérmica doble o, respectivamente, como señal muy ancha, en todos los demás ciclos la señal aparece como señal endotérmica o, respectivamente exotérmica muy fuerte, según que se caliente o se enfríe.

10 Tabla 1: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 θ con intensidades as) para la forma polimorfa A anhidra

2 θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

Tabla 2: Dimensiones de la red de la forma A anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β:	100,95(6) °
Volumen de la celda:	4907(11) Å ³

Ejemplo 2 **Cristalización de la forma polimorfa B**

- 5
- La forma polimorfa B se obtiene por enfriamiento de la forma A del Ejemplo 1 a temperaturas <10 °C.

Tabla 3: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 θ con intensidades (normalizadas) para la forma B anhidra

2 θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			h	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d_{hkl} [Å]	Indicación			$d_{exp-calc}$ [Å]
			H	k	l	
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014

2 Θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d_{hkl} [Å]	Indicación			$d_{exp-calc}$ [Å]
			H	k	l	
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Tabla 4: Dimensiones de la red de la forma B anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β :	95,6(2) °
Volumen de la celda:	4823(3) Å ³

5 Ejemplo 3 **Cristalización de la forma polimorfa C**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (26 kg) se calienta a reflujo con 157 l de metanol, se mezcla con 1,3 kg de carbón activo y después de una agitación de 30 minutos se filtra y se vuelve a lavar con 26 l de metanol. A partir del filtrado se separan por destilación 122 l de metanol, el residuo se enfría a continuación a 45-55°C. Al residuo se añaden 52 l de terc-butilmetiléter en el espacio de 30 minutos. A

10

continuación se sigue agitando a 45-55°C durante 60 minutos. Durante este tiempo tiene lugar la cristalización. En el espacio de 30 minutos se añaden a la suspensión otros 78 l de terc-butilmetiléter y, a continuación, se sigue agitando aún durante 60 minutos a 45-55°C. Se diluye hasta 4 veces su volumen. La suspensión se enfría lentamente a 15-25°C y a esta temperatura se sigue agitando durante una noche. Después de enfriar la suspensión a 0-5°C se filtran con succión los cristales, se vuelven a lavar con 2 porciones de terc-butilmetiléter y se secan a vacío en la estufa de secado a 70°C.

10 Tabla 5: Reflejos de rayos X hasta 30 ° 2 Θ con intensidades (normalizadas) para la forma C anhidra

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

Ejemplo 4 Cristalización de la forma polimorfa D

15 La forma polimorfa D se obtiene, cuando la forma polimorfa C del ejemplo 3 se calienta a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

Ejemplo 5 Cristalización de la forma polimorfa E

- 10 -

La forma polimorfa E anhidra se origina cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

En el diagrama DSC de la forma C se puede observar toda una serie de
5 señales. La señal más fuerte es el punto de fusión de la forma A anhidra a
aproximadamente 206 °C, la cual se origina durante el experimento DSC. Antes del
punto de fusión se puede observar una serie de otras señales endotérmicas y
exotérmicas. Así, por ejemplo, una señal endotérmica muy ancha y muy débil entre
30 y 100°C, la cual corre paralela con la principal pérdida de peso en la
10 termogravimetría (TR). A partir de un experimento de acoplamiento TG/IR se puede
deducir la información de que en este intervalo de temperatura sólo se evade agua
de la muestra.

Un diagrama de polvo por rayos X, el cual se tomó de una muestra atemperada a
100 °C, muestra otros reflejos de rayos X que el material de partida, lo cual lleva a la
15 conclusión de que en el caso de la forma C se trata de una fase hidratada con una
estequiometría situada en algún punto en el ámbito de un semihidrato o un
monohidrato. En el caso de la muestra atemperada se trata de otra modificación D
anhidra, la cual sin embargo sólo es estable bajo condiciones anhidras. La forma D
funde a aproximadamente 150 °C. A partir de la masa fundida cristaliza otra
20 modificación cristalina anhidra E, la cual al seguir calentando funde a
aproximadamente 175°C. A partir de la masa fundida de la forma E cristaliza
finalmente la forma A. La forma E es igualmente una modificación cristalina
metaestable, la cual sólo aparece a elevadas temperaturas.

25

30

Reivindicaciones

1. Forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 206 ± 3 °C.
5
2. Forma polimorfa A según la reivindicación 1, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å .
10
3. Forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 10-40°C se transforma reversiblemente en la forma polimorfa A de la reivindicación 1.
15
4. Forma polimorfa B según la reivindicación 3, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.
- 20 5. Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 30-100°C pierde agua y en el diagrama DSC a aproximadamente 150°C y 175°C presenta otros efectos térmicos.
- 25 6. Forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.
7. Forma polimorfa D anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina caracterizada porque funde a 150 ± 3 °C.
30

8. Forma polimorfa E anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 175 ± 3 °C.
- 5 9. Procedimiento para la preparación de la forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizado porque
- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en metanol,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40-60°C,
- 10 (c) se mezcla con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primeramente a 15-25°C y, a continuación, a 0-5°C,
- (e) los cristales se filtran con succión y
- (f) se secan a vacío a una temperatura de 70°C.
- 15
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque a continuación de la etapa (a) la solución caliente se filtra.
11. Uso de una forma polimorfa A, B, o C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina para la
- 20 preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos a un trasplante de aloinjerto.
- 25
12. Medicamento que contiene el compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, caracterizado porque contiene al menos 0,1% a 0,5% de una de las formas polimorfas A, B, o C.
- 30

Resumen

FORMAS POLIMORFAS

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de 1-[(4-metil-
5 quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, a
su preparación y uso para la preparación de un medicamento.

10

15

20

25

30

Dibujos

Figura 1: Termoanálisis de la forma anhidra A/B

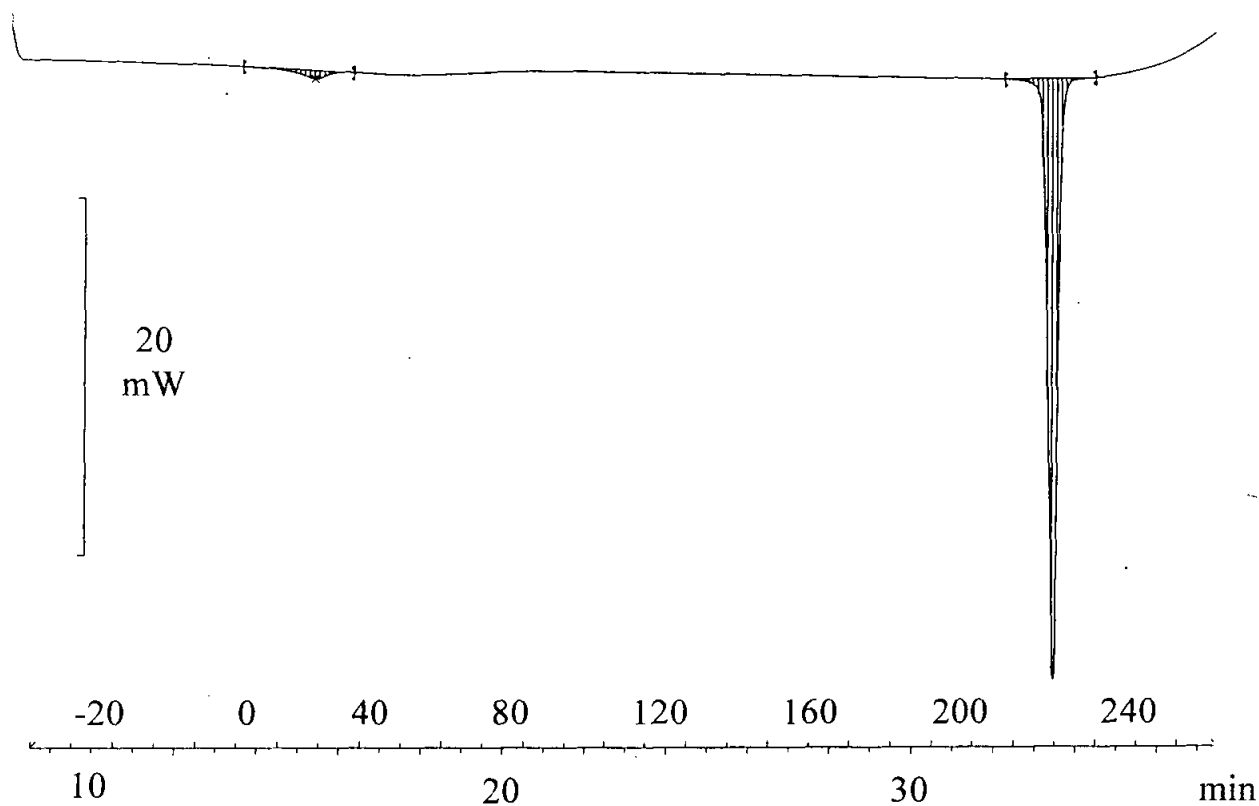


Figura 2: Diagrama DSC cíclico de la transición de fase enantriópica

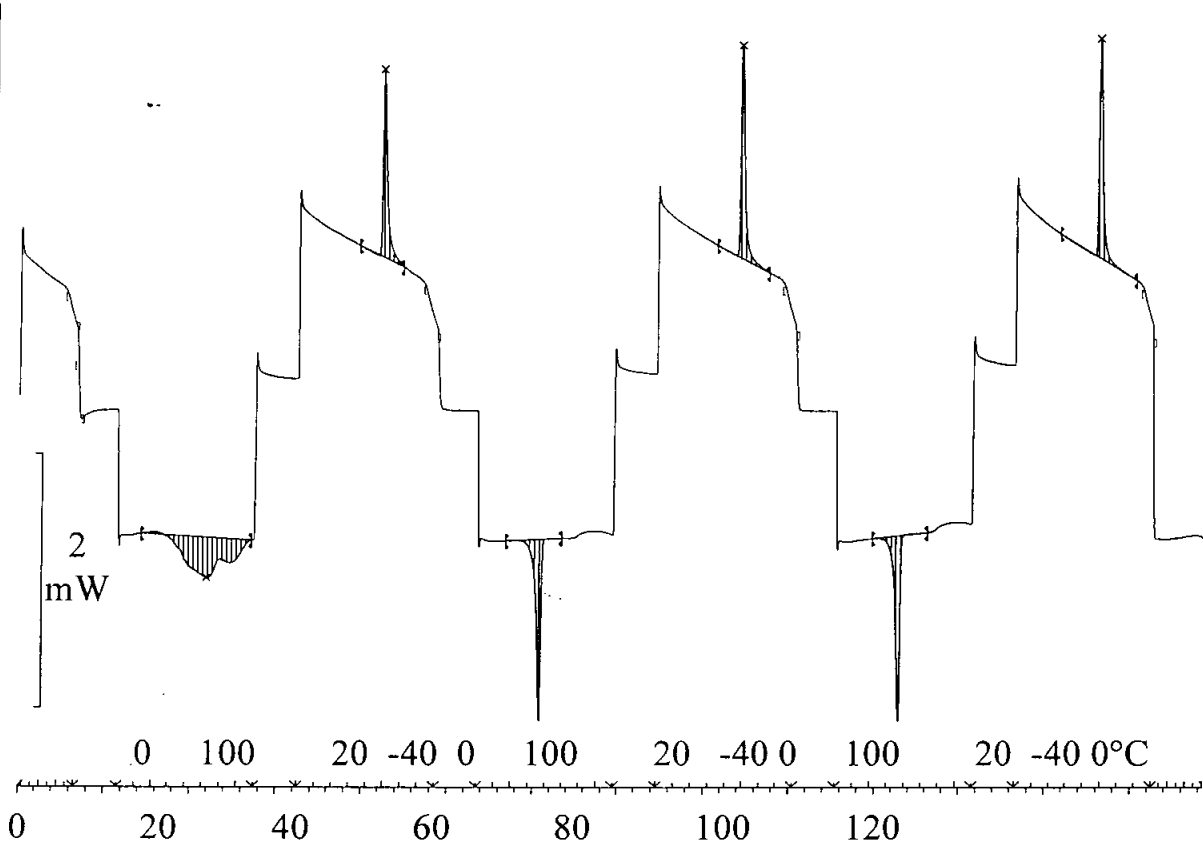


Figura 3: Diagrama de polvo por rayos X de la forma A anhidra

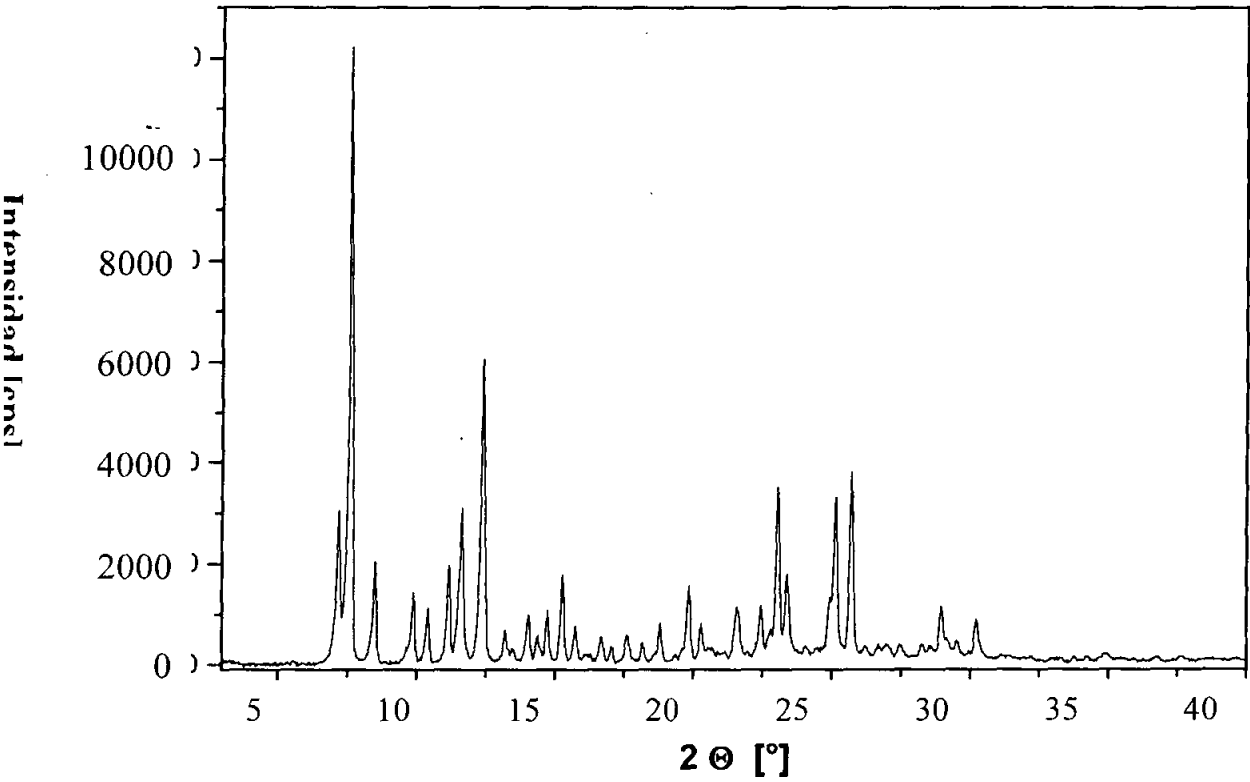


Figura 4: Diagrama de polvo por rayos X de la forma B anhidra

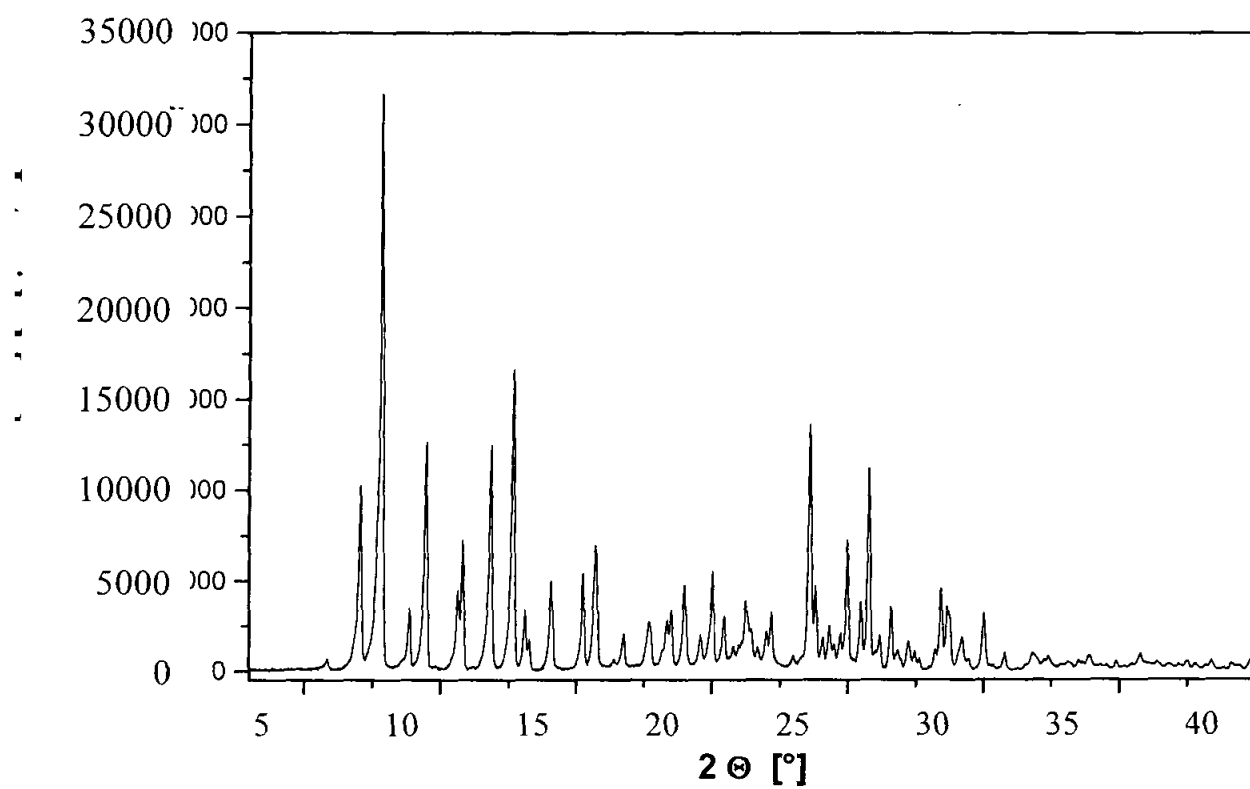


Figura 5: Diagrama de polvo por rayos X de la forma polimorfa C

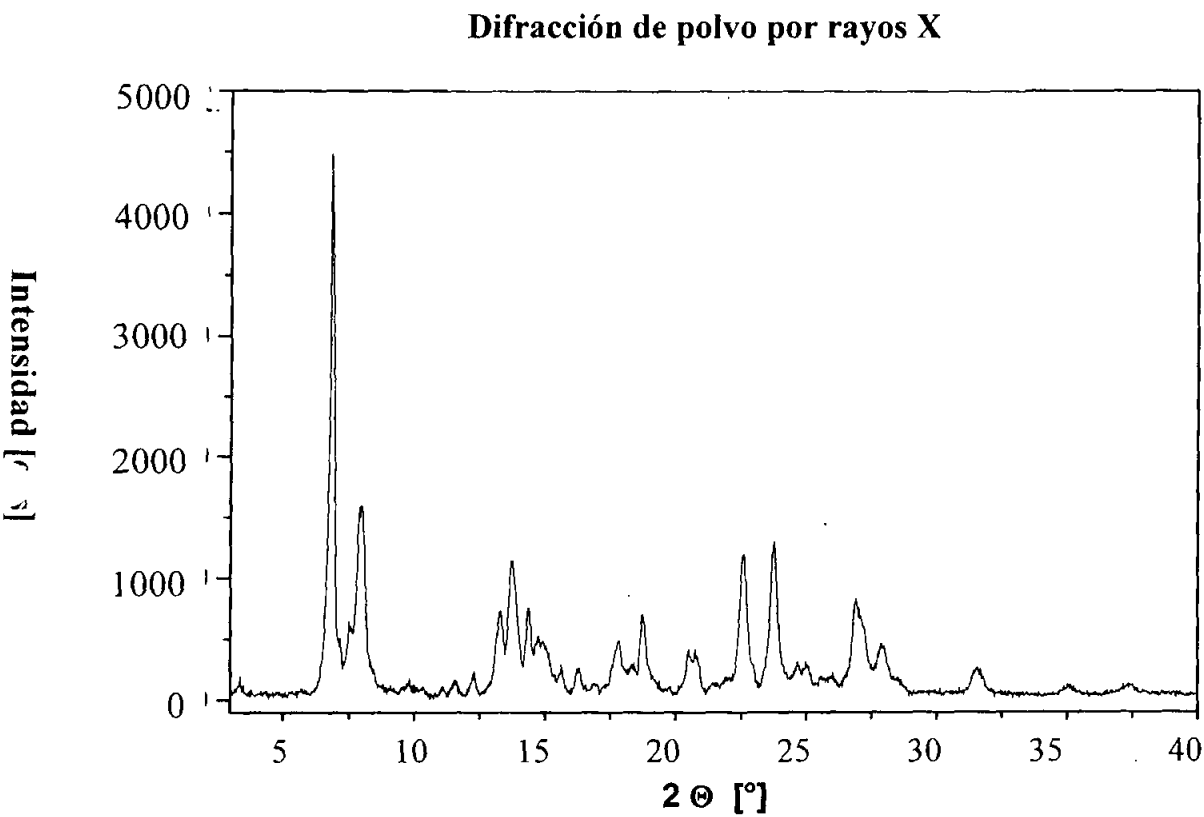
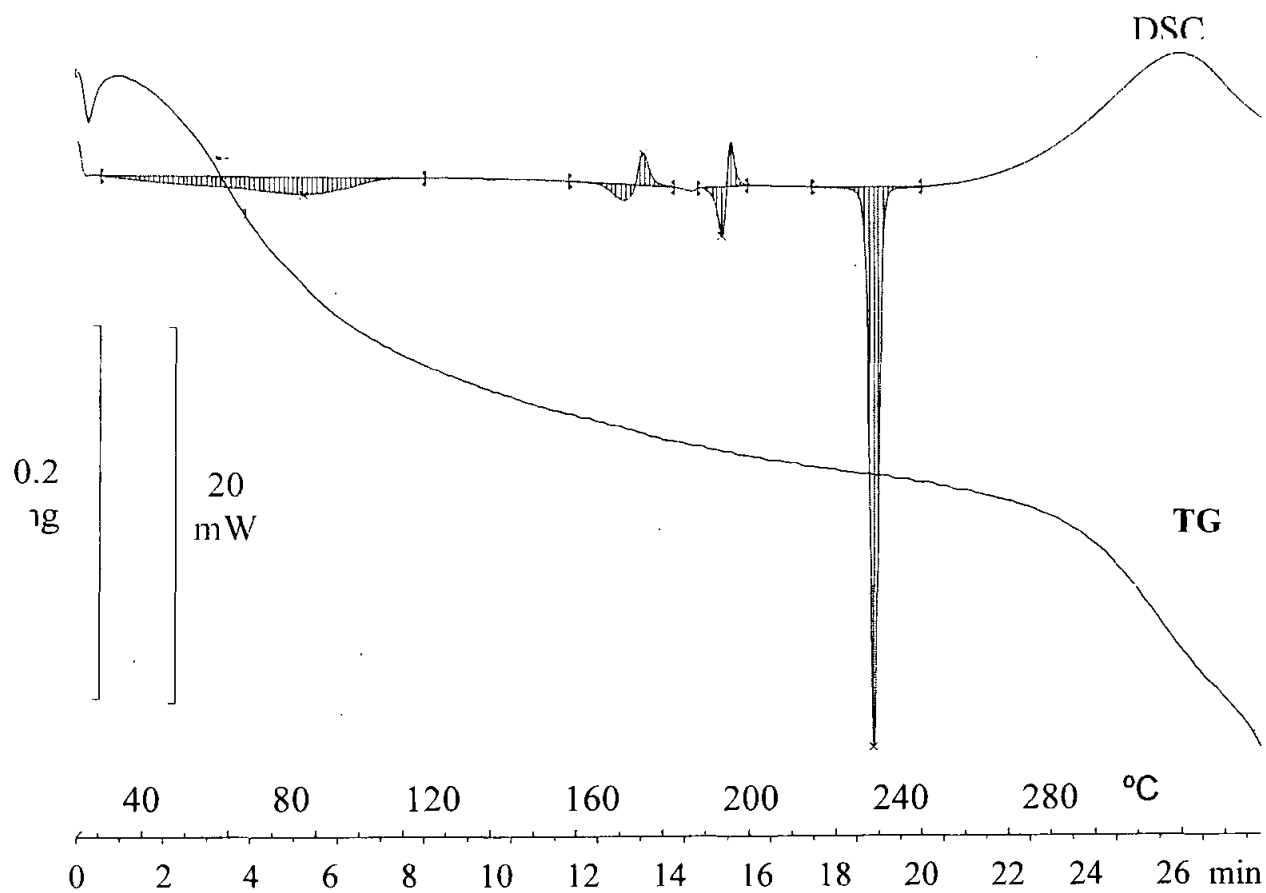


Figura 6: Termoanálisis de la forma C



55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/04 A61K31/522 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; LANGKOPF ELK) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application page 165; example 142	1-13
Y	BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages 235-238, XP002278123 page 236, line 17 - line 21	1-13
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 164 - page 165	1-13
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 August 2007		Date of mailing of the international search report 29/08/2007
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 Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/054201

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018468 A	04-03-2004	AU 2003253418 A1	11-03-2004
		BR PI0313648 A	08-05-2007
		CA 2496249 A1	04-03-2004
		CN 1675212 A	28-09-2005
		EP 1532149 A2	25-05-2005
		HR 20050157 A2	31-05-2006
		JP 2006503013 T	26-01-2006
		KR 20050058375 A	16-06-2005
		MX PA05001684 A	19-04-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 09:07:19 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 85,031
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992200	27/10/2008	38,955,000.00

***** CONCEPTO *****

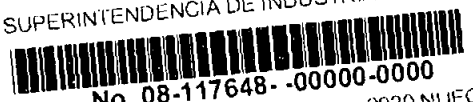
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

3010 09255-841-1127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648- -00000-0000

Fecha: 2008-11-05 09:07:19 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



REQUIS

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 []

Sandra Barral
Firma Responsable

Fecha Nov 5-08

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

60

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 117648
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/054201
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15752

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

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

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

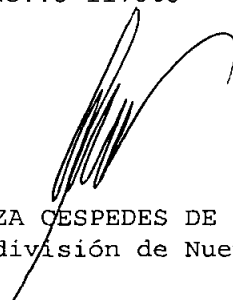
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

61

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 117648



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 DIC. 2008
adpall