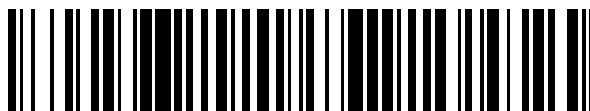


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 368**

51 Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2006** **E 06777973 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 1912990**

54 Título: **Hidrocloruros e hidratos de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

30.07.2005 DE 102005035891

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

07.11.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PFRENGLE, WALDEMAR y
SIEGER, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

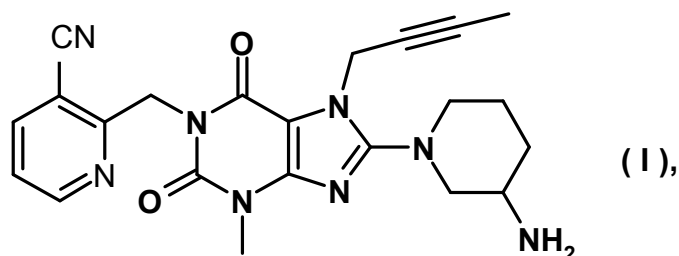
ES 2 428 368 T3

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

DESCRIPCIÓN

Hidrocloruros e hidratos de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina, su preparación y su uso como medicamentos

Son objeto de la presente invención sales de hidrocloreuro de la fórmula



que presentan propiedades farmacológicas valiosas, en particular una acción inhibidora de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), su preparación, su uso para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una elevada actividad de la DPP-IV o que pueden ser evitados o aliviados por reducción de la actividad de la DPP-IV, en especial diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, los medicamentos que contienen una sal hidrocloreuro del compuesto de la fórmula general (I), así como procedimientos para su preparación.

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

Es misión de la invención poner a disposición nuevas sales con ventajosas propiedades para el uso farmacéutico.

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

Sin limitarlos a ellos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad del efecto de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones del entorno, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. La sustancia activa medicamentosa, utilizada para la preparación de las composiciones medicamentosas, debería, por lo tanto, presentar una elevada estabilidad que debe quedar garantizada también bajo diferentes condiciones del entorno. Esto es forzosamente obligatorio, con el fin de evitar que puedan encontrar aplicación composiciones medicamentosas en las que, junto al efectivo principio activo estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En uno de estos casos, un contenido en principio activo encontrado en formulaciones farmacéuticas podría ser menor que el especificado.

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

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

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

La presente invención se propone poner a disposición un principio activo medicamentoso que no sólo se caracterice

por una elevada actividad farmacológica, sino que, además, cumpla de la mejor manera posible los requisitos físico-químicos precedentemente mencionados.

Se halló, sorprendentemente, que las sales del compuesto de la fórmula I con ácido clorhídrico y sus enantiómeros cumplen esta misión. Son especialmente apropiados en el sentido de esta invención el monohidrocloruro y el dihidrocloruro, así como sus enantiómeros.

Las siguientes denominaciones se utilizan de forma sinónima:

Sal con ácido clorhídrico - hidrocloruro

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

Respecto de la capacidad de inhibir la actividad de la DPP-IV, las sales de la fórmula general I según la invención son apropiadas para influir sobre todos aquellos estados o enfermedades que puedan ser afectadas por una inhibición de la actividad de la DPP-IV. Por eso, se puede esperar que los compuestos según la invención sean apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2, prediabetes, reducción de la tolerancia a la glucosa o alteraciones en el azúcar en sangre en ayunas, complicaciones diabéticas (como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías), acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diversa génesis, artritis, aterosclerosis y enfermedades afines, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis ocasionada por calcitonina. Más allá de ello, estas sustancias son apropiadas para evitar la degeneración de células B tales como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de células B pancreáticas. Las sustancias también son adecuadas para mejorar o reestablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, además de elevar la cantidad y el tamaño de las células B pancreáticas. Además, y justificado por el papel de los péptidos similar glucagón como, por ejemplo, GLP-1 y GLP-2 y su relación con la inhibición de la DPP-IV, se espera que los compuestos según la invención sean apropiados para lograr, entre otros, un efecto sedante o reductor de la angustia, más allá de ello, para influir positivamente sobre los estados catabólicos después de operaciones o respuestas hormonales al estrés, o para reducir la mortalidad y morbilidad después de un infarto de miocardio. Más allá de ello, son apropiados para el tratamiento de todos los estados que están relacionados con los efectos antes mencionados y mediados por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos según la invención asimismo se pueden emplear como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda. Además, los compuestos según la invención se pueden emplear para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. Asimismo son apropiados para la prevención y la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, así como en caso de pancreatitis. Además se espera que se puedan emplear en todo tipo de lesión o menoscabo del tracto gastrointestinal, como también, por ejemplo, en caso de colitis y enteritis. Más allá de ello, se espera que los inhibidores de la DPP-IV y así también los compuestos según la invención se puedan utilizar para el tratamiento de la infertilidad o para mejorar la fertilidad en el ser humano o en el organismo de mamíferos, en especial cuando la infertilidad está relacionada con una resistencia a la insulina o el síndrome ovárico poliquístico. Por otro lado, estas sustancias son apropiadas para influir sobre la motilidad de los espermatozoides, pudiendo aplicarse así como anticonceptivos en el hombre. Además, las sustancias son apropiadas para influir sobre los estados deficitarios de la hormona de crecimiento que están acompañadas de hiposomía, y se pueden aplicar convenientemente en el caso de todas las indicaciones en las que se puede utilizar la hormona de crecimiento. Los compuestos según la invención, en virtud de su acción inhibitoria de la DPP IV, también son apropiados para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, tiroiditis y enfermedad de Basedow, etc. Más allá de ello, se pueden aplicar en caso de enfermedades virales como también, por ejemplo, en caso de infecciones por VIH, para la estimulación de la hematopoyesis, en caso de hiperplasia benigna de próstata, en caso de gingivitis, así como para el tratamiento de defectos neuronales y enfermedades neurodegenerativas tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer. Los compuestos descritos también se pueden emplear para la terapia de tumores, en especial para la modificación de la invasión tumoral como también la metástasis. Aquí sirve de ejemplo el uso en caso de linfomas de células T, leucemia linfoblástica aguda, carcinoma celular de tiroides, carcinomas basocelulares o carcinomas de mama. Otras indicaciones son ataque apopléjico, isquemias de la más diversa génesis, enfermedad de Parkinson y migraña. Más allá de ello, otros sectores de indicación son hiperqueratosis foliculares y epidérmicas, proliferación incrementada de queratinocitos, psoriasis, encefalomiелitis, glomerulonefritis, lipodistrofias, así como enfermedades psicosomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas de la más diversa génesis.

Las sales según la invención también se pueden usar en combinación con otros principios activos. A los agentes terapéuticos apropiados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos, como por ejemplo metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclámina, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas y antagonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo, KRP 297), moduladores de PPAR-gamma/alfa/delta,

activadores de AMPK, inhibidores de ACC1 y ACC2, inhibidores de DGAT, agonistas del receptor SMT3, inhibidores de 11 β -HSD, agonistas o miméticos de FGF19, inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), otros inhibidores de DPPIV, alfa2-antagonistas, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. Además, son posibles combinaciones con inhibidores de SGLT2 tales como T-1095 o KGT-1251 (869682), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que influyen en una producción desregulada de glucosa en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o la fructosa-1,6-bisfosfatasa, la glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenol piruvato carboxiquinasa, la glucógeno sintasa quinasa o la piruvato deshidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe) o inhibidores de la resorción del colesterol tales como, por ejemplo, ezetimibe, sustancias que se unen al ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina, inhibidores del transporte del ácido biliar ileal, compuestos que elevan el HDL tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de antagonistas de ABC1 o LXRalfa, agonistas de LXRbeta o reguladores de LXRalfa/beta o principios activos para el tratamiento de obesidad tales como, por ejemplo, sibutramina o tetrahidrolipstatina, dexfenfluramina, axoquinas, antagonistas del receptor de canabinoide 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o β_3 -agonistas tales como SB-418790 o AD-9677, así como agonistas del receptor 5HT2c.

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

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

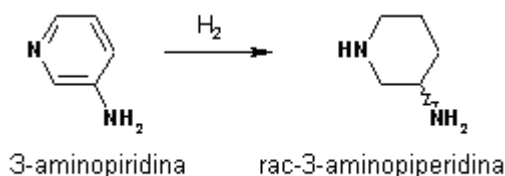
Las figuras 1, 3, 5 y 8 muestran diagramas de polvo por rayos X de los Ejemplos 2 (forma anhidra así como monohidrato), 3 y 4; las figuras 2, 6 y 9 reproducen los termoanálisis de los Ejemplos 2, 3 ó 4 y las figuras 4, 7 y 10 muestran el comportamiento de sorción de la base libre así como del monohidrocloreto y dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (Ejemplos 2, 3 y 4).

Los siguientes ejemplos explicarán la invención con mayor detalle. El Ejemplo 2 es un Ejemplo Comparativo.

Ejemplo 1

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

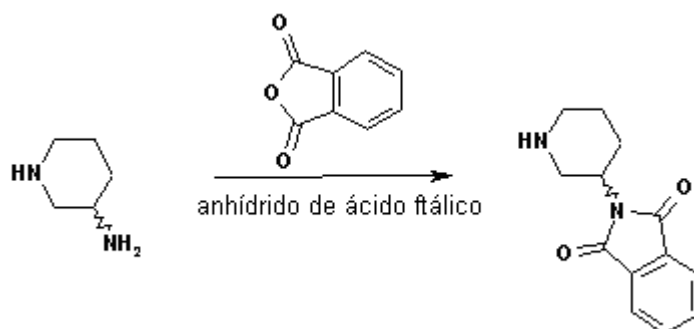
a. Hidrogenación:



Se disponen 10,00 kg (106,25 mol) de 3-aminopiridina, 500 g de carbón activado técnico y 65 litros de ácido acético en el reactor de hidrogenación. Se añaden 50 g de catalizador de Nishimura (un catalizador mixto de rodio/platino que se puede adquirir comercialmente) suspendidos en 2,5 litros de ácido acético y se enjuagan con 2,5 litros de ácido acético. Se hidrogena a 50 °C y 100 bar de sobrepresión de hidrógeno hasta que se detiene la absorción de hidrógeno y luego se vuelve a hidrogenar durante 30 minutos a 50 °C. El catalizador y el carbón activado se filtran y se lavan posteriormente con 10 litros de ácido acético.

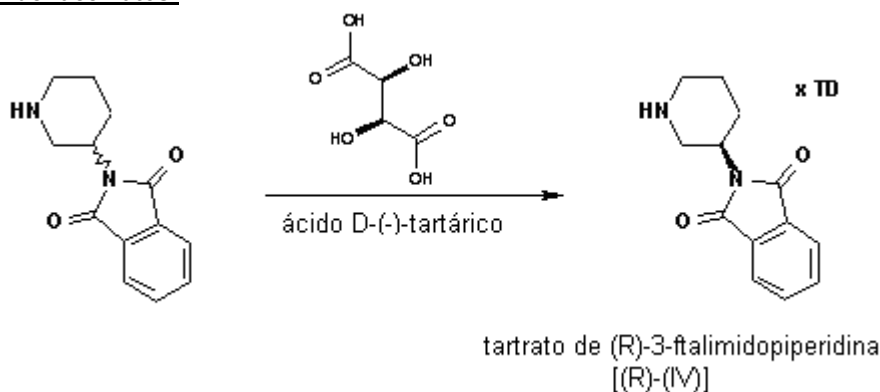
La reacción también resulta con presiones menos drásticas.

b. Acilación:



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

c. Separación de racematos:



Una disolución calentada a 50 °C de 11,16 kg de ácido D-(-)-tartárico (74,38 mol) en 50 litros de etanol absoluto se añade a 90 °C a la disolución de reacción de acilación. Se enjuaga con 10 litros de etanol absoluto y se agita durante 30 minutos, el producto se centrifuga y se lava por último con una mezcla de 20 litros de acetona y 10 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 45 °C.

d. Recristalización:

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

Rendimientos: 11,7-12,5 kg

Ejemplo 2

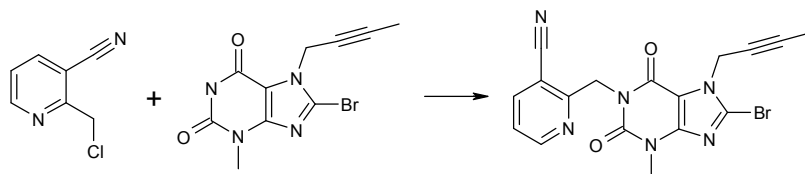
Preparación de base de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina

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

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

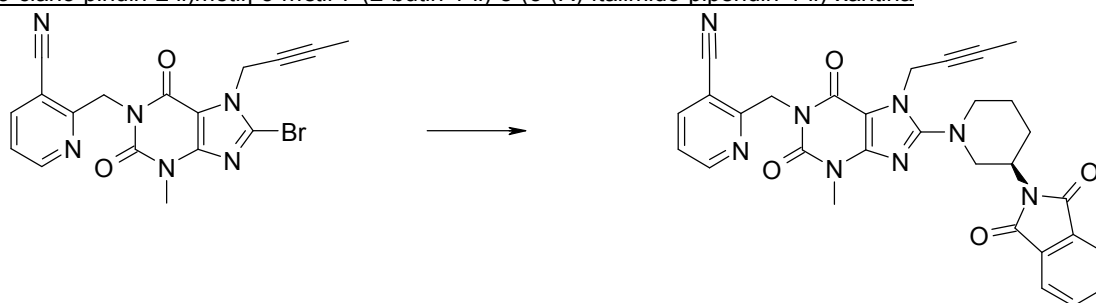
Rendimiento: 122,6 g (82% del teórico)

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



Se disponen en el reactor 202 g (0,68 mol) de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 188,5 g (1,36 mol) de carbonato de potasio anhidro y 1,68 litros de N-metil-2-pirrolidona y se calienta hasta 70 °C. Luego se añaden gota a gota 119 g (0,75 mol) de 2-clorometil-3-ciano-piridina en 240 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP). El contenido del reactor se agita durante 19 horas a 70 °C. Después de terminada la reacción, a la mezcla de reacción se añaden 2,8 litros de agua y se enfría hasta 25 °C. El producto se separa por filtración, se lava con 2 litros de agua y se seca en un armario de secado bajo inertización a 70 °C.
Rendimiento: 257,5 g (91% del teórico)

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

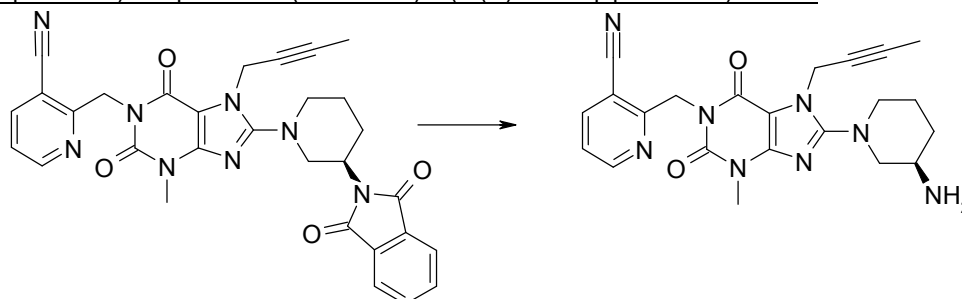


Se disponen en el reactor 230 g (0,557 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 318 g (0,835 mol) de D-tartrato de 3-(ftalimido)piperidina y 1,15 litros de N-metil-2-pirrolidona. El contenido del reactor se calienta hasta 140 °C. Tras alcanzar la temperatura se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

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

Rendimiento: 275 g (88% del teórico)

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



Se calientan 412,5 g (0,733 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina en 4125 ml de tolueno hasta 80 °C. Luego se añaden a la suspensión a 75-80 °C 445 ml (7,33 mol) de etanolamina. Para completar la reacción, se agita durante 2 horas a 80-85 °C, disolviéndose los sólidos. A continuación se separan las fases. La fase de etanolamina se extrae dos veces con tolueno caliente (1 litro cada vez). Las fases en tolueno combinadas se lavan dos veces con en cada caso 2 litros de agua calentada a 75-80 °C. Las fases en tolueno se secan con sulfato de sodio, se filtran y luego se reducen por destilación al vacío hasta un volumen de aproximadamente 430 ml. A continuación, se aporta dosificadamente a 50-55 °C 1 litro de éter ter.-butil-metilico y luego se enfría hasta 0-5 °C. El producto se aísla por filtración, se lava con éter terc.-butil-metilico y se seca en el armario de secado a 60 °C.

Rendimiento: 273,25 g (86,2% del teórico)

Punto de fusión: 188 ± 3 °C (forma anhidra)

La forma anhidra de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina es estable con una humedad ambiente relativa de hasta aproximadamente un 50%, por encima del 50% de h.r., esta forma absorbe aproximadamente un 4% de agua, convirtiéndose en tal caso en un monohidrato, tal como se puede

observar fácilmente en el diagrama de sorción de la figura 4. Si la humedad relativa regresa nuevamente al 50% o menos, se forma nuevamente la forma anhidra, es decir, la conversión en el monohidrato es totalmente reversible.

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

5

2 Θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_o [%]
8,17	10,81	22
8,37	10,56	19
10,29	8,59	100
11,40	7,76	14
11,70	7,56	6
12,48	7,09	9
14,86	5,96	1
15,49	5,72	2
16,26	5,45	7
16,75	5,29	18
18,38	4,82	11
18,60	4,77	7
18,92	4,69	3
19,35	4,58	3
19,55	4,54	2
20,73	4,28	24
21,34	4,16	1
21,77	4,08	4
22,10	4,02	7
22,60	3,93	4
22,86	3,89	5
23,09	3,85	5
23,47	3,79	11
24,30	3,66	12
24,66	3,61	5
25,58	3,48	2
26,02	3,42	2
26,52	3,36	13
27,15	3,28	3
27,60	3,23	2

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_o [%]
28,22	3,16	4
28,60	3,12	2
28,84	3,09	3
29,80	3,00	5
30,02	2,97	8

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

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

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_o [%]
25,84	3,44	14
25,99	3,43	14
26,58	3,35	6
26,88	3,31	4
28,06	3,18	3
29,04	3,07	4
29,29	3,05	9
30,22	2,96	6

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

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

El producto se recrystaliza luego en etanol absoluto.

Rendimiento: 2,7 g (50% del teórico)

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

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

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

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_o [%]
17,95	4,92	5
10,38	8,51	100
8,99	9,83	22
6,80	13,01	26
5,97	14,82	1
5,19	17,07	12
4,99	17,78	5
4,74	18,72	8
4,44	20,00	10
4,31	20,60	13
3,98	22,33	10

3,93	22,61	11
3,80	23,38	4
3,57	24,91	11
3,50	25,43	11
3,32	26,87	4
3,15	28,35	2
2,96	30,20	1
2,89	30,97	2
2,80	31,92	5
2,74	32,63	2
2,57	34,89	2

Ejemplo 4

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

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

Rendimiento: 1,04 g (89,0% del teórico)

Punto de fusión: 205 ± 5 °C (con descomposición); a partir de aproximadamente 150 °C, producción de HCl gaseoso

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

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

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I ₀ [%]
7,20	12,26	3
7,86	11,24	27
9,34	9,46	3
10,04	8,81	54
11,53	7,67	100
11,87	7,45	5
12,20	7,25	19
13,25	6,68	2
13,97	6,33	5
14,47	6,12	15

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad I/I_o [%]
15,77	5,61	18
16,65	5,32	4
17,15	5,17	2
18,05	4,91	11
18,50	4,79	37
18,80	4,72	14
20,16	4,40	15
20,46	4,34	2
21,03	4,22	3
21,36	4,16	10
21,64	4,10	18
22,54	3,94	9
23,17	3,84	13
23,90	3,72	15
24,57	3,62	7
24,86	3,58	9
25,06	3,55	11
25,39	3,50	13
25,95	3,43	6
26,14	3,41	13
26,52	3,36	12
26,79	3,32	43
27,24	3,27	4
27,66	3,22	3
28,15	3,17	6
29,22	3,05	3
29,48	3,03	23
30,16	2,96	18

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

5

Los diagramas de polvo por rayos X se registraron, con una excepción, con un difractómetro de polvo por rayos X STOE Stadi P. Este difractómetro trabaja con una radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) y un detector sensible al lugar. El generador de rayos X se hizo funcionar con 40 mA y 40 kV.

El diagrama de polvo por rayos X del monohidrato de la base libre se registró con un difractómetro de polvo por rayos X Bruker D8 Advance, en el que se colocó una celda especial de humedad ambiente de la empresa MRI. El diagrama se registró a aproximadamente el 72% h.r. El Bruker D8 Advance trabaja con una radiación de CuK_α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) y también un detector sensible al lugar. El generador de rayos X se hizo funcionar con 30 mA y 40 kV.

Ejemplo 5

Grageas con 75 mg de sustancia activa

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

Preparación:

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

Peso del núcleo: 230 mg

Troquel: 9 mm, convexo

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

Peso de la gragea: 245 mg.

Ejemplo 6

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

Composición:

1	comprimido contiene:	
35	sustancia activa	100,0 mg
	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
	polivinilpirrolidona	4,0 mg
40	estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

Procedimiento de preparación:

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

Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, faceteado por ambas caras y muesca parcial en una cara.

Ejemplo 7

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

Composición:

1	comprimido contiene:	
55	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
60	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Preparación:

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

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

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

Ejemplo 8

5 Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

1	cápsula contiene:	
	principio activo	150,0 mg
	almidón de maíz seco.	aprox. 180,0 mg
10	lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
	estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
		aprox. 420,0 mg

Preparación:

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

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

Relleno de la cápsula: aprox. 320 mg

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

Ejemplo 9

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

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

Preparación:

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

Ejemplo 10

35 Suspensión con 50 mg de sustancia activa

100 ml de suspensión contienen:

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

Preparación:

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

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo 11

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

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

Preparación:

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

Ejemplo 12

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

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

Preparación:

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

REIVINDICACIONES

1. Una sal hidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina, así como sus hidratos.
2. Una sal monohidrocloreto o sal dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
3. Una sal monohidrocloreto o sal dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina en forma no hidratada cristalina.
4. Monohidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
5. Dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina.
6. La sal monohidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, que presenta un punto de fusión de $205 \pm 5^\circ\text{C}$.
7. La sal dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, que presenta un punto de fusión de $205 \pm 5^\circ\text{C}$.
8. La sal monohidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, comprendiendo el diagrama de polvo por rayos X de este monohidrocloreto valores d característicos a 10,38 Å, 8,99 Å, 6,80 Å, 5,19 Å, 4,44 Å, 4,31 Å, 3,98 Å, 3,93 Å, 3,57 Å, 3,50 Å.
9. La sal dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, comprendiendo el diagrama de polvo por rayos X de este dihidrocloreto valores d característicos a 11,24 Å, 8,81 Å, 7,67 Å, 7,25 Å, 5,61 Å, 4,79 Å, 4,10 Å, 3,32 Å, 3,03 Å, 2,96 Å.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis causada por calcitonina.
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II o adiposidad.
12. Composición farmacéutica que contiene una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, eventualmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
13. Composición farmacéutica que contiene la sal monohidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, eventualmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
14. Composición farmacéutica que contiene la sal dihidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina, eventualmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
15. Composición farmacéutica que contiene la sal monohidrocloreto de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-il]-xantina de acuerdo con la reivindicación 4, 6 u 8, eventualmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

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

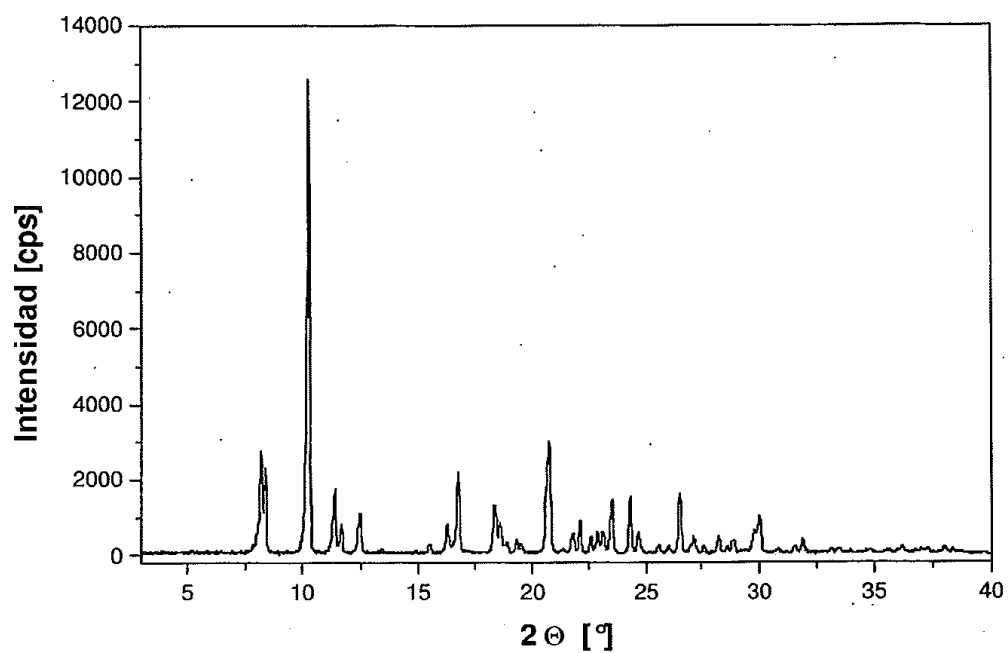


Fig. 2: Termoanálisis de la forma anhidra de 1-[(3-ciano-piridin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-x

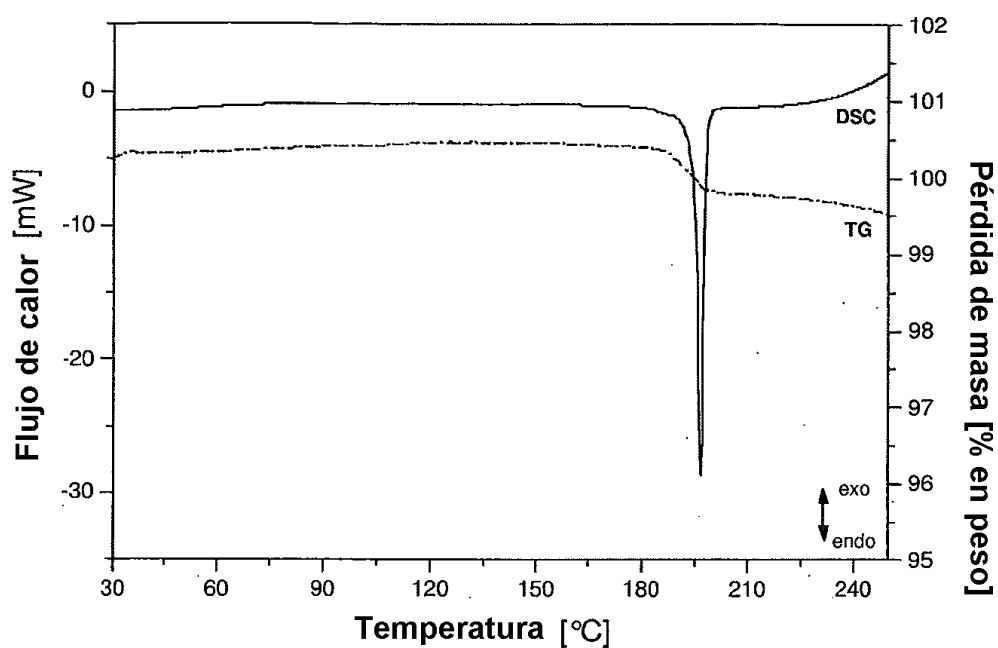


Fig. 3: Diagrama de polvo por rayos X del monohidrato de 1-[(3-ciano-piridin-2-il) metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

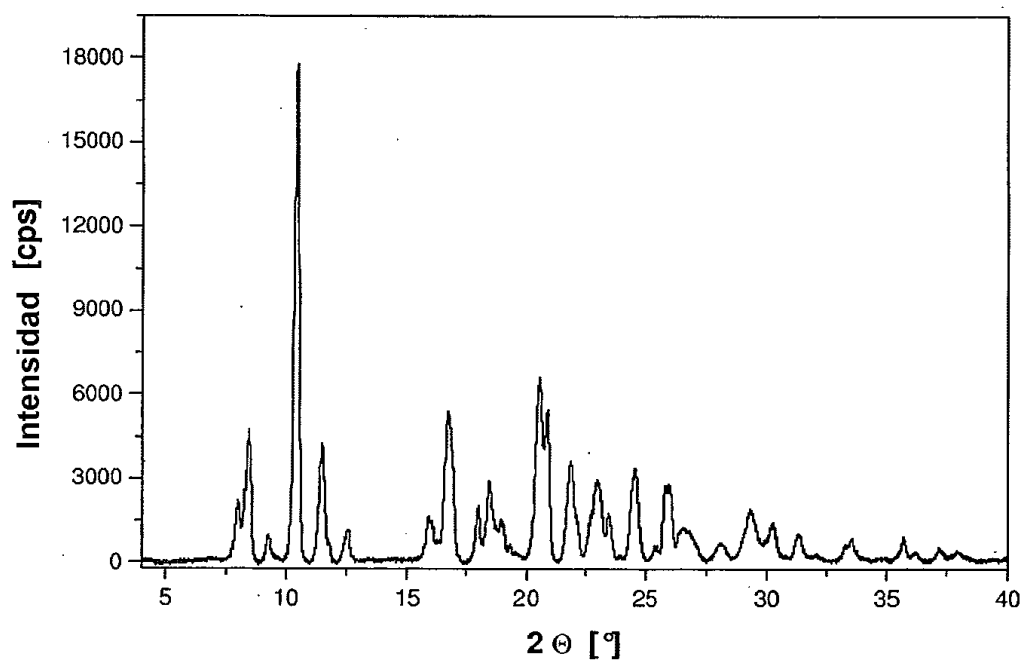


Fig. 4: Comportamiento de sorción de la base libre de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)-metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

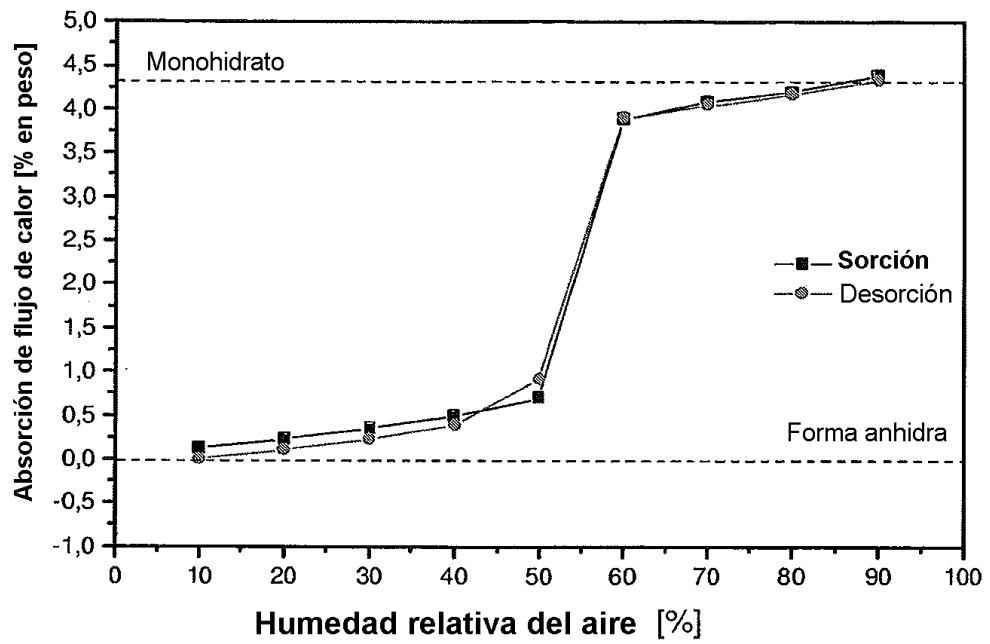


Fig. 5: Diagrama de polvo por rayos X del monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

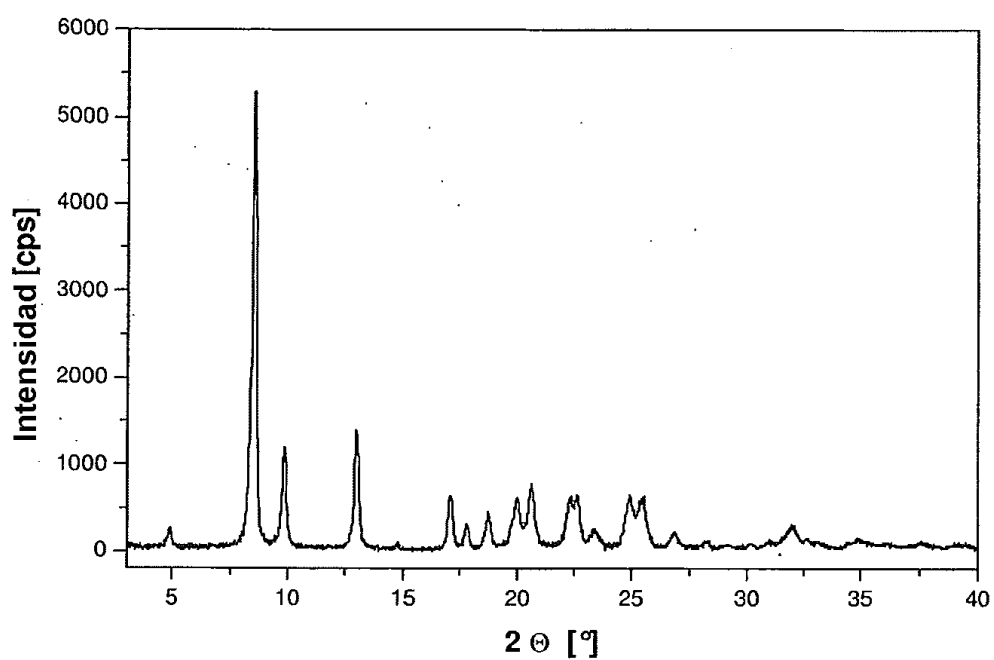


Fig. 6: Termoanálisis del monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

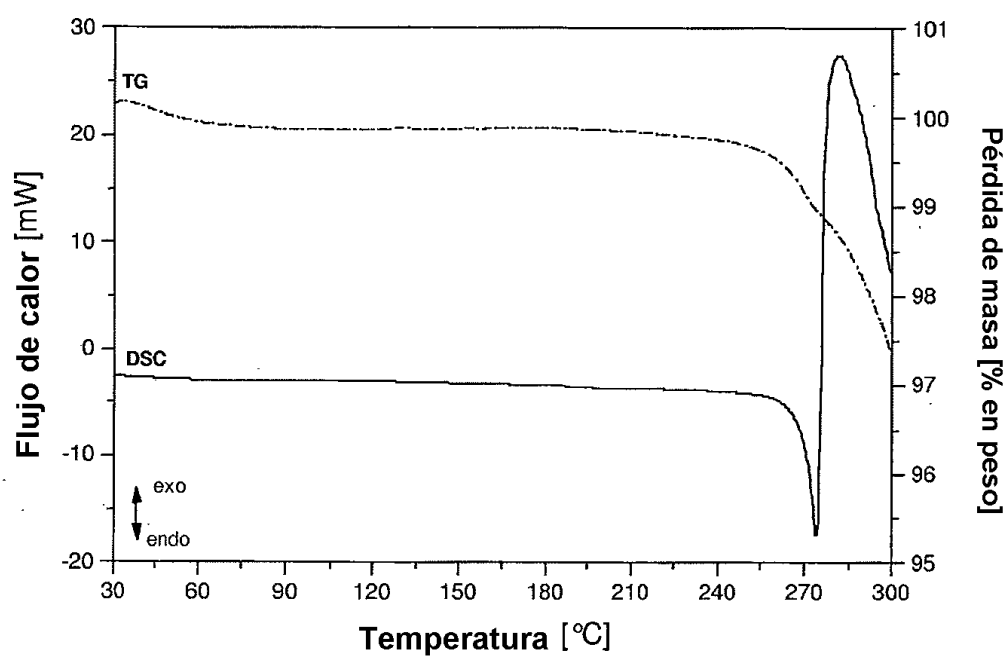


Fig. 7: Comportamiento de sorción del monohidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)-metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

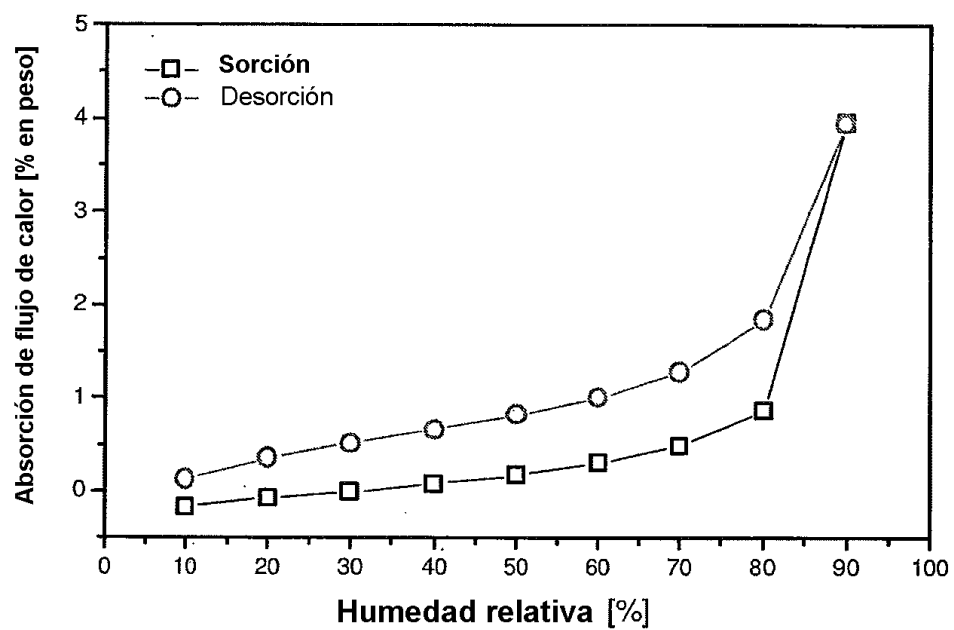


Fig. 8: Diagrama de polvo por rayos X del dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

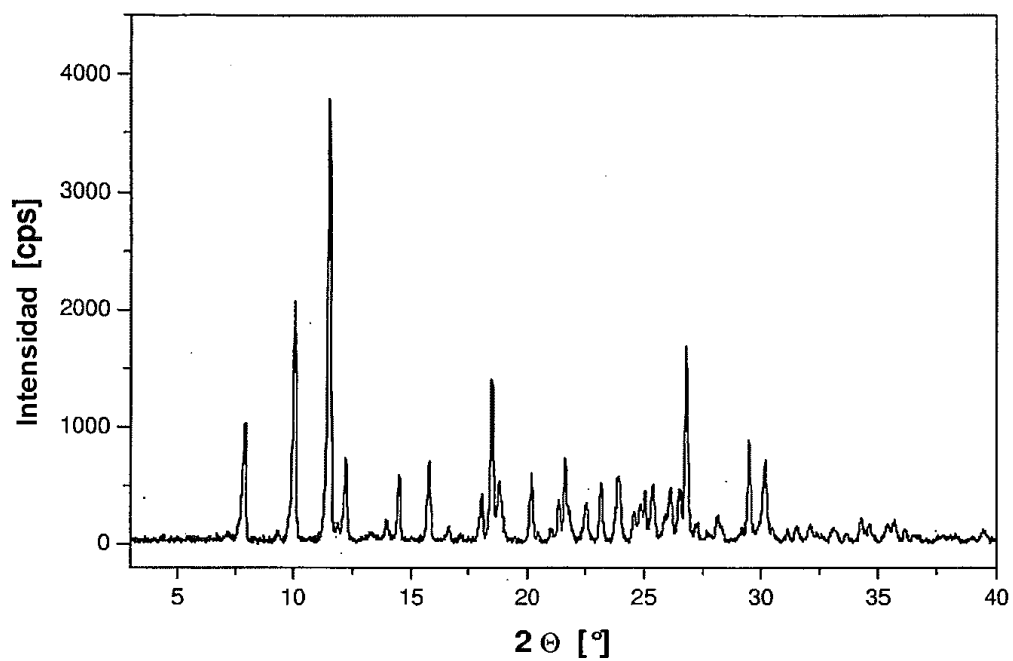


Fig. 9: Termoanálisis del dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

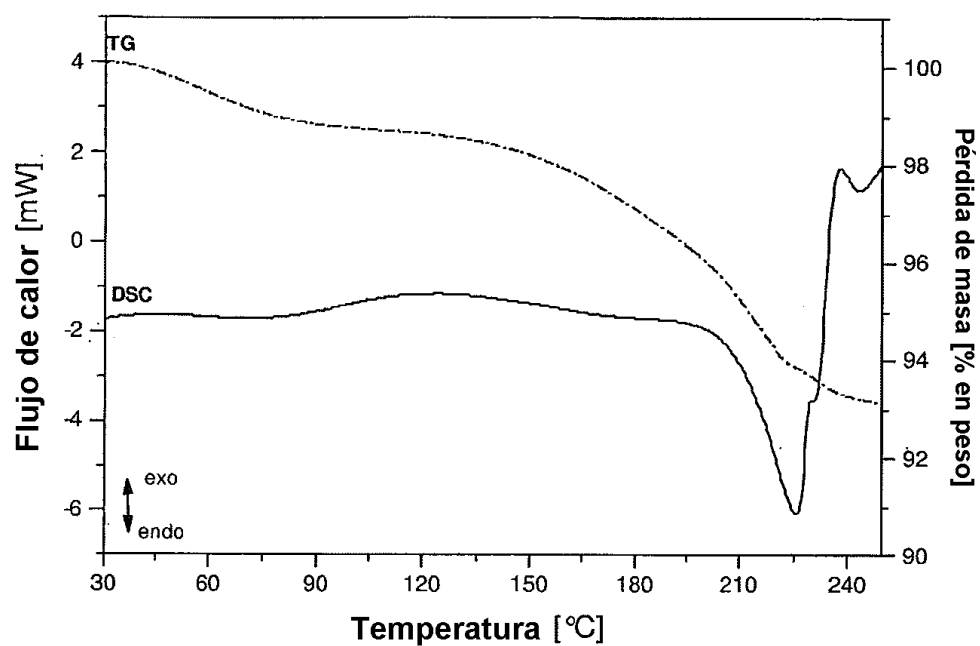


Fig. 10: Comportamiento de sorción del dihidrocloruro de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)-metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3)-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina

