



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 471**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841321 .0**
96 Fecha de presentación : **11.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966193**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Nueva sal y polimorfo de inhibidores de DPP-IV.**

30 Prioridad: **21.12.2005 EP 05112639**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Moog, Regina;**
Bubendorf, Andre;
Grassmann, Olaf;
Schwiter, Urs;
Kuehne, Holger y
Hunziker, Daniel

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 351 471 T3

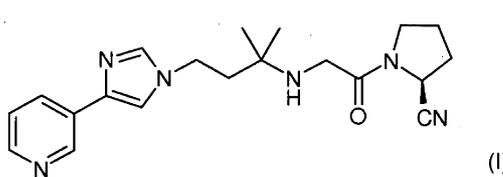
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

NUEVA SAL Y POLIMORFO DE INHIBIDORES DE DPP-IV

5

DESCRIPCIÓN

El compuesto (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo resulta útil en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con el enzima dipeptidil peptidasa IV (EC 3.4.14.5, abreviado en lo sucesivo DPP-IV). En la patente WO nº 03/037327, se da a conocer la preparación de (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo, así como los usos de este compuesto. En particular, el (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo es un inhibidor de DPP-IV y puede utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se asocian a DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico. El compuesto puede utilizarse además como agente diurético o a modo de sustancia terapéutica activa destinada al tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión. El (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo se caracteriza por la fórmula (I):



Ahora se encontrado que una sal específica del (2S)-1-
{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
5 acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, particularmente el
fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-
1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo,
muestra ventajas inesperadas en comparación con el (2S)-1-
{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
10 acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo. Además, se han encontrado
4 polimorfos cristalinos diferentes de fumarato de (2S)-1-
{[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, que también muestran
ventajas inesperadas.

15 Se define "polimorfismo" como la capacidad de una
sustancia de cristalizar organizándose en más de una red
cristalina. Un polimorfismo puede influir sobre muchos
aspectos de las propiedades del estado sólido de un fármaco.
Diferentes modificaciones cristalinas de una sustancia
20 pueden diferir considerablemente entre sí en muchos
aspectos, tales como la solubilidad, la tasa de disolución
y, finalmente, la biodisponibilidad. Se proporciona una
descripción exhaustiva de los polimorfismos en cristales
farmacéuticos y moleculares en, por ejemplo, Byrn (Byrn
25 S.R., Pfeiffer R.R., Stowell J.G., "Solid-State Chemistry of
Drugs", SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999), Brittain
H.G., "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", Marcel Dekker

Inc., New York, Basel, 1999), o Bernstein (Bernstein J., "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, 2002).

Inesperadamente se ha encontrado que el fumarato de
5 (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-
propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo muestra
diversas ventajas inesperadas, por ejemplo en los contextos
de la estabilidad química, propiedades mecánicas, viabilidad
técnica, procesabilidad, solubilidad, disolución,
10 biodisponibilidad, toxicología o propiedades
farmacocinéticas.

Inesperadamente se ha encontrado además que el fumarato
de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-
propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo puede existir
15 en 4 formas polimórficas diferentes, denominadas polimorfo
A, polimorfo B, polimorfo C y polimorfo D, que muestran
diversas ventajas inesperadas, por ejemplo en los contextos
de la estabilidad química, propiedades mecánicas, viabilidad
técnica, procesabilidad, solubilidad, disolución,
20 biodisponibilidad o propiedades farmacocinéticas.

De esta manera, la presente invención proporciona el
nuevo compuesto fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-
piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-
2-carbonitrilo y 4 nuevos polimorfos cristalinos del
25 fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-
1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo, que
inesperadamente muestran propiedades farmacológicas
deseables y mejoradas en comparación con el compuesto

conocido (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo.

A menos que se indique lo contrario, las definiciones siguientes se proporcionan a fin de ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en la presente memoria.

La expresión "polimorfo cristalino" o "polimorfo" se refiere a una forma o modificación cristalina que puede caracterizarse mediante métodos analíticos, tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X de los polvos o la espectroscopía de IR.

El término "polimorfo A" se refiere a un polimorfo cristalino específico del fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo tal como se define posteriormente.

El término "polimorfo B" se refiere a un polimorfo cristalino específico del fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo tal como se define posteriormente.

El término "polimorfo C" se refiere a un polimorfo cristalino específico de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo tal como se define posteriormente.

El término "polimorfo D" se refiere a un polimorfo cristalino específico de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo tal como se define posteriormente.

El término "IR" se refiere a infrarrojo.

Descripción de las figuras:

Figura 1: patrón de difracción de rayos X del polimorfo
A.

Figura 2: espectro de IR del polimorfo A.

Figura 3: patrón de difracción de rayos X del polimorfo
5 B.

Figura 4: espectro de IR del polimorfo B.

Figura 5: patrón de difracción de rayos X del polimorfo

C.

Figura 6: espectro de IR del polimorfo C.

Figura 7: patrón de difracción de rayos X del polimorfo
10 D.

Figura 8: espectro de IR del polimorfo D.

En detalle, la presente invención se refiere al
compuesto fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3(4-piridín-3-il-
15 imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-
carbonitrilo.

Además, la presente invención se refiere a un polimorfo
cristalino del compuesto, tal como se ha indicado
anteriormente, que se caracteriza por un patrón de
20 difracción de rayos X de los polvos que presenta picos
característicos expresados en grados 2-theta en
aproximadamente:

grados 2-theta
9,0
10,8
14,1
19,6
21,6

Este polimorfo se denomina "polimorfo A". El término
25 "aproximadamente" se refiere en este contexto a que existe

una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de $\pm 0,2$ (expresado en grados 2-theta).

Preferentemente, el polimorfo A cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente 9,0, 10,8, 13,0, 14,1, 14,4, 15,1, 15,4, 16,3, 17,2, 17,8, 18,1, 18,8, 19,6, 20,2, 21,6, 22,4, 23,1, 23,7, 24,4, 26,2, 26,7, 27,3, 27,5, 31,0, 31,9 y 33,5. Más preferentemente, el polimorfo A cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la figura 1.

El polimorfo A cristalino tal como se ha descrito anteriormente también puede caracterizarse a partir de su espectro de IR. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto definido anteriormente, que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.382 cm^{-1} , 3.128 cm^{-1} , 2.654 cm^{-1} , 2.451 cm^{-1} , 1.714 cm^{-1} , 1.662 cm^{-1} , 1.601 cm^{-1} , 1.266 cm^{-1} , 1.202 cm^{-1} , 1.162 cm^{-1} , 1.074 cm^{-1} , 1.031 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 976 cm^{-1} , 944 cm^{-1} , 915 cm^{-1} , 839 cm^{-1} , 817 cm^{-1} , 760 cm^{-1} , 710 cm^{-1} y 637 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo, como máximo en $\pm 1\text{ cm}^{-1}$. Preferentemente, el polimorfo A cristalino tal como se ha descrito anteriormente se caracteriza por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 2.

Otra realización de la presente invención se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto tal como se ha definido anteriormente, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos 5 característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente:

grados 2-theta
10,3
16,0
17,3
19,0
21,3

Este polimorfo se denomina "polimorfo B". El término 10 "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de $\pm 0,2$ (expresado en grados 2-theta).

Preferentemente, el polimorfo B cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por un patrón de 15 difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos en grados 2-theta en aproximadamente 6,3, 7,5, 10,3, 12,8, 14,5, 15,1, 15,4, 16,0, 16,7, 17,3, 17,9, 18,3, 18,8, 19,0, 19,6, 21,3, 21,8, 22,3, 23,3, 23,6, 23,9, 24,2, 25,2, 26,4 y 35,5. Más preferentemente, el polimorfo B 20 cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 3.

El polimorfo B cristalino tal como se ha indicado anteriormente también puede caracterizarse a partir de su 25 espectro de IR. Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un polimorfo cristalino del compuesto

definido anteriormente, que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.345 cm^{-1} , 3.090 cm^{-1} , 2.641 cm^{-1} , 2.408 cm^{-1} , 2.130 cm^{-1} , 1.676 cm^{-1} , 1.595 cm^{-1} , 1.335 cm^{-1} , 1.231 cm^{-1} , 1.162 cm^{-1} , 1.072 cm^{-1} , 1.024 cm^{-1} , 976 cm^{-1} , 943 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 792 cm^{-1} , 709 cm^{-1} y 631 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo hasta en $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Preferentemente, el polimorfo B cristalino tal como se ha indicado anteriormente, se caracteriza por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 4.

Además, la presente invención se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto indicado anteriormente, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente:

grados 2-theta
6,4
11,0
11,5
14,0
19,6

Dicho polimorfo se denomina "polimorfo C". El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de $\pm 0,2$ (expresado en grados 2-theta).

Preferentemente, el polimorfo C cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente 6,4, 11,0,

11,5, 12,8, 14,0, 16,7, 17,8, 18,8, 19,3, 19,6, 20,1, 21,8, 22,6 y 23,3. Más preferentemente, el polimorfo C cristalino tal como se ha definido anteriormente se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la
5 figura 5.

El polimorfo C cristalino indicado anteriormente también puede caracterizarse a partir de su espectro de IR. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto indicado anteriormente,
10 que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.310 cm^{-1} , 2.658 cm^{-1} , 2.418 cm^{-1} , 2.245 cm^{-1} , 1.677 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.573 cm^{-1} , 1.334 cm^{-1} , 1.216 cm^{-1} , 1.164 cm^{-1} , 1.075 cm^{-1} , 1.021 cm^{-1} , 960 cm^{-1} , 941 cm^{-1} , 822 cm^{-1} , 790 cm^{-1} , 711 cm^{-1} y
15 635 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo, hasta en $\pm 1\text{ cm}^{-1}$. Preferentemente, el polimorfo C cristalino tal como se ha indicado anteriormente se caracteriza por el espectro de absorción de IR mostrado en
20 la figura 6.

Además, la presente invención se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto indicado anteriormente, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en
25 grados 2-theta en aproximadamente:

grados 2-theta
7,1
10,7
14,4
15,6

17,6

Dicho polimorfo se denomina "polimorfo D". El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de $\pm 0,2$ (expresado en grados 2-theta).

Preferentemente, el polimorfo D cristalino definido anteriormente se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente 7,1, 10,7, 12,9, 14,4, 15,6, 17,6, 18,0, 18,9, 21,6, 22,6, 23,2, 23,8 y 27,9. Más preferentemente, el polimorfo D cristalino definido anteriormente se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la figura 7.

El polimorfo D cristalino indicado anteriormente también puede caracterizarse a partir de su espectro de IR. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto definido anteriormente, que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.083 cm^{-1} , 2.690 cm^{-1} , 2.636 cm^{-1} , 2.413 cm^{-1} , 2.245 cm^{-1} , 1.682 cm^{-1} , 1.598 cm^{-1} , 1.576 cm^{-1} , 1.550 cm^{-1} , 1.500 cm^{-1} , 1.335 cm^{-1} , 1.291 cm^{-1} , 1.235 cm^{-1} , 1.179 cm^{-1} , 1.164 cm^{-1} , 1.072 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} , 978 cm^{-1} , 940 cm^{-1} , 816 cm^{-1} , 767 cm^{-1} , 707 cm^{-1} y 639 cm^{-1} . El término "aproximadamente" se refiere en el presente contexto a que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo como máximo en $\pm 1\text{ cm}^{-1}$. Preferentemente, el polimorfo D cristalino indicado anteriormente se caracteriza por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 8.

Los valores de grados 2-theta indicados anteriormente se refieren a mediciones realizadas con radiación K α 1 de Cu a una temperatura de entre 20°C y 25°C.

Además, la invención se refiere especialmente al
5 compuesto fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo, en el que por lo menos 70% son un polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente, particularmente en el que 90% son un polimorfo cristalino
10 tal como se ha definido anteriormente, más particularmente en el que por lo menos 95% son un polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente, y todavía más particularmente en el que por lo menos 99% son un polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente.

15 En una realización preferente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
20 acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo con ácido fumárico. Esta conversión preferentemente se lleva a cabo con ácido fumárico en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol, metanol, propanol, THF, isopropanol, isopropanol/agua, etanol/THF, propanol/agua. A continuación,
25 la sal fumarato puede obtenerse mediante la cristalización posterior.

Otra realización preferente de la presente invención se refiere a un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, en el que el compuesto resultante, fumarato

de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, se cristaliza a partir de 1-propanol en presencia de agua. Preferentemente se disuelve 6% a 10% (p/p), más preferentemente 7% a 9% (p/p), más preferentemente 8% (p/p) de fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo en 1-propanol en presencia de 5% a 9% (p/p), más preferentemente 6% a 8% (p/p), más preferentemente 7% (p/p) de agua, preferentemente a una temperatura de entre 65°C y 75°C, más preferentemente de 70°C, y se cristaliza mediante enfriamiento. Lo anterior conduce al polimorfo A. Preferentemente se añade el polimorfo A anteriormente obtenido con el fin de facilitar la formación del polimorfo deseado. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de polimorfo A, comprendiendo el procedimiento la cristalización de fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo a partir de 1-propanol en presencia de agua.

Otra realización preferente de la presente invención se refiere a un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, en el que el compuesto resultante, fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, se cristaliza a partir de 1-propanol en ausencia de agua. Preferentemente se disuelve 6% a 10% (p/p), más preferentemente 7% a 9% (p/p), más preferentemente 8% (p/p) de fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-

imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, en 1-propanol en ausencia de agua, preferentemente a una temperatura de entre 55°C y 70°C, más preferentemente de entre 60°C y 65°C, y se cristaliza
5 mediante enfriamiento. Lo anterior conduce al polimorfo B. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de polimorfo B, comprendiendo dicho procedimiento la cristalización de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
10 acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo a partir de 1-propanol en ausencia de agua.

Otra realización preferente de la presente invención se refiere a un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, en el que el compuesto resultante, fumarato
15 de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, se cristaliza a partir de isopropanol. Preferentemente, la sal fumarato se forma en isopropanol con la cristalización posterior del polimorfo deseado. Preferentemente, 9% a 13%
20 (p/p), más preferentemente entre aproximadamente 10% y 12% (p/p), más preferentemente 11% (p/p) del (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo se disuelve en isopropanol, preferentemente a una temperatura de entre 30°C
25 y 40°C, más preferentemente 35°C, y se combina con el mismo volumen de una solución equimolar de ácido fumárico en isopropanol, preferentemente a una temperatura de entre 30°C y 40°C, más preferentemente de 35°C. La suspensión

cristalina se diluye con isopropanol y se enfría hasta la temperatura ambiente. Lo anterior conduce al polimorfo C.

Otra realización preferente de la presente invención se refiere a un procedimiento tal como se ha definido
5 anteriormente, en el que el compuesto resultante, fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo, se cristaliza a partir de THF. Preferentemente se disuelve 9% a 13% (p/p), más preferentemente 10% a 12% (p/p), más
10 preferentemente 11% (p/p) de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo en THF, preferentemente a una temperatura de entre 55°C y 65°C, más preferentemente de 60°C, y se combina con el mismo volumen de una solución equimolar de ácido
15 fumárico en THF, preferentemente a una temperatura de entre 55°C y 65°C, más preferentemente de 60°C, se cristaliza mediante enfriamiento y se diluye con THF. Lo anterior conduce al polimorfo D.

Además, la invención se refiere a un compuesto o
20 polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente, que se ha fabricado mediante un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos y/o polimorfos de la presente invención pueden utilizarse
25 como medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de

Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico, preferentemente la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o la tolerancia alterada a la glucosa. Además, los compuestos y/o polimorfos de la presente invención pueden
5 utilizarse como agentes diuréticos o para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente y
10 un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a un compuesto o polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente para la utilización como sustancia terapéutica activa, particularmente como sustancia terapéutica activa destinada
15 al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el
20 síndrome metabólico, preferentemente para la utilización a modo de sustancia terapéuticas activa destinada al tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o de la tolerancia alterada a la glucosa. La invención se refiere además a un compuesto o
25 polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente para la utilización como agente diurético o a modo de sustancia terapéutica activa destinada al tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o la tolerancia alterada a la glucosa, comprendiendo dicho método la administración de un compuesto o polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente en un ser humano o animal. La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis tal como se ha definido anteriormente, en el que la enfermedad es la hipertensión o en el que un agente diurético presenta un efecto beneficioso.

La invención se refiere además a la utilización de un compuesto o polimorfo cristalino tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o la tolerancia alterada a la glucosa. La invención se refiere además a la utilización anteriormente definida, en la que la enfermedad

es la hipertensión, o a la utilización como agente diurético.

Además, la invención se refiere a la utilización de un compuesto o polimorfo cristalino tal como se ha definido
5 anteriormente par ala preparación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis
10 ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o la tolerancia alterada a la glucosa. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha definido
15 anteriormente. La invención se refiere además a la utilización tal como se ha definido anteriormente, en la que la enfermedad es la hipertensión o la utilización para la preparación de agentes diuréticos.

En el contexto de los métodos y usos anteriormente
20 definidos, las enfermedades siguientes se refieren a una realización preferente: la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la obesidad y/o el síndrome metabólico, preferentemente la diabetes mellitus no
25 insulino-dependiente y/o la tolerancia alterada a la glucosa.

En las composiciones, usos y métodos anteriormente descritos, puede utilizarse el compuesto fumarato de (2S)-1-
{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-

acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, los polimorfos anteriormente indicados, o el compuesto fumarato de (2S)-1-
{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-
acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo, en el que por lo menos
5 70% son un polimorfo cristalino tal como se ha definido
anteriormente, particularmente en el que por lo menos 90%
son un polimorfo cristalino tal como se ha definido
anteriormente, más particularmente en el que por lo menos
95% son un polimorfo cristalino tal como se ha definido
10 anteriormente, y todavía más particularmente en el que por
lo menos 99% son un polimorfo cristalino tal como se ha
definido anteriormente.

Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de
determinar la actividad de los compuestos y polimorfos
15 cristalinos anteriormente indicados.

Se sometió a ensayo la actividad de los inhibidores de
DPP-IV con DPP-IV humano natural derivado de un grupo de
plasmas humanos o con DPP-IV humano recombinante. Se
agruparon los plasmas citrato humanos procedentes de
20 diferentes donadores, se filtraron a través de una membrana
de 0,2 micrómetros bajo condiciones estériles y se
congelaron instantáneamente alícuotas de 1 ml y se
almacenaron a -120°C hasta su utilización. En el ensayo
colorimétrico de DPP-IV, se utilizaron como fuente de enzima
25 5 a 10 µl de plasma humano, y en el ensayo fluorimétrico 1,0
µl de plasma humano en un volumen de ensayo total de 100 µl.
Se clonó en *Pichia pastoris* el ADNc de la secuencia humana
de DPP-IV entre los aminoácidos 31 a 766 restringida al
extremo N-terminal y al dominio transmembranal. Se expresó

el DPP-IV humano y se purificó a partir del medio de cultivo utilizando cromatografía de columna convencional, incluyendo la exclusión por tamaño y la cromatografía aniónica y catiónica. La pureza de la preparación enzimática final de azul de Coomassie-SDS-PAGE era >95%. En el ensayo colorimétrico de DPP-IV se utilizaron como fuente de enzima 20 ng de DPP-IVh-rec., y en el ensayo fluorimétrico se utilizaron 2 ng de DPP-IVh-rec. en un volumen de ensayo total de 100 μ l.

10 En el ensayo fluorigénico, se utilizó Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcoumarina (Calbiochem n° 125510) como sustrato. Se almacenó una solución madre 20 mM en DMF al 10%/H₂O a -20°C hasta la utilización. En las determinaciones de IC₅₀ se utilizó una concentración final de sustrato de 50 μ M. En los ensayos para determinar parámetros cinéticos tales como K_m, V_{max} y K_i, se varió la concentración de sustrato entre 10 μ M y 500 μ M.

20 En el ensayo colorimétrico, se utilizó H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) como sustrato. Se almacenó una solución madre 10 mM en MeOH al 10%/H₂O a -20°C hasta la utilización. En las determinaciones de IC₅₀, se utilizó una concentración final de sustrato de 200 μ M. En los ensayos para determinar parámetros cinéticos tales como K_m, V_{max} y K_i, se varió la concentración de sustrato entre 100 μ M y 25 2.000 μ M. Se detectó la fluorescencia en un espectrómetro de luminiscencia LS 50B de Perkin Elmer a una longitud de onda de excitación de 400 nm y una longitud de onda de emisión de 505 nm continuamente cada 15 segundos durante 10 a 30 minutos. Se calcularon las constantes de tasa inicial

mediante regresión lineal de ajuste óptimo. Se detectó la absorción del pNA liberado del sustrato colorimétrico en un Packard SpectraCount a 405 nM continuamente cada 2 minutos durante 30 a 120 minutos. Se calcularon las constantes de
5 tasa iniciales mediante regresión lineal de ajuste óptimo.

Se llevaron a cabo ensayos de actividad de DPP-IV en placas de 96 pocillos a 37°C en un volumen de ensayo total de 100 μ l. El tampón de ensayo consistía de Tris 50 mM/HCl, pH 7,8, que contenía BSA 0,1 mg/ml y NaCl 100 mM. Se
10 disolvieron compuestos de ensayo en DMSO al 100%, se diluyeron a la concentración deseada en DMSO al 10%/H₂O: La concentración final de DMSO en el ensayo era de 1% (v/v). A esta concentración, la inactivación del enzima provocada por DMSO es <5%. Los compuestos se preincubaron (10 minutos a
15 37°C) o no se preincubaron con el enzima. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la aplicación del sustrato, seguido inmediatamente por la mezcla.

Las determinaciones de IC₅₀ de los compuestos de ensayo se realizaron mediante regresión no lineal de ajuste óptimo de la inhibición de DPP-IV de por lo menos 5 concentraciones
20 diferentes de compuesto. Se calcularon los parámetros cinéticos de la reacción enzimática a partir de por lo menos 5 concentraciones diferentes de sustrato y por lo menos 5 concentraciones diferentes de compuesto de ensayo.

25 Los compuestos y polimorfos cristalinos de la presente invención mostraban valores de IC₅₀ comprendidos en el intervalo de entre 10 nM y 500 nM, más preferentemente de entre 50 y 100 nM.

Compuesto	IC ₅₀ [nM]	K _i [nM]
Fumarato de (2S)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo	21,2	22,7

Los compuestos y polimorfos de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, 5 perooralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para 10 inyecciones o soluciones para infusión; o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que resultará familiar para 15 cualquier experto en la materia mediante la introducción del polimorfo indicado, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes 20 terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales portadores adecuados no son únicamente los materiales portadores inorgánicos, sino también los materiales portadores orgánicos. De esta manera, por 25 ejemplo, puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como

materiales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina dura son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles

5 semisólidas y líquidas (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, podrían no resultar necesarios portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua,

10 polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales portadores adecuados para las soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites

15 naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para las preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos,

20 esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

A modo de adyuvantes farmacéuticos pueden considerarse los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejorantes de la consistencia, agentes mejorantes del sabor, sales para modificar la

25 presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes habituales.

La dosis de los compuestos y polimorfos de la presente invención pueden variar dentro de amplios límites

dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y condición individual del paciente y el modo de administración y, evidentemente, se ajustan a los requisitos individuales en cada caso particular. Para los pacientes
5 adultos, se considera una dosis diaria de entre aproximadamente 50 y 2.000 mg, especialmente de entre aproximadamente 200 y 1.000 mg. Dependiendo de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso, podrían administrarse los compuestos y polimorfos de la
10 presente invención con una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo en 1 a 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen entre aproximadamente 50 y 1.000 mg, preferentemente entre 200 y 500 mg, de un compuesto y/o
15 polimorfo de la presente invención.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención en mayor detalle. Sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la misma en modo alguno. El compuesto (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo puede
20 obtenerse mediante los métodos dados a conocer en la patente WO n° 03/037327 o análogos de los mismos. El compuesto fumarato de (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidín-2-carbonitrilo puede
25 obtenerse mediante los métodos proporcionados anteriormente o en los ejemplos, o mediante métodos generalmente conocidos por el experto en la materia. Los polimorfos según la presente invención pueden prepararse mediante los métodos proporcionados anteriormente, mediante los métodos

proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados anteriormente o en los ejemplos, o mediante ejemplos conocidos de la técnica.

Ejemplos

Difracción de rayos X de los polvos

Se registraron los patrones de difracción de rayos X de los polvos con un difractómetro de rayos X STOE Stadi P en modo de transmisión (radiación $K\alpha_1$ de Cu, monocromador de Ge, detector sensible a la posición (PSD), rango angular: 3° a 4° 2-theta, pasos de $0,5^\circ$ 2-theta, periodo de medición: 40 segundos cada paso). Las muestras se prepararon y se analizaron sin procesamiento adicional (por ejemplo trituración o tamizado) de la sustancia a la temperatura ambiente (20°C a 25°C).

Espectroscopía de IR

Se registraron los espectros de IR de las muestras como película de una suspensión de Nujol que consistía de aproximadamente 15 mg de muestra y aproximadamente 15 mg de Nujol entre dos placas de cloruro sódico, con un espectrómetro de FT-IR en transmitancia. El espectrómetro era un Nicolet 20SXB o equivalente (resolución: 2 cm^{-1} , 32 ó 64 barridos coañadidos, detector MCT).

25 Ejemplo 1

Se disolvieron 200 mg de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo (base libre cromatografiada, 546 μmoles) en 2,0 ml de 1-propanol. A temperatura ambiente se añadieron 65

mg (aproximadamente 1,1 equivalentes) de ácido fumárico sólido. La suspensión bajo espesamiento se agitó durante 30 minutos, antes de añadir 100 µl de agua. La suspensión se calentó a 65°C hasta obtener una solución transparente. La solución se enfrió linealmente hasta 20°C dentro de las 3 horas y después se envejeció a esta temperatura durante la noche. Antes de la filtración, la suspensión se diluyó con 2,0 ml de propanol. La torta de filtración se enjuagó con 3,0 ml de 1-propanol. Tras secar (25°C, 5 mbar, 15 horas), se obtuvieron 220 mg (83,5%) de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo blanquecino en forma de agujas finas, en la forma de polimorfo A.

Ejemplo 2

Se disolvió 1,0 gramo de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo crudo a 70°C en una mezcla de 15 ml de 1-propanol y 600 µl de agua. Tras la filtración de pulido, la solución se enfrió linealmente a una temperatura de entre 70°C y 20°C sin agitación en 8 horas o menos. A continuación, los cristales se movilizaron con una espátula y la suspensión se agitó a 20°C durante 8 horas adicionales. El producto se recogió mediante filtración, se enjuagó dos veces con 5 ml de propanol y después se secó al vacío (5 mbar) a temperatura ambiente durante la noche, rindiendo 805 mg (81%) de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo en forma de agujas blanquecinas del polimorfo A cristalino. P.f.: 180°C.

Ejemplo 3

Se disolvió 1,0 gramo de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo (no en forma A) en 15 ml de 1-propanol a 65°C. Tras la filtración de pulido, la solución se enfrió linealmente a una temperatura de entre 65°C y 15°C sin agitación en 8 horas o menos. Los cristales se movilizaron con una espátula y se agitó la suspensión a 15°C durante 5 horas adicionales. El producto se recogió mediante filtración, se enjuagó dos veces con 5 ml de 1-propanol frío y después se secó al vacío (5 mbar) a temperatura ambiente durante la noche, rindiendo 830 mg (83%) de fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo en forma de polvos de color ligeramente beige del polimorfo B cristalino. P.f.: 162°C.

Ejemplo 4

Se disolvieron 200 mg de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo (base libre cromatografiada, 546 μ moles) en 2 ml de isopropanol a temperatura ambiente. A continuación, se añadió rápidamente una solución caliente (30°C a 40°C) de 65 mg de ácido fumárico (560 μ moles, 1,03 equivalentes) en 2 ml de isopropanol. La suspensión espesa resultante se diluyó con 5 ml de isopropanol y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se recogió mediante filtración, se enjuagó dos veces con 5 ml de isopropanol y después se secó al vacío (5 mbar) a temperatura ambiente durante la noche, rindiendo 230 mg (87%) de fumarato de

(2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo en forma de polvos de color beige del polimorfo C cristalino.

Ejemplo 5

5 Se disolvieron 200 mg de (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo (base libre cromatografiada, 546 µmoles) en 2 ml de THF. A 60°C se añadió lentamente una solución de 65 mg de ácido fumárico (560 µmoles, 1,03 equivalentes) en 2 ml de

10 THF. La suspensión resultante seguidamente se enfrió pasivamente a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La suspensión espesa resultante se diluyó con 5 ml de THF antes de recoger el producto mediante filtración. El producto se enjuagó dos veces con 5 ml de THF

15 y después se secó al vacío (5 mbar) a temperatura ambiente durante la noche, rindiendo 197 mg (76%) de fumarato de (2S)-1-{{[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}}-pirrolidín-2-carbonitrilo en forma polvos de color beige del polimorfo D cristalino. P.f.:

20 156°C.

Ejemplo A

Pueden fabricarse de un modo convencional tabletas recubiertas de película que contienen los ingredientes siguientes:

Ingredientes	en cada tableta	
Núcleo:		
Ingrediente activo	50,0 mg	200,0 mg
Lactosa hidratada	58,5 mg	125,5 mg
Povidona K30	10 mg	20,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Capa de película:		
Hidroxipropil-metilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg

Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamizó el ingrediente activo y se mezcló con lactosa y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua o etanol mediante granulación en lecho fluido. Se mezcló el granulado con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio, y se comprimió para 5 rendir núcleos de 120 ó 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución/suspensión acuosa de la capa de película anteriormente mencionada.

10 Ejemplo B

Pueden prepararse de un modo convencional cápsulas que contienen los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>en cada cápsula</u>
Ingrediente activo	25,0 mg
Lactosa	170,0 mg
Talco	5,0 mg

15 Los componentes se tamizaron y se mezclaron y se rellenaron cápsulas de tamaño 2 con los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-
piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-
5 pirrolidín-2-carbonitrilo.
2. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1,
caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de
los polvos que presenta picos característicos
expresados en grados 2-theta en aproximadamente:
- | grados
2-theta |
|-------------------|
| 9,0 |
| 10,8 |
| 14,1 |
| 19,6 |
| 21,6 |
- 10
3. Polimorfo cristalino según la reivindicación 2,
caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de
los polvos mostrado en la figura 1.
4. Polimorfo cristalino del compuesto según la
15 reivindicación 1, caracterizado por un espectro de
absorción de IR que presenta picos característicos en
aproximadamente 3.382 cm^{-1} , 3.128 cm^{-1} , 2.654 cm^{-1} , 2.451
 cm^{-1} , 1.714 cm^{-1} , 1.662 cm^{-1} , 1.601 cm^{-1} , 1.266 cm^{-1} ,
1.202 cm^{-1} , 1.162 cm^{-1} , 1.074 cm^{-1} , 1.031 cm^{-1} , 995 cm^{-1} ,
20 976 cm^{-1} , 944 cm^{-1} , 915 cm^{-1} , 839 cm^{-1} , 817 cm^{-1} , 760 cm^{-1} ,
710 cm^{-1} y 637 cm^{-1} .
5. Polimorfo cristalino según la reivindicación 4,
caracterizado por el espectro de absorción de IR
mostrado en la figura 2.

6. Polimorfo cristalino del compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente:

grados 2-theta
10,3
16,0
17,3
19,0
21,3

7. Polimorfo cristalino según la reivindicación 6, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la figura 3.
8. Polimorfo cristalino del compuesto según al reivindicación 1, caracterizado por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.345 cm^{-1} , 3.090 cm^{-1} , 2.641 cm^{-1} , 2.408 cm^{-1} , 2.130 cm^{-1} , 1.676 cm^{-1} , 1.595 cm^{-1} , 1.335 cm^{-1} , 1.231 cm^{-1} , 1.162 cm^{-1} , 1.072 cm^{-1} , 1.024 cm^{-1} , 976 cm^{-1} , 943 cm^{-1} , 819 cm^{-1} , 792 cm^{-1} , 709 cm^{-1} y 631 cm^{-1} .
9. Polimorfo cristalino del compuesto según la reivindicación 8, caracterizado por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 4.
10. Polimorfo cristalino del compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente:

grados

2-theta
6,4
11,0
11,5
14,0
19,6

11. Polimorfo cristalino según la reivindicación 10, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la figura 5.
- 5 12. Polimorfo cristalino del compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.310 cm^{-1} , 2.658 cm^{-1} , 2.418 cm^{-1} , 2.245 cm^{-1} , 1.677 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.573 cm^{-1} , 1.334 cm^{-1} ,
 10 1.216 cm^{-1} , 1.164 cm^{-1} , 1.075 cm^{-1} , 1.021 cm^{-1} , 960 cm^{-1} , 941 cm^{-1} , 822 cm^{-1} , 790 cm^{-1} , 711 cm^{-1} y 635 cm^{-1} .
13. Polimorfo cristalino según la reivindicación 12, caracterizado por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 6.
- 15 14. Polimorfo cristalino del compuesto según al reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que presenta picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente:

grados 2-theta
7,1
10,7
14,4
15,6
17,6

15. Polimorfo cristalino según la reivindicación 14, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de los polvos mostrado en la figura 7.
16. Polimorfo cristalino del compuesto según la
5 reivindicación 1, caracterizado por un espectro de absorción de IR que presenta picos característicos en aproximadamente 3.083 cm^{-1} , 2.690 cm^{-1} , 2.636 cm^{-1} , 2.413 cm^{-1} , 2.245 cm^{-1} , 1.683 cm^{-1} , 1.598 cm^{-1} , 1.576 cm^{-1} , 1.550 cm^{-1} , 1.500 cm^{-1} , 1.335 cm^{-1} , 1.291 cm^{-1} , 1.235 cm^{-1} ,
10 cm^{-1} , 1.179 cm^{-1} , 1.164 cm^{-1} , 1.072 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} , 978 cm^{-1} , 940 cm^{-1} , 816 cm^{-1} , 767 cm^{-1} , 707 cm^{-1} y 639 cm^{-1} .
17. Polimorfo cristalino según la reivindicación 16, caracterizado por el espectro de absorción de IR mostrado en la figura 8.
- 15 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos 70% son un polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17.
19. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18,
20 comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo con ácido fumárico.
20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el
25 compuesto resultante fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo se cristaliza a partir de 1-propanol en presencia de agua.

21. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el compuesto resultante fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo se cristaliza a partir de 1-propanol en ausencia de agua.
5
22. Procedimiento según al reivindicación 19, en el que el compuesto resultante fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo se cristaliza a partir de isopropanol.
10
23. Procedimiento según al reivindicación 19, en el que el compuesto resultante fumarato de (2S)-1-[[1,1-dimetil-3-(4-piridín-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil]-pirrolidín-2-carbonitrilo se cristaliza a partir de THF.
15
24. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 20 25. Compuesto o polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la utilización como sustancia activa terapéutica.
26. Compuesto o polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la utilización como sustancia activa terapéutica destinada al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se asocian a DPP-IV.
25
27. Utilización de un compuesto o polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento

y/o profilaxis de enfermedades que se asocian al DPP-IV.

28. Utilización de un compuesto o polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, la diabetes mellitus no insulino-dependiente, la tolerancia alterada a la glucosa, la enfermedad intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn, la obesidad y/o el síndrome metabólico.

15

20

Figura 1: patrón de difracción de rayos X del polimorfo A

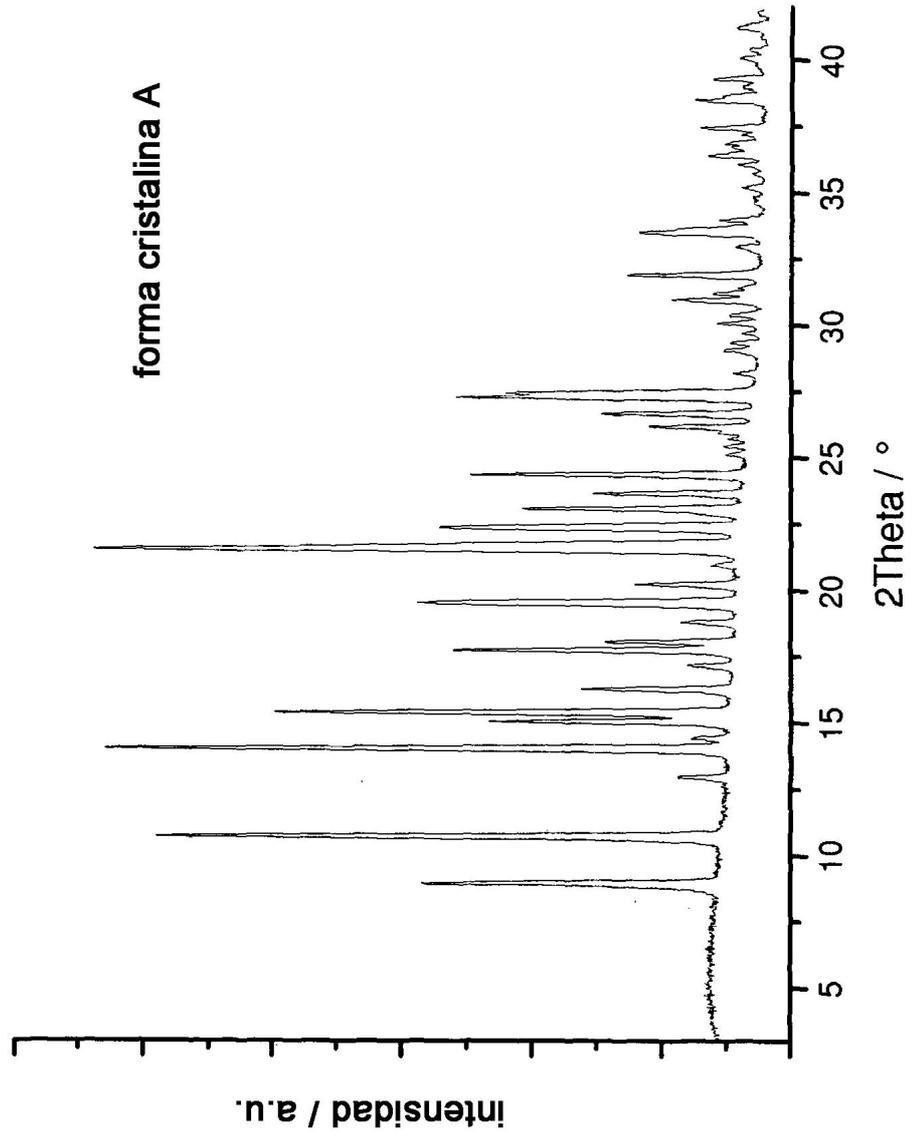


Figura 2: espectro de IR del polimorfo A

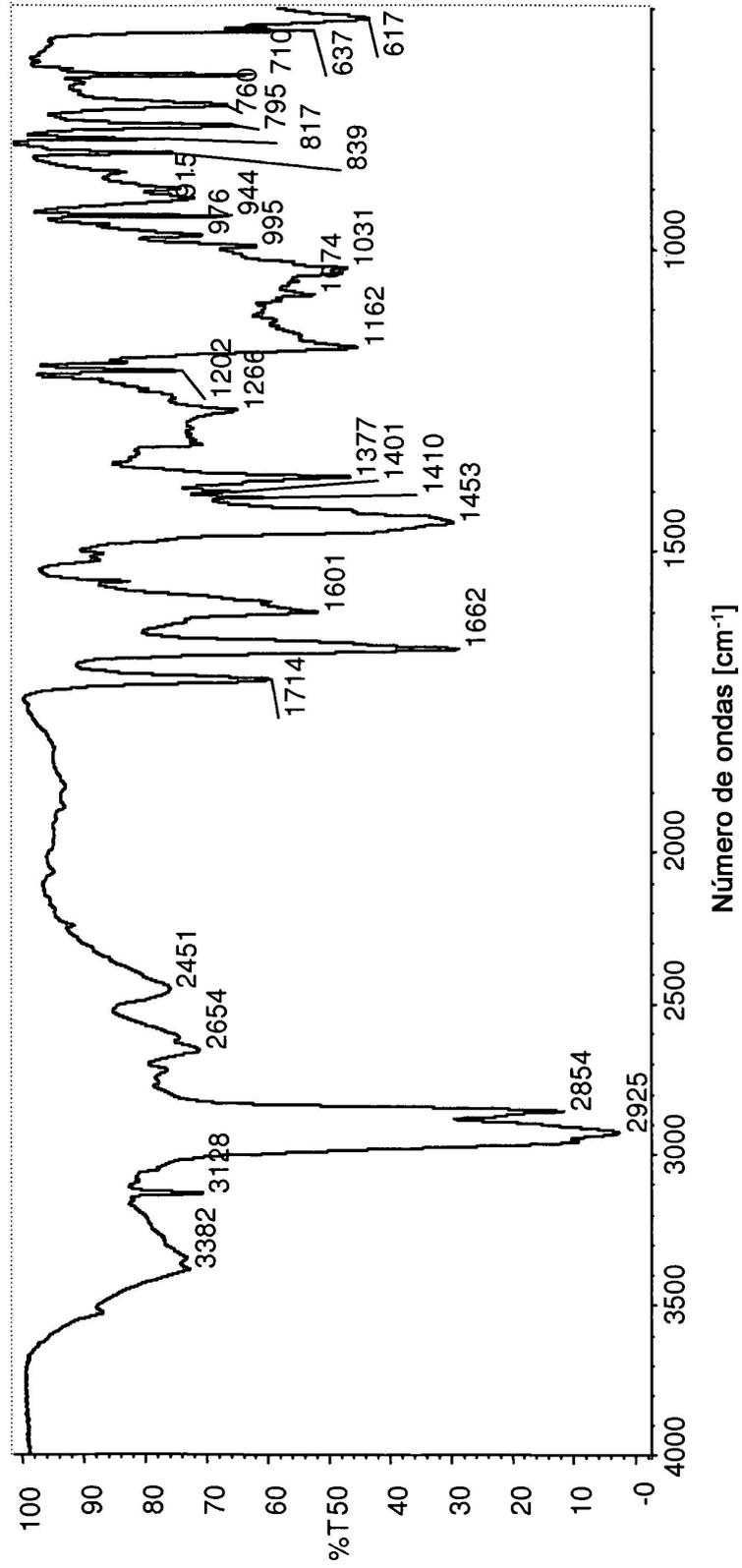
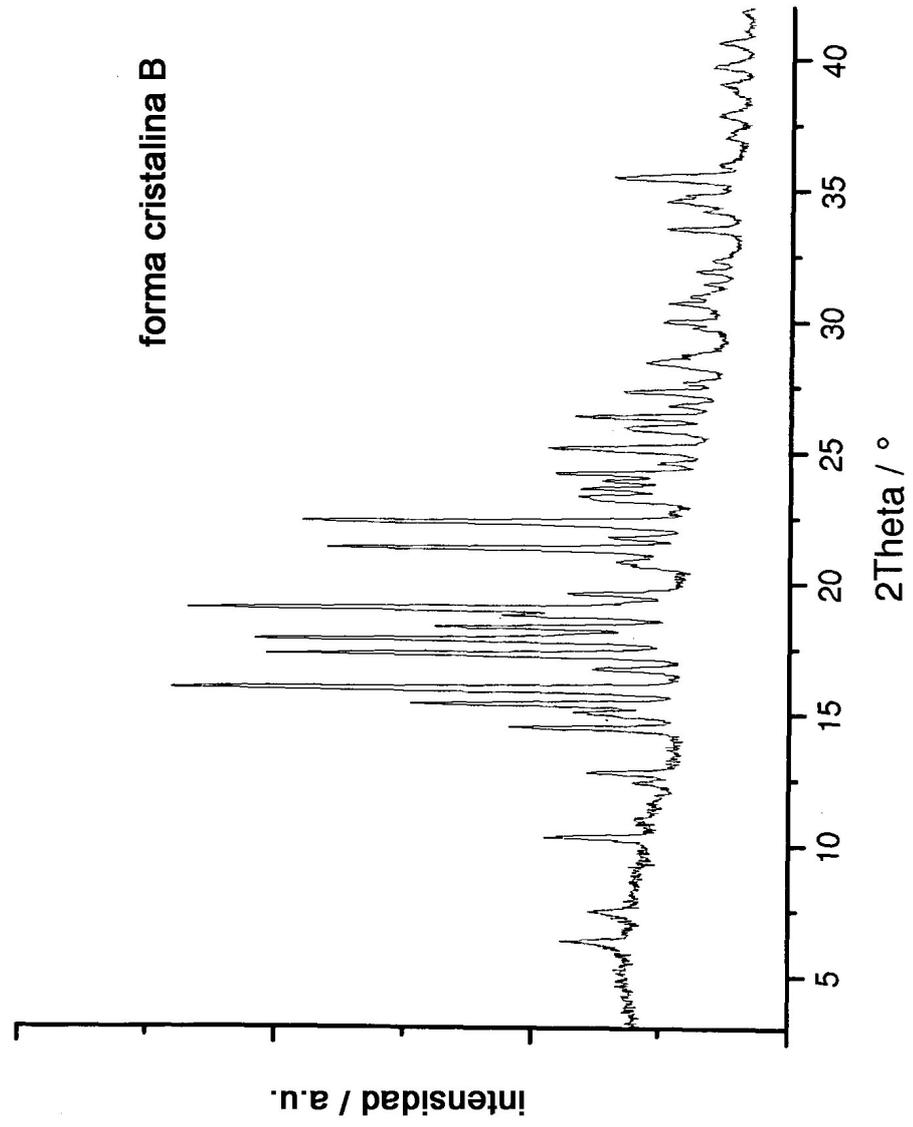


Figura 3: patrón de difracción de rayos X del polimorfo B



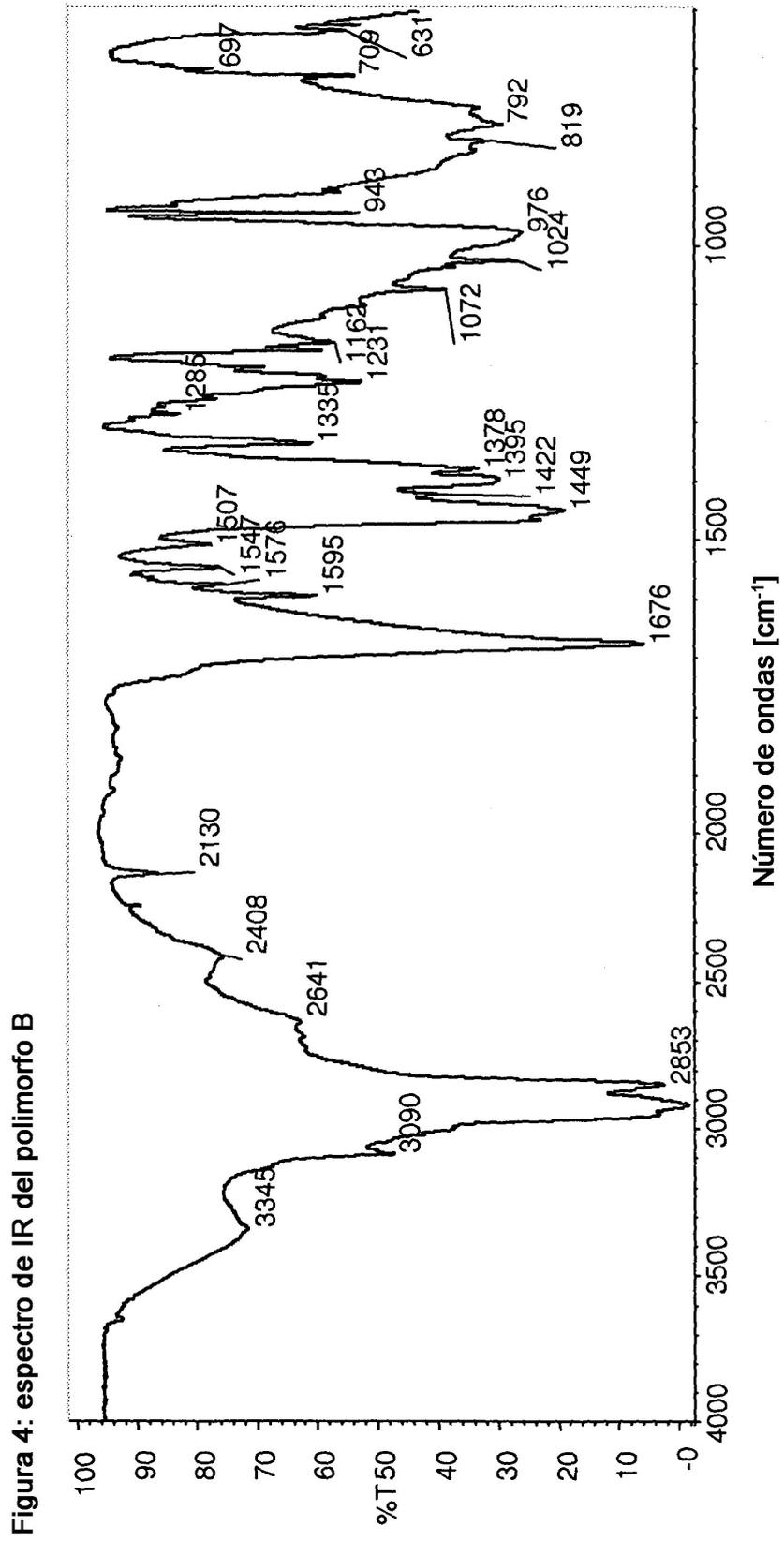


Figura 5: patrón de difracción de rayos X del polimorfo C

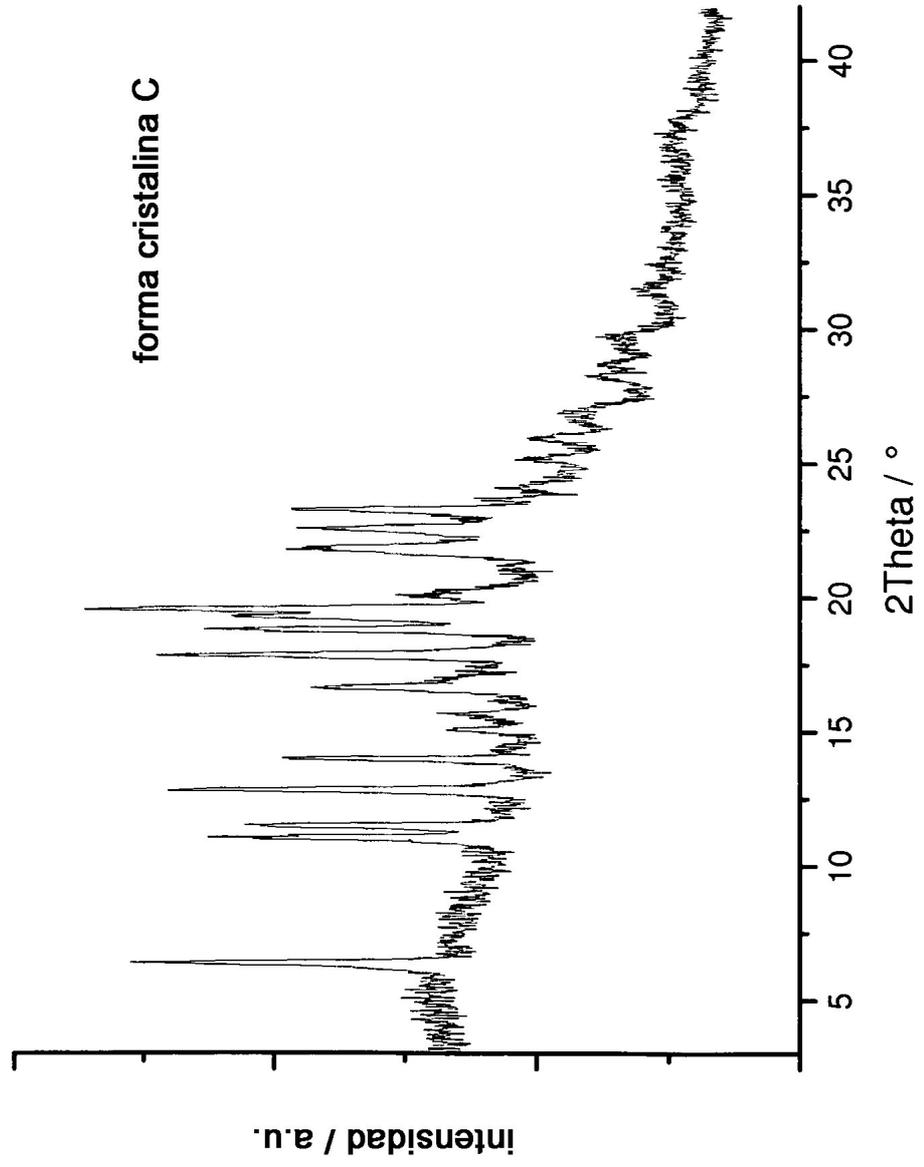


Figura 6: espectro de IR del polimorfo C

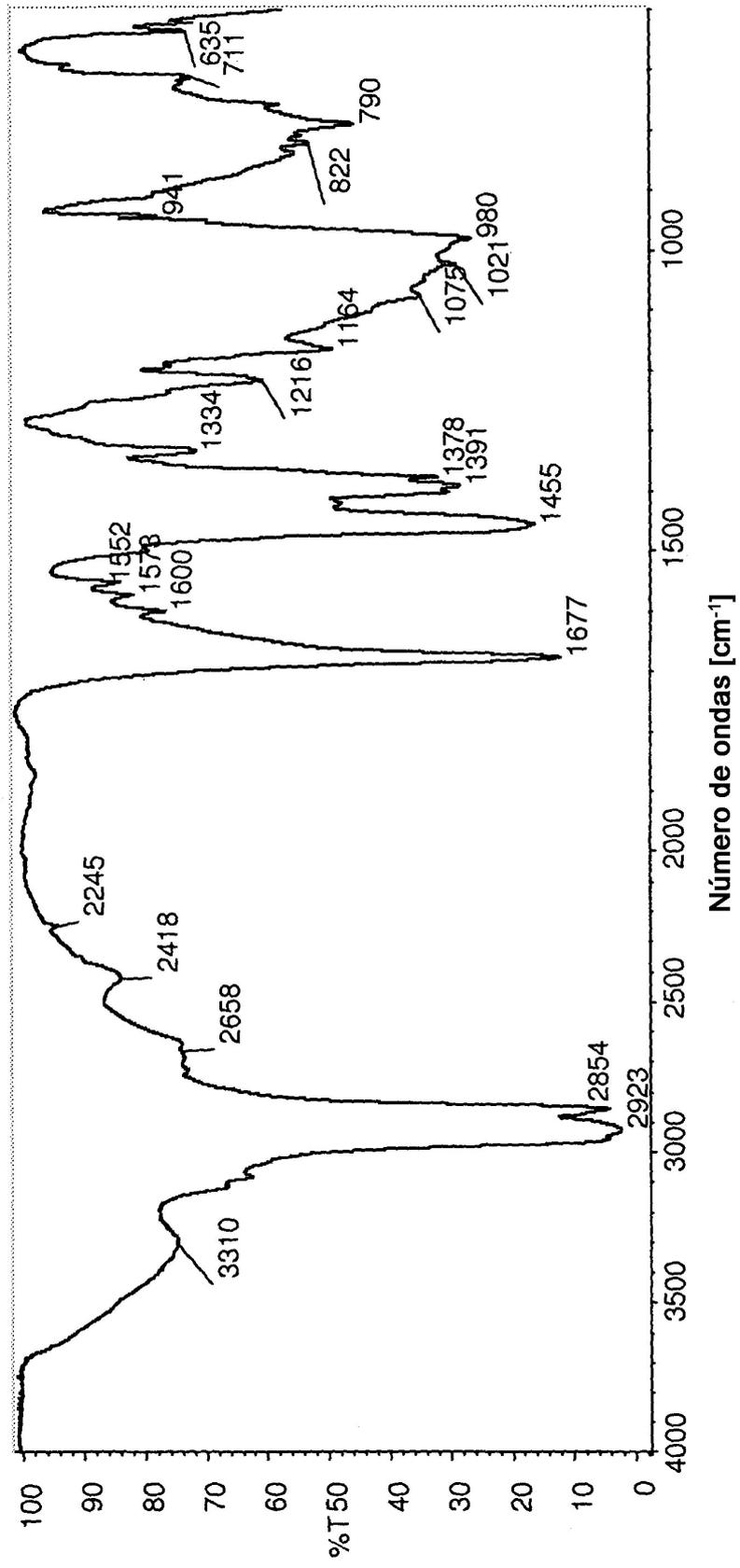


Figura 7: patrón de difracción de rayos X del polimorfo D

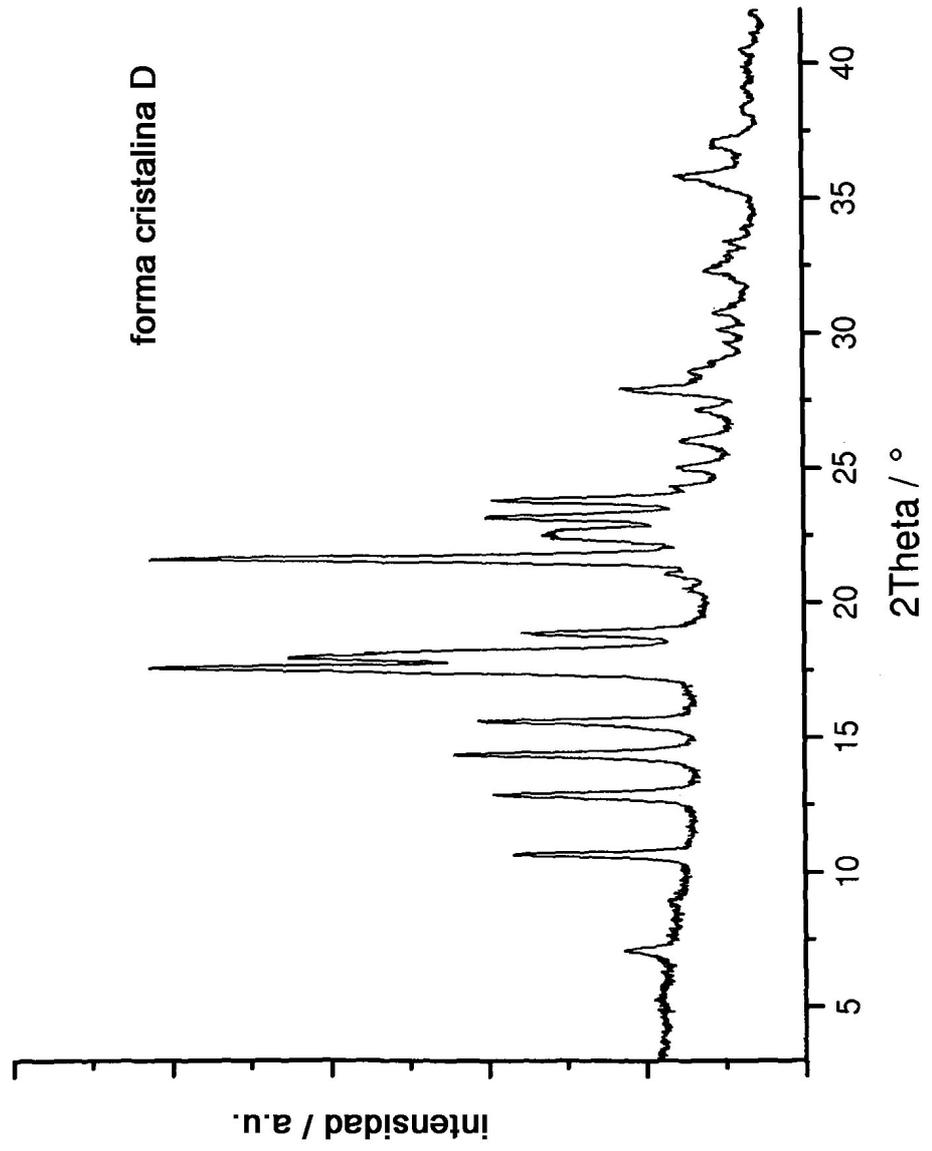


Figura 8: espectro de IR del polimorfo D

