

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 566**

51 Int. Cl.:

C07D 513/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10759779 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2483281**

54 Título: **Salas de tetrazol-1-il-fenoximetil-tiazol-2-il-piperidinil-pirimidina sustituida**

30 Prioridad:

01.10.2009 US 247936 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2014

73 Titular/es:

CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7999 Gateway Blvd, Suite 130
Newark, CA 94560, US

72 Inventor/es:

SONG, JIANGAO;
MCWHERTER, CHARLES A.;
MA, FANG;
ANDRES, MARK;
IVANISEVIC, IGOR;
ALBERT, EKATERINA y
ANDRES, PATRICIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 497 566 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

Sales de tetrazol-1-il-fenoximetil-tiazol-2-il-piperidinil-pirimidina sustituida

Campo de la invención

5 Se proporcionan sales cristalinas de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, composiciones de las mismas, métodos para su preparación y su uso.

Fundamento de la invención

10 El documento WO 2008/083238 describe 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y sus usos para el tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos. El documento PCT/US2009/038847 describe usos de compuestos de oximetileno que incluyen 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en una terapia de combinación con un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP IV). Existe una necesidad para mejorar terapias para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la diabetes y trastornos metabólicos.

Breve compendio de la invención

15 En una realización, la presente invención proporciona sales cristalinas de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina seleccionadas del grupo que consiste en una sal de besilato, camsilato, esilato, HBr, HCl, mesilato, sulfato y tosilato.

En otra realización, se proporcionan polimorfos (Forma 1 y Forma 2) de hidrocloreto de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

En otras realizaciones, se proporcionan métodos para la preparación de una sal cristalina o polimorfo descritos en esta memoria.

20 En otras realizaciones, se proporcionan composiciones que comprenden una sal cristalina o polimorfo descritos en esta memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones, se proporciona una sal cristalina o polimorfo descrito en esta memoria para usar en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico, y sus usos en la preparación de dichos medicamentos.

25 En otras realizaciones, se proporciona una sal cristalina o polimorfo descrito en esta memoria para usar en una o más de estimulación de producción de insulina, estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución de glucosa en sangre o disminución de niveles de triglicéridos en sangre, y sus usos en la preparación de dichos medicamentos.

30 En otras realizaciones, se proporciona una sal cristalina o polimorfo descrito en esta memoria para usar en una terapia de combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de DPP IV.

Estos y otros aspectos de la invención se describen adicionalmente en el texto que sigue.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de polvo de rayos X de la Forma I de la sal de HCl.

La Figura 2 muestra el termograma de DSC de la Forma I de la sal de HCl.

35 La Figura 3 muestra el termograma de TGA de la Forma I de la sal de HCl.

La Figura 4 muestra el espectro Raman de la Forma I de la sal de HCl.

La Figura 5 muestra el patrón de polvo de rayos X de la Forma II de la sal de HCl.

La Figura 6 muestra el termograma de DSC de la Forma II de la sal de HCl.

La Figura 7 muestra el termograma de TGA de la Forma II de la sal de HCl.

40 La Figura 8 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de besilato.

La Figura 9 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de camsilato.

La Figura 10 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de esilato.

La Figura 11 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de HBr.

La Figura 12 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de mesilato.

La Figura 13 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de sulfato.

La Figura 14 muestra un revestimiento de los termogramas de DSC y TGA de la sal de tosilato.

La Figura 15 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de besilato.

La Figura 16 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de camsilato.

5 La Figura 17 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de esilato.

La Figura 18 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de HBr.

La Figura 19 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de mesilato.

La Figura 20 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de sulfato.

La Figura 21 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de tosilato.

10 La Figura 22 muestra el patrón de polvo de rayos X de la sal de HCl (patrón O).

La Figura 23 muestra las concentraciones medias en plasma de base libre de MBX-2982 micronizada, Formas I y II de HCl, y las sales de mesilato y tosilato frente al tiempo en ratas SD macho después de una dosis oral individual de 200 mg/kg.

Descripción detallada de la invención

15 En esta memoria y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para tener los siguientes significados a menos que se especifique otra cosa.

Abreviaturas

20 XRPD (difracción en polvo de rayos x); DSC (calorimetría de barrido diferencial); TGA (análisis termográfico); besilato (sal de bencenosulfonato); camsilato (sal de canforsulfonato); esilato (sal de etanosulfonato); mesilato (sal de metanosulfonato); tosilato (sal de p-toluensulfonato); acetona ((CH₃)₂CO); HR (humedad relativa).

Como se usa en la memoria y las reivindicaciones, la forma singular “un”, “una” y “la/el” incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Como se usa en esta memoria, el término “que comprende” se pretende que signifique que las composiciones y métodos incluyen los elementos enumerados, aunque no excluyen otras.

25 Como se usa en esta memoria, el término “aproximadamente” cuando se usa en asociación con una medida, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante, o un intervalo de valores, se refiere a variaciones de +/- 3%.

Como se usa en esta memoria, el término “sal cristalina” abarca cristales anhidros y no solvatados, además de cristales que pueden asociarse con grados variables de hidratos o solvatos.

30 Como se usa en esta memoria, el término “esencialmente” se refiere al grado de variaciones de +/- por aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15% o aproximadamente 20%.

35 Como se usa en esta memoria, el término “esencialmente puro” con respecto a una forma polimórfica particular de un compuesto, significa que la forma polimorfa contiene aproximadamente menos que 30%, o aproximadamente menos que 20%, o aproximadamente menos que 15%, o aproximadamente menos que 10%, o aproximadamente menos que 5%, o aproximadamente menos que 1% en peso de impurezas, dichas impurezas pueden incluir otras formas polimórficas del mismo compuesto o disolventes traza.

40 Como se usa en esta memoria, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes, tal como materiales y combinaciones de los mismos, como podrían conocerse por un experto en la técnica (Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto si es que cualquier vehículo convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45 Como se usa en esta memoria, el término “sujeto” se refiere a un mamífero e incluye, sin limitación, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos), y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros o monos).

5 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a esa cantidad de un ingrediente activo que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del sujeto y enfermedad que se trata, el peso y edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la manera de administración y similar, que puede determinarse fácilmente por un médico que lo prescribe.

El término “tratamiento” o “que trata” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye: (i) prevenir la enfermedad, que es, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; (ii) inhibir la enfermedad, que es, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (iii) aliviar la enfermedad, que es, provocar la regresión de síntomas clínicos.

10 El término “diabetes mellitus” o “diabetes” significa una enfermedad o proceso que se caracteriza generalmente por defectos metabólicos en la producción y utilización de glucosa que da por resultado el fallo para mantener niveles apropiados de azúcar en sangre en el cuerpo. El resultado de estos defectos es glucosa en sangre elevada, denominada como “hiperglucemia”. Dos formas principales de diabetes son diabetes tipo I y diabetes tipo II. Como se describe anteriormente, la diabetes tipo I es generalmente el resultado de una absoluta deficiencia de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes tipo II a menudo se da a pesar de niveles normales, o incluso elevados de insulina y puede resultar de la incapacidad de los tejidos para responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de sujetos diabéticos de tipo II son resistentes a la insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, en que la secreción de insulina puede no compensar la resistencia de los tejidos periféricos para responder a la insulina. Además, muchos diabéticos de tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de homeostasis de glucosa incluyen tolerancia disminuida a la glucosa, que es un intermedio de etapa metabólica entre homeostasis normal de la glucosa y diabetes, y diabetes mellitus gestacional, que es intolerancia a la glucosa en el embarazo en mujeres sin historial previo de diabetes de tipo I o tipo II.

25 El término “síndrome metabólico” se refiere a un grupo de anomalías metabólicas que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y dislipidemia. Estas anomalías se conocen por estar asociadas con un riesgo aumentado de eventos vasculares.

El término “obesidad abdominal” se define por un punto límite de circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, como se recomienda por el tercer informe del panel experto de programa de educación del colesterol nacional en detección, evaluación, y tratamiento de colesterol alto en sangre en adultos (NCEP/ATP Panel III).

30 El término “resistencia a la insulina” puede definirse generalmente como un trastorno del metabolismo de la glucosa. Más específicamente, la resistencia a la insulina puede definirse como la capacidad disminuida de la insulina para ejercer su acción biológica a través de un amplio intervalo de concentraciones que produce menos del efecto biológico esperado (véase, por ejemplo, Reaven GM, *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9:387-406 y Flie J, *Ann Rev. Med.* (1983) 34:145-60). Las personas resistentes a la insulina tienen una capacidad disminuida para metabolizar apropiadamente glucosa y responder pobremente, si lo hacen, a la terapia de insulina.

40 Las manifestaciones de resistencia a la insulina incluyen activación de absorción de glucosa por insulina, oxidación y almacenaje en el músculo insuficiente y represión inadecuada por insulina de lipólisis en tejido adiposo y de producción de glucosa y secreción en el hígado. La resistencia a la insulina puede provocar o contribuir al síndrome del ovario poliquístico, tolerancia a la glucosa disminuida, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y una variedad de otros trastornos. Finalmente, los individuos resistentes a la insulina pueden evolucionar a un punto donde se alcanza un estado diabético.

45 El término “aterosclerosis” abarca enfermedades vasculares y trastornos que se reconocen y entienden por los médicos que ejercen en los campos importantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular y enfermedad de los vasos periféricos son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y se abarcan por lo tanto por los términos “aterosclerosis” y “enfermedad aterosclerótica”.

50 El término “síntoma” de diabetes, incluye, aunque no está limitado a, poliuria, polidipsia y polifagia, como se usa en esta memoria, incorporando su uso común. Por ejemplo, “poliuria” significa el paso de un gran volumen de orina durante un periodo dado; “polidipsia” significa sed crónica, excesiva, y “polifagia” significa alimentación excesiva. Otros síntomas de la diabetes incluyen, por ejemplo, susceptibilidad aumentada a ciertas infecciones (especialmente infecciones fúngicas y de estafilococos), náusea y cetoacidosis (producción aumentada de cuerpos cetónicos en la sangre).

55 El término “complicación” de la diabetes incluye, aunque no está limitado a, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares son las complicaciones que generalmente dan por resultado en daño de los vasos sanguíneos pequeños. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, retinopatía (la deficiencia o pérdida de visión debido al daño de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño del nervio y problemas del pie debido al daño de vasos sanguíneos al sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad del riñón debido al daño de los vasos sanguíneos en los riñones). Complicaciones macrovasculares son las

complicaciones que resultan generalmente del daño de vasos sanguíneos grandes. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. La enfermedad cardiovascular se refiere a enfermedades de los vasos sanguíneos del corazón. Véase, por ejemplo, Kaplan RM, et al., "Cardiovascular diseases" en *Health and Human Behavior*, págs. 206-242 (McGraw-Hill, Nueva York 1993). La enfermedad cardiovascular es generalmente una de varias formas, que incluyen, por ejemplo, hipertensión (también denominada como presión sanguínea alta), enfermedad cardíaca coronaria, ictus y enfermedad cardíaca reumática. La enfermedad vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. Es a menudo un estrechamiento de los vasos sanguíneos que llevan la sangre a los músculos de la pierna y el brazo.

El término "dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo que incluyen niveles disminuidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL y/o VLDL, y niveles disminuidos de HDL).

El término "hiperlipidemia" incluye, aunque no está limitado a, lo siguiente:

(1) Hiperquilomicronemia familiar, un raro trastorno genético que provoca una deficiencia en una enzima, LP lipasa, que rompe las moléculas de grasa. La deficiencia de LP lipasa puede provocar la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la sangre;

(2) Hipercolesterolemia familiar, un trastorno genético relativamente común provocado donde el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen receptor de LDL que da por resultado el fallo de los receptores de LDL y/o ausencia de los receptores de LDL. Esto ocasiona el aclaramiento ineficaz de LDL por los receptores de LDL dando por resultado niveles elevados de LDL y colesterol total en el plasma;

(3) Hiperlipidemia combinada familiar, también conocida como hiperlipidemia tipo lipoproteína múltiple es un trastorno hereditario donde los sujetos y sus familiares de primer grado afectados pueden manifestar en varias veces colesterol alto y triglicéridos altos. Los niveles de HDL colesterol se disminuyen a menudo de forma moderada;

(4) Apolipoproteína B-100 defectuosa familiar es una anomalía genética dominante autosómica relativamente común. El defecto está provocado por una única mutación de nucleótido que produce una sustitución de glutamina por arginina, que puede provocar afinidad reducida de partículas de LDL por el receptor de LDL. Consecuentemente, esto puede provocar altos niveles de LDL en plasma y colesterol total;

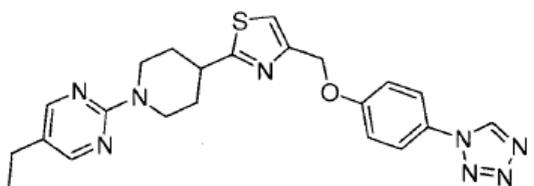
(5) Disbetalipoproteinemia familiar, también denominada como Hiperlipoproteinemia de tipo III, es un trastorno hereditario raro que da por resultado elevaciones de moderadas a severas de niveles de TG y colesterol en suero con función anormal de apolipoproteína E. Los niveles de HDL son normales habitualmente; y

(6) Hipertrigliceridemia familiar, es un trastorno hereditario común en que la concentración de VLDL en plasma es elevado. Esto puede provocar niveles de TG (y normalmente sin niveles de colesterol) de suave a moderadamente elevados y puede asociarse normalmente con bajos niveles de HDL en plasma.

Los factores de riesgo para la hiperlipidemia incluyen, aunque no están limitados a, los siguientes: (1) factores de riesgo de enfermedad, tal como un historial de diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de fallo renal; (2) factores de riesgo de fármaco, que incluyen, píldoras para el control de natalidad; hormonas, tal como estrógeno, y corticosteroides; ciertos diuréticos; y varios β bloqueantes; (3) factores de riesgo de la dieta que incluyen ingesta de grasa en la dieta por calorías totales mayor del 40%; ingesta de grasa saturada por calorías totales mayor de 10%; ingesta de colesterol mayor de 300 mg por día; uso habitual y excesivo de alcohol; y obesidad.

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren a, según la Organización Mundial de la Salud, un Índice de Masa Corporal ("IMC") mayor que 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (IMC iguales a peso (kg)/altura (m²). La obesidad se une a una variedad de procesos médicos que incluyen diabetes e hiperlipidemia. La obesidad es también un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes tipo II (véase, por ejemplo, Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181; y Knowler, et al., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

La base libre de 5-etil-2-[4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina, MBX-2982, tiene la estructura:



- 5 Las sales de besilato, camsilato, esilato, HBr, HCl, mesilato, sulfato y tosilato de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina proporcionadas en esta memoria se encuentra que son sólidos cristalinos como se evidencia adicionalmente por sus patrones XRPD. En contraste, las sales formadas a partir de acético, adípico, L-ascórbico, L-aspártico, cítrico, fórmico, gentísico (2,5-dihidroxibenzoico), L-glutámico, glutárico, láctico, maleico, L-málico, fosfórico y L-tartárico, se encontró que eran aceites o geles que eran difíciles de manejar y aislar, y no serían adecuados para usar en preparaciones a granel. Las sales cristalinas de besilato, camsilato, esilato, HBr, HCl, mesilato, sulfato y tosilatos, son por lo tanto superiores para usar en la preparación de sales farmacéuticas de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.
- 10 Las sales se caracterizan por un número de técnicas en estado sólido tal como DSC y TGA. Se entiende que las temperaturas de punto de fusión y termogramas pueden variar dependiendo de la instrumentación y los procedimientos empleados, que incluyen la velocidad de calentamiento usada. Por consiguiente, los datos de temperatura y gráficos descritos en esta memoria se entiende que se acomodan a dichas variaciones.
- 15 Las sales se caracterizan también por XRPD (difracción en polvo de rayos X). Las intensidades relativas y las asignaciones de picos pueden variar dependiendo de un número de factores, que incluyen la preparación de muestras, el montaje, y el instrumento y procedimiento analítico y las configuraciones usadas para obtener el espectro. Las asignaciones de pico descritas en esta memoria se pretende que abarquen variaciones de más o menos 0,5 grados de 2-theta.
- 20 En una realización, se proporciona una sal de besilato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 153°C. En un aspecto, la sal de besilato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 8. En otros aspectos, la sal de besilato tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 15.
- 25 En una realización, se proporciona una sal de camsilato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 184°C. En un aspecto, la sal de camsilato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 9. En otros aspectos, la sal de camsilato tiene un patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 16.
- 30 En una realización, se proporciona una sal de esilato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 99°C. En un aspecto, la sal de esilato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 10. En otros aspectos, la sal de esilato tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 17.
- 35 En una realización, se proporciona una sal de HBr cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 142°C. En un aspecto, la sal de HBr tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 11. En otros aspectos, la sal de HBr tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 18.
- 40 En una realización, se proporciona una sal de mesilato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 86°C. En un aspecto, la sal de mesilato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 12. En otros aspectos, la sal de mesilato tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 19.
- 45 En una realización, se proporciona una sal de sulfato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 97°C. En un aspecto, la sal de sulfato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 13. En otros aspectos, la sal de sulfato tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 20.
- 50 En una realización, se proporciona una sal de tosilato cristalina que tiene una endoterma de DSC a aproximadamente 94°C. En un aspecto, la sal de tosilato tiene un termograma de DSC o TGA esencialmente como se muestra en la Figura 14. En otros aspectos, la sal de tosilato tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 21.
- 55 En una realización, se proporciona una sal de HCl cristalina. Las sales de HCl cristalinas incluyen el cristal "patrón O" descrito a continuación y los descritos en los Ejemplos (Tabla 6). La sal de HCl puede contener también un polimorfo tal como la Forma I o Forma II descrita a continuación o mezclas de las mismas. El HCl cristalino puede contener además cantidades traza de disolventes tal como acetona, etanol, metanol y acetato de etilo. En algunos aspectos, el polimorfo de Forma I proporcionado en esta memoria es esencialmente puro y puede contener acetona residual. En algunos aspectos, el polimorfo de Forma II proporcionado en esta memoria es esencialmente puro puede contener metanol y/o acetato de etilo residual.
- En una realización, se proporciona una sal de HCl cristalina (patrón O) que contiene cantidades traza de etanol. En un aspecto, la relación de EtOH a sal de HCl es aproximadamente 1:6. En un aspecto, el patrón XRPD de la sal de HCl es esencialmente como se muestra en la Figura 22.
- En una realización, se proporciona la sal de HCl del polimorfo (Forma I) que tiene un comienzo de endoterma de DSC a aproximadamente 191°C. En un aspecto, el polimorfo de Forma I tiene un termograma de DSC como se

muestra esencialmente en la Figura 2. En otros aspectos, el polimorfo de Forma I tiene un termograma de TGA esencialmente como se muestra en la Figura 3. En otros aspectos, el polimorfo de Forma I tiene un espectro Raman esencialmente como se muestra en la Figura 4. En otros aspectos, el polimorfo de Forma I comprende picos XRPD a ángulos de difracción de grados 2-theta de aproximadamente, 8,8, 10,8, 16,1, 17,4, 20,4, 20,9, 21,5, 21,7, 26,6 y 28,1. En aún otros aspectos, el polimorfo de Forma I tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 1. La Tabla 1 enumera los picos XRPD de Forma I observados y la Tabla 2 enumera los picos representativos, con intensidades relativas dadas en ambas tablas. La Tabla 3 enumera los picos Raman observados para la Forma I.

En una realización, se proporciona una sal de HCl polimorfa (Forma II) que tiene un comienzo de endoterma de DSC a aproximadamente 150°C. En un aspecto, el polimorfo de Forma II tiene un termograma de DSC esencialmente como se muestra en la Figura 6. En otros aspectos, el polimorfo de Forma II tiene un termograma de TGA esencialmente como se muestra en la Figura 7. En otros aspectos, el polimorfo de Forma II comprende picos XRPD a ángulos de difracción de grados 2-theta de aproximadamente 7,8, 10,1, 12,5, 18,4, 19,0, 20,8, 23,0 y 23,5. En aún otros aspectos, el polimorfo de Forma II tiene el patrón XRPD esencialmente como se muestra en la Figura 5. La Tabla 4 enumera los picos XRPD de Forma II observados y la Tabla 5 enumera los picos representativos, con intensidades relativas dadas en ambas tablas.

En las Tablas posteriores, la posición de los picos se determinó automáticamente usando software PatternMatch™ 3.0.1 y redondeando a una o dos figuras significativas después del punto decimal en base a los criterios anteriores. Las variabilidades de la posición del pico se dan a dentro de $\pm 0,10^\circ$ de 2-theta en base a las recomendaciones subrayadas en la discusión de variabilidad de United States Pharmacopeia (USP 32, NF 27, Vol. 1, pág. 392, 2009) en la difracción en polvo de rayos x. La exactitud y precisión asociada con cualquier medida particular presentada en esta memoria no se ha determinado. Además, la tercera parte de las medidas en muestras preparadas independientemente en diferentes instrumentos puede llevar a la variabilidad que es mayor que $\pm 0,10^\circ$ de 2-theta (por ejemplo $\pm 0,50^\circ$ de 2-theta o más).

Tabla 1. Picos XRPD observados para la Forma I de polimorfo de HCl.

$^\circ 2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
8,76 \pm 0,10	10,092 \pm 0,116	24
10,78 \pm 0,10	8,204 \pm 0,077	40
10,98 \pm 0,10	8,054 \pm 0,074	5
11,34 \pm 0,10	7,806 \pm 0,069	3
12,66 \pm 0,10	6,994 \pm 0,055	8
13,14 \pm 0,10	6,738 \pm 0,051	7
14,06 \pm 0,10	6,299 \pm 0,045	2
14,38 \pm 0,10	6,161 \pm 0,043	3
15,48 \pm 0,10	5,724 \pm 0,037	2
15,88 \pm 0,10	5,581 \pm 0,035	8
16,10 \pm 0,10	5,506 \pm 0,034	31
16,65 \pm 0,10	5,325 \pm 0,032	7
17,08 \pm 0,10	5,190 \pm 0,030	5
17,45 \pm 0,10	5,082 \pm 0,029	26
18,15 \pm 0,10	4,887 \pm 0,027	2
18,30 \pm 0,10	4,847 \pm 0,026	3
18,45 \pm 0,10	4,808 \pm 0,026	6
18,81 \pm 0,10	4,719 \pm 0,025	1
19,39 \pm 0,10	4,578 \pm 0,024	2
20,39 \pm 0,10	4,355 \pm 0,021	23
20,88 \pm 0,10	4,255 \pm 0,020	100
21,46 \pm 0,10	4,140 \pm 0,019	34
21,76 \pm 0,10	4,084 \pm 0,019	20
22,06 \pm 0,10	4,029 \pm 0,018	5
22,67 \pm 0,10	3,923 \pm 0,017	6
23,49 \pm 0,10	3,788 \pm 0,016	2

23,69 ± 0,10	3,757 ± 0,016	2
24,37 ± 0,10	3,652 ± 0,015	1
24,74 ± 0,10	3,599 ± 0,014	3
24,99 ± 0,10	3,563 ± 0,014	2
25,16 ± 0,10	3,540 ± 0,014	4
25,44 ± 0,10	3,501 ± 0,014	5
25,67 ± 0,10	3,470 ± 0,013	4
25,86 ± 0,10	3,446 ± 0,013	2
26,61 ± 0,10	3,350 ± 0,012	53
28,06 ± 0,10	3,180 ± 0,011	22
28,35 ± 0,10	3,148 ± 0,011	3
28,80 ± 0,10	3,100 ± 0,011	7
29,02 ± 0,10	3,077 ± 0,010	6
29,37 ± 0,10	3,041 ± 0,010	6

Tabla 2. Picos XRPD representativos para la Forma I de polimorfo de HCl.

° 2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
8,76 ± 0,10	10,092 ± 0,116	24
10,78 ± 0,10	8,204 ± 0,077	40
16,10 ± 0,10	5,506 ± 0,034	31
17,45 ± 0,10	5,082 ± 0,029	26
20,39 ± 0,10	4,355 ± 0,021	23
20,88 ± 0,10	4,255 ± 0,020	100
21,46 ± 0,10	4,140 ± 0,019	34
21,76 ± 0,10	4,084 ± 0,019	20
26,61 ± 0,10	3,350 ± 0,012	53
28,06 ± 0,10	3,180 ± 0,011	22

Tabla 3. Picos Raman observados para la Forma I de polimorfo de HCl (cm⁻¹)

154	193	214	243
324	346	384	420
460	467	495	539
573	596	628	648
680	687	718	751
766	787	800	845
856	946	967	992
1009	1051	1068	1094
1110	1172	1203	1225
1253	1282	1300	1311
1334	1375	1394	1404
1432	1458	1474	1480
1517	1533	1591	1609
1637	2734	2869	2903
2928	2937	2967	2999
3015	3030	3063	3075

Tabla 4. Picos XRPD observados para la Forma II de polimorfo de HCl.

° 2 θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
7,63 \pm 0,10	11,593 \pm 0,154	23
7,79 \pm 0,10	11,345 \pm 0,147	43
8,14 \pm 0,10	10,857 \pm 0,135	6
9,18 \pm 0,10	9,634 \pm 0,106	5
10,07 \pm 0,10	8,788 \pm 0,088	41
10,35 \pm 0,10	8,547 \pm 0,083	15
12,54 \pm 0,10	7,059 \pm 0,057	50
12,87 \pm 0,10	6,877 \pm 0,054	5
13,24 \pm 0,10	6,687 \pm 0,051	18
14,78 \pm 0,10	5,994 \pm 0,041	7
14,98 \pm 0,10	5,915 \pm 0,040	7
15,20 \pm 0,10	5,831 \pm 0,038	18
15,61 \pm 0,10	5,675 \pm 0,036	3
15,91 \pm 0,10	5,569 \pm 0,035	6
16,12 \pm 0,10	5,500 \pm 0,034	17
17,69 \pm 0,10	5,015 \pm 0,028	28
17,97 \pm 0,10	4,936 \pm 0,027	28
18,39 \pm 0,10	4,825 \pm 0,026	100
18,82 \pm 0,10	4,715 \pm 0,025	21
19,01 \pm 0,10	4,669 \pm 0,024	85
19,27 \pm 0,10	4,605 \pm 0,024	14
19,67 \pm 0,10	4,512 \pm 0,023	11
20,14 \pm 0,10	4,409 \pm 0,022	9
20,81 \pm 0,10	4,268 \pm 0,020	58
21,41 \pm 0,10	4,150 \pm 0,019	18
21,83 \pm 0,10	4,071 \pm 0,019	35
22,20 \pm 0,10	4,005 \pm 0,018	6
22,65 \pm 0,10	3,926 \pm 0,017	25
23,03 \pm 0,10	3,861 \pm 0,017	83
23,27 \pm 0,10	3,823 \pm 0,016	35
23,54 \pm 0,10	3,780 \pm 0,016	47
23,84 \pm 0,10	3,733 \pm 0,016	11
24,45 \pm 0,10	3,640 \pm 0,015	12
24,67 \pm 0,10	3,609 \pm 0,014	22
24,94 \pm 0,10	3,570 \pm 0,014	12
25,46 \pm 0,10	3,499 \pm 0,014	36
25,87 \pm 0,10	3,443 \pm 0,013	15
26,08 \pm 0,10	3,417 \pm 0,013	17
26,53 \pm 0,10	3,360 \pm 0,012	9
26,89 \pm 0,10	3,315 \pm 0,012	8
27,23 \pm 0,10	3,275 \pm 0,012	8
27,66 \pm 0,10	3,225 \pm 0,011	19
28,40 \pm 0,10	3,143 \pm 0,011	10
29,17 \pm 0,10	3,062 \pm 0,010	13
29,87 \pm 0,10	2,991 \pm 0,010	11

Tabla 5. Picos XRPD representativos para la Forma II de polimorfo de HCl.

2θ	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
$7,78 \pm 0,10$	$11,369 \pm 0,148$	42
$10,07 \pm 0,10$	$8,788 \pm 0,088$	41
$12,54 \pm 0,10$	$7,059 \pm 0,057$	50
$18,37 \pm 0,10$	$4,829 \pm 0,026$	100
$19,01 \pm 0,10$	$4,669 \pm 0,024$	86
$20,81 \pm 0,10$	$4,268 \pm 0,020$	59
$23,03 \pm 0,10$	$3,861 \pm 0,017$	84
$23,54 \pm 0,10$	$3,780 \pm 0,016$	48

- 5 Las sales cristalinas descritas en esta memoria pueden prepararse mediante precipitación a partir de disolventes orgánicos u orgánicos mixtos y pueden prepararse también a partir de disolventes orgánicos/acuosos. Disolventes orgánicos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, dietiléter, acetato de etilo, etanol, heptano, hexano, hexafluoroisopropanol, alcohol isopropílico, isopropiléter, metiletilcetona, metanol, metil-terc-butil-éter, 2,2,2-trifluoroetanol y tetrahydrofurano.
- 10 La sal de HCl (Forma I) puede prepararse generalmente por adición de HCl a la base libre a temperaturas elevadas en disolvente tal como acetona, acetonitrilo, etanol/acetato de etilo, metanol/acetato de etilo y THF, opcionalmente seguido por cristalización adicional en acetona. La sal de HCl (Forma II) puede prepararse generalmente mediante cristalizaciones en metanol. La disolución de metanol puede contener opcionalmente otros disolventes tales como acetato de etilo o acetona.
- 15 Ejemplos ilustrativos, no limitantes, de dichos preparados se dan en la sección Ejemplo posterior. Un experto en la técnica, que está en posesión de esta descripción, será capaz de modificar los ejemplos para elaborar métodos de cristalización alternativos y será capaz de determinar si dichos métodos son capaces de producir la sal cristalina deseada.
- 20 De acuerdo con una realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una o más sales cristalinas como se describe en esta memoria. En otras realizaciones, se proporcionan usos de las sales cristalinas en la preparación de medicamentos para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico. Las sales pueden usarse también en una terapia de combinación con un inhibidor de DPP IV.
- 25 En una realización, se proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en un método para uno o más de estimulación de la producción de insulina, estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución de glucosa en sangre o disminución de niveles de triglicéridos en sangre, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de una sal cristalina como se describe en esta memoria.
- 30 Los inhibidores de DPP IV útiles en la presente invención son sitagliptina (Merck), vildagliptina (Novartis), BMS-477118 (saxagliptina) (Bristol-Myers Squibb), R1438 (aminometilpiridina) (Roche), NVP DPP728 (Novartis), PSN9301 (Prosidion), P32/98 (tiozolidida de isoleuquina) (Probiodrugs) GSK823093C (Denagliptina) (Glaxo Smithkline), SYR-322 (Alogliptina) (Takeda), NN-7201 (NovoNordisk), ALS2-0426 (Alantós). (Green BD, Flatt PR, Bailey CJ, Dipeptidyl peptidase IB (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of Type II diabetes, *Diabetes Vasc Dis Res* 2006, 3:159-165). Los inhibidores de DPP IV preferidos son sitagliptina, vildagliptina, Denagliptina, saxagliptina y alogliptina). Inhibidores de DPP IV incluso más preferidos son sitagliptina y vildagliptina. La sitagliptina es un compuesto farmacéutico aprobado comercializado como JanuviaTM, y la vildagliptina es un compuesto farmacéutico aprobado comercializado como GalvusTM.
- 35 La sal cristalina y el inhibidor de DPP IV se administran en una única dosis o en dosis separadas. La dosis única se administra una vez al día o múltiples veces al día. Cuando se administran como dosis separadas, las dosis pueden administrarse una vez al día o múltiples veces al día.
- 40 En una realización, cuando la sal y el inhibidor de DPP IV se administran en una única dosis, la sal y el inhibidor de DPP IV se formulan como un medicamento en una única píldora, único comprimido o una única cápsula. Cuando la sal y el inhibidor de DPP IV se administran en dosis separadas, la sal se formula como un medicamento en una píldora, comprimido o cápsula y el inhibidor de DPP IV se formula en una píldora o cápsula separada.

5 Cuando la sal y el inhibidor de DPP IV se administran en dosis separadas, la sal puede administrarse primero y el inhibidor de DPP IV puede administrarse después, tras la administración de la sal. De forma alternativa, el inhibidor de DPP IV puede administrarse primero y la sal puede administrarse después, tras la administración del inhibidor de DPP IV. El tiempo entre la primera administración secuencial y la segunda administración puede variarse por un practicante experto. En una realización, la primera administración (la sal o el inhibidor de DPP IV), se sigue inmediatamente por la segunda administración (la sal o inhibidor de DPP IV). En otra realización, la segunda administración es dentro de 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos o 60 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas después de la primera administración. Aún otra realización proporciona la administración a un sujeto de la sal y/o el inhibidor de DPP IV por la mañana seguida por la administración al sujeto tratado anteriormente de la sal y/o inhibidor de DPP IV por la tarde. En otra realización, la sal y el inhibidor de DPP IV se administran preferiblemente una vez al día.

15 Otro aspecto de esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de disminución de niveles en sangre de glucosa en un sujeto administrando la sal y el inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de la sal y el inhibidor de DPP IV. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos de monitorización de glucosa disponibles comercialmente que miden la glucosa en sangre a partir de muestras de sangre u orina, o como se enseña en esta memoria. La glucosa en sangre puede medirse también mediante glucómetros disponibles comercialmente que no necesitan muestras de sangre u orina.

20 Otro aspecto de esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de disminución de niveles en sangre de insulina en un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de insulina en sangre antes y después de la administración de la sal y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de insulina en sangre se miden fácilmente mediante ensayos de monitorización de insulina bien conocidos que miden la insulina a partir de muestras de sangre u orina, o como se enseña en esta memoria.

30 En otro aspecto, esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de aumento de niveles en sangre de incretinas en un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. Las incretinas son GLP-1 y GIP. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además las etapas para medir niveles de incretina en sangre antes y después de la administración de la sal y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de incretina en sangre se miden fácilmente por ensayos de monitorización de incretina bien conocidos que, o como se enseñan en esta memoria.

35 Aún otro aspecto de esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de disminución de niveles de triglicéridos en sangre en un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de triglicéridos en sangre antes y después de la administración de la sal y el inhibidor de DPP IV. Los niveles de triglicéridos en sangre se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos disponibles comercialmente que miden los niveles de triglicéridos en sangre a partir de muestras de sangre.

40 Un aspecto adicional de esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de bajada de vaciado gástrico en un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de incretina en sangre antes y después de la administración de la sal y un inhibidor de DPP IV. Los niveles de incretina en sangre se miden fácilmente mediante ensayos de monitorización de incretina bien conocidos, o como se enseña en esta memoria.

45 Otro aspecto de esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de aumento de producción de insulina en las células del islote de un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además etapas para medir la producción de insulina en células del islote o las células beta del páncreas antes y después de la administración de la sal y un inhibidor de DPP IV. La producción de insulina de los islotes y las células beta se mide fácilmente mediante ensayos bien conocidos, o como se enseña en esta memoria.

55 En aún otro aspecto, esta invención proporciona una sal cristalina como se describe en esta memoria para usar en métodos de conservación de la función del islote en un sujeto administrando la sal y un inhibidor de DPP IV. El método comprende administrar una cantidad efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV al mamífero. El método comprende además las etapas para medir la función de la capacidad de los islotes o célula beta para producir insulina antes y después de la administración de la sal y un inhibidor de DPP IV. La producción de insulina de los islotes y células beta se mide fácilmente mediante ensayos bien conocidos, o como se enseña en esta memoria.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal y el inhibidor de DPP IV puede usarse para la preparación de una o más composiciones farmacéuticas útiles para tratar la diabetes tipo II y/o disminuir el nivel de glucosa en plasma. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal y un inhibidor de DPP IV puede usarse para la preparación de una o más composiciones farmacéuticas útiles para tratar otras indicaciones que incluyen diabetes como un componente, tal como síndrome metabólico, además de indicaciones que pueden mejorarse como un resultado de producción de insulina aumentada (tal como las etapas tempranas de la diabetes tipo I).

Las composiciones de la invención pueden incluir la sal y opcionalmente inhibidores de DPP IV, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, o un precursor hidrolizable de las mismas. En general, la sal se mezcla con vehículos o excipiente(s) adecuados en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por una "dosis terapéuticamente efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva", o, de forma intercambiable, "dosis farmacológicamente aceptable" o "cantidad farmacológicamente aceptable", se entiende que una cantidad suficiente del compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable se presentará para alcanzar un resultado deseado, por ejemplo, aliviar un síntoma o complicación de la diabetes tipo II.

Las sales MBX-2982 que se usan en los métodos de la presente invención pueden incorporarse en una variedad de formulaciones para la administración terapéutica. Más particularmente, las sales pueden formularse en composiciones farmacéuticas por combinación con vehículos, excipientes o diluyentes apropiados, farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse en preparados en formas sólida o semi-sólida tal como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, pomadas, supositorios, inhalantes. La administración puede alcanzarse de varias formas, que incluyen administración oral, bucal, rectal, intradérmica y transdérmica. Además, la sal puede administrarse de una manera local más que sistémica, en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, las sales pueden administrarse en un liposoma.

Formulaciones adecuadas para usar en la presente invención se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17^a ed.). Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden fabricarse de una manera que se conoce por los expertos en la técnica, es decir, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulado o atrapado. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y no son limitantes de ninguna manera.

Para administración oral, la sal puede formularse rápidamente por combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la técnica. Los preparados farmacéuticos para uso oral pueden obtenerse mezclando los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después añadiendo compuestos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o la sal del mismo tal como alginato sódico.

Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Colorantes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o recubrimientos de gragea para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los preparados farmacéuticos que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral estarían en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tener la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, las sales según la presente invención se reparten convenientemente en la forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o a partir de inhaladores de polvo seco, libre de propulsor. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para repartir una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o

insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

5 Las sales pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como mantequilla de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros glicéridos, todos los cuales funden a la temperatura del cuerpo, aún se solidifican a temperatura ambiente.

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, las sales pueden formularse también como un preparado de depósito. Dichas formulaciones de larga actuación pueden administrarse por implantación (por ejemplo de forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las sales pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados solubles en pequeñas cantidades, por ejemplo, como una sal soluble en pequeñas cantidades.

15 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de reparto para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportes de reparto para fármacos hidrófobos. En una realización actualmente preferida, pueden emplearse liposomas de larga circulación, es decir, camuflados. Dichos liposomas se describen generalmente en Woodle, et al., Patente de EE.UU. núm. 5.013.556. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de reparto tal como los descritos en las Patentes de EE.UU. núms. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad de composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y el juicio del médico prescriptor. La determinación de una cantidad efectiva está bien en la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en esta memoria.

25 La cantidad de sal que puede combinarse con un material de transporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Sin embargo, como una guía general, dosis unitarias adecuadas para las sales pueden, por ejemplo, contener preferiblemente entre 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg a aproximadamente 300 mg. Otra dosis unitaria preferida está entre 1 mg a aproximadamente 100 mg. Otras dosis unitarias preferidas incluyen 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 mg. La unidad puede además administrarse 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, preferiblemente 1 o 2 veces por día, o más preferiblemente una vez al día de manera que la dosificación total, por ejemplo, para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia puede extenderse durante un número de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo a tratar; el tiempo y ruta de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se han administrado anteriormente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como se entiende bien por los expertos en el área.

35 40 45 Una dosis típica puede ser una de 1 mg a aproximadamente 500 mg, o un comprimido de 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg tomado una vez al día o como una cápsula de liberación con el tiempo o comprimido tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de ingrediente activo. El efecto de liberación con el tiempo puede obtenerse mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

50 55 Además, la presente invención proporciona equipos con dosis unitarias de la sal y/o inhibidor de DPP IV, en dosis o bien orales o inyectables. Además de los envases que contienen las dosis unitarias habrá un prospecto informativo que describe el uso y beneficios relacionados de los fármacos en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico, y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención y para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y a lo largo de la memoria.

ACN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DEE	Dietiléter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HFIP	Hexafluoroisopropanol
IPA	Alcohol isopropílico
IPE	Isopropiléter
MEK	Metiletilcetona
MeOH	Metanol
MTBE	Metil- <i>terc</i> -butil-éter
TFE	2,2,2-trifluoroetano
THF	Tetrahidrofurano
CCS	Enfriamiento de choque de una disolución
FC	Enfriamiento rápido
FE	Evaporación rápida
RE	Evaporación rotatoria
S/AS	Precipitación disolvente/anti-disolvente
SC	Enfriamiento lento
SE	Evaporación lenta
VD	Difusión de vapor
VO	Horno de vacío
DSC	Calorimetría por barrido diferencial
RMN	Espectroscopia por resonancia magnética nuclear
TG/TGA	Análisis termogravimétrico
XRPD	Difracción en polvo de rayos X
B/E	Birrefringencia/extinción
NS	No sólidos
Ppt	Precipitación
HR	Humedad relativa
TA	Temperatura ambiente

Técnicas instrumentales

- 5 XRPD: los patrones XRPD se recogieron usando un difractor Inel XRG-3000 o difractor PANalytical X'Pert Pro.

10 Inel: difractor Inel XRG-3000 equipado con un detector sensible a la posición curvado con un intervalo 2θ de 120° . Un haz incidente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$ (40 kV, 30 mA) se usó para recoger datos en tiempo real a una resolución de $0,03^\circ 2\theta$. Antes del análisis, un patrón de silicio (NIST SRM 640c) se analizó para verificar la posición del pico 111 Si. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de cristal de pared fina. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro y se rotó durante la adquisición de datos.

15 PANalytical: un haz incidente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$ se produjo usando una fuente de foco fino, largo Optix. Un espejo multicapa graduado elípticamente se usó para enfocar los rayos X de $\text{Cu K}\alpha$ de la fuente a través de la muestra y en el detector. Se recogieron los datos y se analizaron usando software de Recogida de Datos X'Pert Pro (v. 2.2b). Antes del análisis, una muestra de silicio (NIST SRM 640c) se analizó para verificar la posición del pico 111 Si. La muestra se atrapó entre películas de $3 \mu\text{m}$ de espesor, se analizó en geometría de transmisión, y se rotó para

optimizar las estadísticas de orientación. Se usaron hendiduras Soller para los haces incidente y difractado para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Ceerator) situado a 240 mm de la muestra.

- 5 DSC: La DSC se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial Q2000 de TA Instruments. El calibrado de temperatura se realizó usando metal de indio trazable NIST. La muestra se situó en una cápsula para DSC de aluminio, y el peso se grabó con exactitud. La cápsula se cubrió en ambos con una tapa perforada con un agujero por laser, y la tapa se selló herméticamente o cubrió con una tapa no perforada y se corrugó. La célula de la muestra se equilibró o bien a -30°C o a 25°C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$, hasta una temperatura final de 250°C . Las temperaturas presentadas son a la máxima transición.
- 10 TGA: los análisis TG se realizaron usando un analizador termogravimétrico Q5000 IR de TA Instruments. El calibrado de temperatura se realizó usando níquel y AlumelTM. Cada muestra se situó en una cápsula de aluminio. La cápsula se selló herméticamente con una tapa que se abrió usando un mecanismo de perforación justo antes de insertarse en el horno de TG. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ a una temperatura final de 350°C .
- 15 ^1H RMN: los espectros de RMN en disolución se consiguieron con un espectrómetro ^{UNITY}INOVA-400 de Varian. Las muestras se prepararon disolviéndolas en CDCl_3 o en DMSO_6 .

- 20 Espectroscopia FT-Raman: los espectros Raman se consiguieron en un módulo accesorio FT-Raman Nexus 670 conectado a un espectrofotómetro FT-IR 670 Nexus (Thermo Nicolet) equipado con un detector de arseniuro de indio y galio (InGaAs). La verificación de longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para el análisis situando la muestra en un tubo de cristal y colocando el tubo en un contenedor de tubo recubierto con oro.

Métodos de cristalización

- 25 Enfriamiento lento (SC): las disoluciones que contenían base libre y un ácido de interés se prepararon en varios disolventes a temperatura ambiente. Los sólidos persistieron y las muestras se calentaron para facilitar la disolución. Una vez que se obtuvo una disolución clara (libre de sólidos), las disoluciones se dejaron enfriar lentamente a temperatura ambiente.
- 30 Reducción de volumen (VR): las disoluciones que contenían base libre y un ácido de interés se prepararon en varios disolventes a temperatura ambiente. No se vieron sólidos en disolución. La muestra se tapó y se dejó a temperatura ambiente durante un periodo de horas a días. Si no se generaron sólidos, la muestra se destapó y el volumen de las muestras se redujo. La muestra se tapó y se dejó estar bajo condiciones de temperatura ambiente. Una vez que los sólidos precipitaron de la disolución, los sólidos se recogieron por medio de filtración al vacío y se secaron.
- 35 Precipitación (Ppt): las disoluciones que contenían base libre y un ácido de interés se prepararon en varios disolventes a temperatura ambiente. Si los sólidos persistieron, las muestras o bien se calentaron para facilitar la disolución o se mantuvieron a temperatura ambiente y se agitaron. Si resultó una disolución clara, la muestra se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente. Las muestras a temperatura elevada se enfriaron a temperatura ambiente. Los sólidos generados se recogieron por medio de filtración al vacío y se secaron.

Ejemplo 1: preparación de base libre 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

Síntesis de 4-(4-((4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Una mezcla de *terc*-butiléster de ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (549 mg), 4-tetrazol-1-il-fenol (270 mg), Cs_2CO_3 (890 mg) en acetonitrilo se calentó a reflujo toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía (40-100% de EtOAc/Hexanos) dio el producto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,01 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,2 (2H, br), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,46 (9H, s).

- 45 Síntesis de hidrocloreuro de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina

A una disolución de 4-(4-((4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g) en metanol/diclorometano (1,0 mL/1,5 mL) se añadió HCl 4N en dioxano (1,7 mL) a 0°C , y después se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de la eliminación de disolventes al vacío, una sal de HCl del compuesto deseado en bruto se obtuvo como un sólido de color crudo.

- 50 Una mezcla de hidrocloreuro de 4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidina (403 mg), 2-cloro-5-etilpirimidina (0,15 mL) y diisopropiletilamina (1 mL) en isopropanol se calentó a 90°C toda la noche, repartido entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua/salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (40-100% de EtOAc/hexanos) dio el compuesto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J =$

8,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Ejemplo 2: sal de besilato

5 La sal de besilato se generó a partir de un experimento de reducción de volumen de disolución en acetona. El material cristalizó como platos amontonados. El análisis XRPD indicó que la sal de besilato era cristalina. Después de tensión a HR toda la noche, el material quedó como un polvo de flujo libre. El análisis térmico de la muestra tensionada indicó una ligera pérdida de peso (0,9% en peso) a 125°C y una endoterma aguda centrada a 153°C. Asociada con la endoterma estaba un hombro a aproximadamente 147°C. Se observó rápida pérdida de peso por encima de aproximadamente 155°C. Los resultados de la espectroscopia ^1H RMN indicaron que una sal 1:1 estaba presente.

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,54 (2H, br s), 7,95 (2H, m), 7,63 (2H, dt, $J = 3, 9,2$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, dt, $J = 3, 9,2$), 5,24 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,42 (3H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,33 (2H, dd, $J = 3, 13,8$ Hz), 1,97 (2H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 3: sal de camsilato

15 La sal de camsilato se generó mediante una reacción de precipitación y un enfriamiento lento en acetona. El material cristalizó en una morfología desconocida. El análisis XRPD indicó que la sal de camsilato era cristalina. Después de tensión a HR toda la noche, el material quedó como un polvo de flujo libre. El análisis térmico del material no tensionado indicó una ligera pérdida de peso (0,3% en peso) a 125°C y una endoterma aguda centrada a 184°C. Se observó rápida pérdida de peso, normalmente indicativa de descomposición, por encima de aproximadamente 180°C. Los resultados de espectroscopia ^1H RMN indicaron que se había formado una sal 1:1.

20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,70 (1H, s), 8,61 (2H, br s), 7,74 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,78 (2H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,42 (4H, m), 2,92 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 2,73 (1H, m), 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,34 (3H, m), 1,99 (4H, m), 1,89 (1H, d, $J = 18,4$ Hz), 1,79 (1H, m), 1,39 (1H, m), 1,27 (3H, 5, $J = 7,6$ Hz), 1,12 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Ejemplo 4: sal de esilato

25 La sal de esilato se generó a través de una reacción de precipitación en acetona. El material esilato existió como platos apilados y comprimidos. Los análisis XRPD indicaron que la sal de esilato era cristalina. Después de la tensión toda la noche, el material quedó como un polvo de flujo libre. El análisis térmico del polvo tensionado indicó una pérdida de peso de 4,8% a 125°C y una endoterma aguda centrada a 98,5°C. El evento endotérmico es típicamente indicativo de un evento de fusión. La pérdida de peso podría ser indicativa de un solvato o hidrato de la sal. La rápida pérdida de peso, normalmente indicativa de descomposición, se observó por encima de aproximadamente 125°C. Los resultados de espectroscopia ^1H RMN indicaron que se había formado una sal 1:1.

30 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,56 (2H, br s), 7,63 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,79 (2H, m), 3,43 (3H, m), 2,97 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,36 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,39 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 5: sal de HBr

35 La sal de HBr se generó a través de una reacción de precipitación en acetona. El material cristalizó en una morfología desconocida. Los resultados XRPD indicaron que la sal de HBr era cristalina. Después de tensión toda la noche, el material quedó como un polvo de flujo libre. El análisis térmico del material no tensionado indicó que existió una endoterma débil, ancha, antes de que la muestra sufriera descomposición. Se detectó una pérdida de peso de 1,5% antes de la descomposición. La espectroscopia ^1H RMN indicó que no se formó producto de descomposición en condiciones ambiente. La sal precipitó en presencia de CDCl_3 y el análisis ^1H RMN se realizó en DMSO.

40 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,00 (1H, s), 8,30 (2H, s), 7,82 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,66 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,36 (1H, tt, $J = 3,8, 11,6$ Hz), 3,08 (2H, dt, $J = 2,6, 12,8$ Hz), 2,50 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 2,12 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,14 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

Ejemplo 6: sal de mesilato

45 La sal de mesilato se generó en una variedad de morfologías usando una técnica de enfriamiento lento/reducción de volumen. Los resultados XRPD indicaron que la mono-sal era cristalina. Después de tensión a HR elevada, el material quedó como un polvo de flujo libre. El análisis térmico de la muestra después de la tensión indicó una endoterma centrada a 86°C y una pérdida de peso de 4,5% hasta 125°C. Una posible explicación es que ocurra pérdida de disolvente (probablemente agua) rápidamente y la muestra sufra descomposición después de un evento de fusión. Los resultados de espectroscopia ^1H RMN confirmaron que se formó una sal 1:1.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,55 (2H, br s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,42 (3H, m), 2,88 (1H, s), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,36 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

5 Intervalos de plano inter-reticular selectos de XRPD (difractómetro Intel XRG-3000): d en [Å] ($\pm 0,1$ Å): 10,23, 6,28, 4,83, 4,75, 4,57, 4,43, 4,32, 3,49, 3,43, 3,32.

Ejemplo 7: sal de sulfato

10 La sal de sulfato se generó a partir de experimentos de precipitación. Los resultados de XRPD indicaron que la mono-sal generó material cristalino. Después de tensión a HR elevada, el material se volvió pegajoso. El análisis térmico de la muestra no tensionada indicó una gran pérdida de peso (9% a 125°C) se asoció con una endoterma centrada a 97°C. Después de esta pérdida de peso inicial, la rápida degradación del material se dio con calentamiento adicional que puede deberse a la pérdida de agua, aunque esta hipótesis no se verificó. Los resultados de espectroscopia ^1H RMN indicaron que no se formó producto de descomposición. La sal precipitó en presencia de CDCl_3 y el análisis de ^1H RMN se realizó en DMSO.

15 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,00 (1H, s), 8,32 (2H, s), 7,82 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,22 (2H, s), 4,65 (2H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,36 (1H, tt, $J = 3,6, 11,2$ Hz), 3,09 (2H, m), 2,48 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,12 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,14 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 8: sal de tosilato

20 La sal de tosilato se generó por enfriamiento lento y reducción de volumen en acetona. El material cristalizó en una morfología desconocida. Los resultados de XRPD indicaron que existió material cristalino. El material quedó como un polvo de flujo libre después de exposición a condiciones de HR elevadas. El análisis térmico del material indicó menor pérdida de peso (0,9%) a 125°C asociada con una endoterma muy débil centrada a 94°C. Esta endoterma débil, ancha, podría ser indicativa de pérdida de disolvente. Una endoterma centrada a 152°C precedió a una gran pérdida de peso. Los resultados de espectroscopia ^1H RMN confirmaron que se había formado una sal 1:1.

25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,54 (2H, br s), 7,83 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,19 (4H, m), 5,25 (2H, s), 4,76 (2H, m), 3,43 (3H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,33 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Intervalos de plano inter-reticular selectos de XRPD (difractómetro Intel XRG-3000): d en [Å] ($\pm 0,1$ Å): 10,61, 8,41, 5,78, 5,17, 5,02, 4,84, 4,37, 4,22, 3,95, 3,44.

Ejemplo 9: sal de HCl

30 Una pantalla de varios sistemas disolventes para preparar sales de HCl se acometió según los siguientes procedimientos, con los resultados mostrados en la Tabla 6 posterior.

35 Experimentos de evaporación: la sal de HCl se disolvió en un disolvente dado. La disolución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μm . Para experimentos de evaporación a ambiente, las disoluciones se dejaron en viales abiertos (evaporación rápida) o se cubrieron con papel de aluminio que contenía agujeros (evaporación lenta). Para experimentos de evaporación al vacío (evaporación rotatoria), la muestra se colocó en el evaporador rotatorio a temperatura ambiente o elevada y los disolventes se evaporaron hasta sequedad.

40 Experimentos de enfriamiento lento y rápido: la sal de HCl se puso en contacto con un disolvente dado y la muestra se llevó a temperatura elevada en un baño de aceite en un plato caliente. Se filtraron muestras seleccionadas usando un filtro de nailon de 0,2 μm . La fuente de calor se apagó entonces y el plato caliente y los viales se dejaron enfriar lentamente en el baño de aceite a temperatura ambiente para enfriamiento lento o se colocaron en la mesa de laboratorio para enfriamiento rápido. Las muestras seleccionadas que no produjeron sólidos a temperatura ambiente se colocaron en un refrigerador o congelador. Los sólidos se recuperaron por filtración al vacío.

45 Experimentos de enfriamiento de rotura: se prepararon disoluciones saturadas en varios disolventes a temperatura elevada. Los experimentos se realizaron en un baño de aceite colocado en un plato caliente. Las disoluciones o lechadas resultantes se filtraron rápidamente a través de un filtro caliente de 0,2 μm en un vial abierto mientras estaban aún calientes. El vial se colocó en un baño de acetona enfriado por hielo seco. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío.

50 Difusión de vapor: se disolvieron pequeñas cantidades de MBX 2982 HCl en una cantidad mínima de un disolvente apropiado. Las muestras se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 μm en un vial de 1 dracma (4,25 g). Se añadió dietiléter a un vial de centelleo de 20 mL. Los viales de 1 dracma (4,25 g) se destaparon y se colocaron en los viales de 20 mL. Los viales de 20 mL se taparon y se pusieron con parafilm.

Tabla 6.

Disolvente	Condiciones	Observación	Resultados XRPD
Acetona: MeOH (~3:1)	FC de ~53°C a TA (turbio), sonicado, dejado de pie, ~3 días	Tipo aguja, aglomerados, algo de B/E en partículas pequeñas	Forma II
Cloroformo	SC de ~53°C a TA (claro), sonicado, dejado de pie, ~3 días	NS	
DCM	FE	Morfología desconocida, aglomerados, B/E	Patrón E
DCM	Agitación, c/agitación, TA, ~3 días ^a	Morfología desconocida, aglomerados, sin B/E	Forma I
DCM/DEE	VD	Fibroso o tipo aguja, aglomerados, algo de B/E	Patrón C
EtOH:agua (2:1)	Lechada c/agitación, TA, ~1 día	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas muy pequeñas	Forma I + base libre de Forma II
IPA	Lechada, ~60°C, ~3 días	Morfología desconocida a tipo gránulo, algo de B/E	Forma I
MeOH	SE	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Forma I
MeOH	Lechada c/agitación, TA, ~3 días	Morfología desconocida, aglomerados, sin B/E	Forma I
MeOH	CCS (acetona/hielo seco) a partir de ~58°C	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas pequeñas	Forma I + II
MeOH/ACN	Intento de S/AS (claro). Dejar en el congelador	NS	
MeOH/DEE	VD	Fibroso + tipo aguja + opaco, aglomerados con algo de B/E	Patrón L
MeOH:EtOAc (1:1)	SC a partir de ~57°C a TA	Rosetas a tipo aguja, aglomerados, B/E	Forma II
MeOH:THF (1:1)	Lechada, TA, ~5 días	Morfología desconocida, aglomerados, B/E en pocas partículas pequeñas	Forma I
MeOH:EtOAc (1:1)	Lechada, ~40°C, ~2 días	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en pocas partículas	Forma I
Nitrometano	Lechada, ~60°C, ~3 días	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Forma I
Nitrometano	SC a partir de ~69°C a TA (claro), sonicado, dejado en el refrigerador, 4 días	Desconocido a partículas tipo aguja, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Patrón J
TFE	RE, TA a ~40°C (película)	Morfología desconocida, generalmente opaco, algo de B/E en partículas muy pequeñas	Patrón H
TFE:ACN (19:1)	Lechada, ~40°C, ~2 días	Morfología desconocida a tipo gránulo, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Forma I
TFE/DEE	VD	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Forma I
TFE/EtOAc	Intento S/AS (claro). Dejado en el congelador	Morfología desconocida a rosetas, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Patrón G
THF:TFE	SC a partir de ~53°C a TA (claro), sonicado, dejado en el congelador, ~4 días	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas más pequeñas	Patrón K
Agua	Lechada, ~38°C, ~1 día	Morfología desconocida, aglomerados, algo de B/E en partículas pequeñas	Patrón D

Ejemplo 10: Forma I de sal de HCl

La base libre (46,0 g) se puso en contacto con 500 mL de EtOH y se calentó/agitó. Se añadieron 9,5 mL de HCl concentrado a la suspensión. La muestra se dejó durante aproximadamente 30 minutos y después de enfriar a TA. El material filtrado se secó al vacío (3 días) y se identificó como "patrón O" que contenía cantidades traza de etanol.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,95 (1H, s), 8,42 (2H, br s), 7,63 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,97 (2H, m), 3,46 (3H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,37 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Los sólidos se combinaron de nuevo con el agua madre original y la muestra se agitó rápidamente y se añadieron 0,5 mL adicionales de HCl concentrado. La muestra se calentó y se agitó durante aproximadamente 30 minutos y después se dejó enfriar lentamente a TA. El material filtrado se hizo una lechada en acetona (26,8 g/125 mL) y se calentó durante aproximadamente una (1) hora. La muestra se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se hizo una lechada durante seis días para dar la Forma I de HCl.

Los resultados de caracterización térmica (DSC, TGA) de la Forma I de HCl indicaron que el material probablemente no está solvatado. La curva de TGA indica una pérdida de peso de ~0,2% entre ~23°C y ~73°C, probablemente asociada con evaporación de acetona residual (la presencia de acetona residual se ve a partir de ^1H RMN). Una pérdida de peso de aproximadamente 13,1% entre ~113°C y ~210°C se observó, seguida por una pérdida brusca a ~302°C (comienzo) debido probablemente a la descomposición. El material puede perder inicialmente el HCl, que está acompañado por degradación adicional a mayores temperaturas. El termograma de DSC mostró un evento endotérmico brusco a ~191°C (comienzo) seguido por fluctuación térmica inmediata, probablemente atribuible a la descomposición.

Los resultados de sorción de humedad mostraron una pérdida de ~0,3% en peso hasta el equilibrado a ~5% de HR. La pequeña pérdida de peso es comparable con la pérdida de TGA, y está asociada probablemente con la pérdida de acetona residual. Se observó una ganancia estable de ~0,9% en peso entre ~5% y ~95% de HR. Una desorción completa se dio al disminuir la humedad relativa a ~5% (~0,9% en peso de pérdida entre ~95% y ~5% de HR).

El ^1H RMN mostró desplazamiento significativo y ensanchamiento del pico a 8,42 ppm atribuible a los protones del anillo de pirimidina y trazas de acetona residual (~0,06 moles de acetona por mol de base libre).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,96 (1H, s), 8,42 (2H, br s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,98 (2H, m), 3,45 (3H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,38 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Los datos de análisis elemental fueron consecuentes con el material que es una sal de monohidrocloreto: ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_8\text{OS}$): C: 54,16%; H: 5,29%; N: 22,89%; Cl: 7,40%.

Espectro FT-Raman (cm^{-1}): 154, 193, 214, 243, 324, 346, 384, 420, 460, 467, 495, 539, 573, 596, 628, 648, 680, 687, 718, 751, 766, 787, 800, 845, 856, 946, 967, 992, 1009, 1051, 1068, 1094, 1110, 1172, 1203, 1225, 1253, 1282, 1300, 1211, 1334, 1375, 1394, 1404, 1432, 1458, 1474, 1480, 1517, 1533, 1591, 1609, 1637, 2734, 2869, 2903, 2928, 2937, 2967, 2999, 3015, 3030, 3063, 3075.

Ejemplo 11: Forma I de sal de HCl a partir de acetona

A una suspensión de MBX-2982 (0,9 g) en acetona (4 mL) se añadió un equivalente de HCl (disolución acuosa concentrada) a 55°C. La suspensión se agitó a 55°C durante dos horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La Forma I de sal de HCl se recogió por filtración al vacío como sólidos. Los intervalos de plano inter-reticular selectos a partir del patrón en polvo de rayos X tomados a partir de un difractómetro Intel XRG-3000: d en [Å] ($\pm 0,1$ Å): 10,09, 8,20, 5,51, 5,08, 4,36, 4,26, 4,14, 4,08, 3,35, 3,18.

Ejemplo 12: Forma I de sal de HCl a partir de acetato de etilo

A una suspensión de MBX-2982 (2 g) en acetato de etilo (9 mL) se añadieron 1,05 equivalentes de HCl (disolución 1 M en acetato de etilo) a 55°C. La suspensión se agitó a 55°C durante dos horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La Forma I de sal de HCl se recogió por filtración al vacío como sólidos. Los intervalos de plano inter-reticular selecto a partir del patrón de polvo de rayos X tomadas de un difractómetro Intel XRG-3000: d en [Å] ($\pm 0,1$ Å): 10,09, 8,22, 5,51, 5,09, 4,36, 4,26, 4,14, 4,09, 3,35, 3,18.

Ejemplo 13: Forma II de sal de HCl:

21,5 g de material de patrón O (preparado como en el Ejemplo 10) se puso en contacto con 125 mL de MeOH y semillas de Forma II de HCl. La muestra se hizo lechada durante 6 días a TA para dar el material de Forma II.

El análisis XRPD de Forma II de HCl muestra que el material es cristalino.

El análisis de ^1H RMN de Forma II de HCl indicó desplazamiento significativo y ensanchamiento del pico a $\sim 8,42$ ppm, atribuible a protones en el anillo de pirimidina, y sugiere que el HCl se posiciona probablemente cerca de los átomos de nitrógeno de pirimidina. Además, el espectro mostró también trazas de metanol (0,3 moles de metanol por mol de base) y acetato de etilo residual.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,98 (1H, s), 8,42 (2H, br s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,24 (2H, s), 4,98 (2H, m), 3,47 (3H, m), 2,61 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,37 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,27 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

- 10 Los resultados de caracterización térmica (DSC, TGA) de la Forma II sugieren que el material probablemente no está solvatado. La curva de TG indica una pérdida de $\sim 0,6\%$ en peso entre $\sim 21^\circ\text{C}$ y $\sim 113^\circ\text{C}$, probablemente asociada con evaporación de metanol y acetato de etilo residuales. Una pérdida de peso de aproximadamente $14,6\%$ entre $\sim 113^\circ\text{C}$ y $\sim 220^\circ\text{C}$ se observó, seguido por una pérdida brusca a $\sim 312^\circ\text{C}$ (comienzo) probablemente debido a la descomposición. El material puede perder inicialmente el HCl, que se acompaña por degradación adicional a mayores temperaturas. El termograma de DSC mostró un evento endotérmico que comienza a $\sim 150^\circ\text{C}$ (comienzo) seguido por un número de fluctuaciones térmicas, probablemente atribuibles a la descomposición.

Ejemplo biológico 1

- 15 Se realizaron dos estudios para comparar la exposición sistémica y farmacocinéticas (PK) de MBX-2982 microcristalina y formas salinas de MBX-2982 en ratas Sprague Dawley (SD) macho en ayunas seguido de dosis de alimentación forzada oral (PO) individual de 200 mg/kg. Cuatro formas salinas de MBX-2982 se investigaron en los estudios. Las sales probadas fueron Forma I de HCl, Forma II de sal de HCl, sal de mesilato y la sal de tosilato.

Materiales y equipo

- 20 Patrón: MBX-2982

Patrón interno: MBX-2982, donde los seis átomos de carbono del anillo fenilo están marcados como plasma de rata acumulado Blanco ^{13}C (Bioreclamation)

Compuestos químicos: grado reactivo

Disolventes: grado HPLC

- 25 Plato profundo de 96 pocillos y estera: 1 mL (Corning)

Columna de HPLC: Lunar C18 (2), $5\ \mu$, $50 \times 2,1$ mm de D.I. (Phenomenex)

Filtro de pre-columna: $0,2\ \mu\text{m}$ (Thermo-Fisher Scientific)

Sistema LC: Bombas LC-20 AD y controlador SCL-10A VP LC con Automuestreadora CTC Analytics AG Pal (Shimadzu Scientific Instruments, Inc.)

- 30 Espectrómetro de masas: 4000 Q-TRAP® con Software Analyst 1.4.2 (Applied Biosystem Inc.)

Equilibrio analítico: modelo accu-124 (Fisher Scientific)

Pipetas: (Rainin Instrument, LLC)

Preparación de muestra

- 35 La preparación de muestras se realizó por precipitación de disolvente de proteínas de plasma en un plato de 96 pocillos de 1 mL/pocillo. Los patrones se prepararon enriqueciendo $10\ \mu\text{L}$ de plasma blanco con $10\ \mu\text{L}$ de disolución patrón (acetonitrilo que contiene MBX-2982 a 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 y $100\ \mu\text{g/mL}$) y $300\ \mu\text{L}$ de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo que contiene $0,2\ \mu\text{g/mL}$ de patrón interno. Las muestras de plasma se prepararon añadiendo $10\ \mu\text{L}$ de muestra de plasma, $10\ \mu\text{L}$ de acetonitrilo, y $300\ \mu\text{L}$ de $0,2\ \mu\text{g/mL}$ de patrón interno en 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo. Después de la adición de los disolventes orgánicos, todas las muestras se mezclaron brevemente y se centrifugaron a 3600 rpm durante 10 minutos. Algunas de las muestras se diluyeron 1,3 a 2 veces con plasma blanco. Una alícuota del sobrenadante ($25\ \mu\text{L}$) se transfirió a un plato de 96 pocillos de 1 mL/pocillo y se mezcló con $200\ \mu\text{L}$ de agua/ACN (50/50, v/v) y se inyectó en el HPLC.

Todas las existencias y disoluciones enriquecidas se guardaron en tubos de polipropileno y se almacenaron a aproximadamente -80°C .

- 45 Las suspensiones para MBX-2982 microcristalino (base libre) y formas salinas de MBX-2982 se prepararon en carboximetilcelulosa al 1% y tween 80 al 2% en agua (p/p/v).

Se dio a cinco grupos de animales dosis de suspensión microcristalina y de formas salinas de MBX-2982 de forma oral a 200 mg/kg, respectivamente. La comida se retuvo la noche antes de la dosis y se devolvió nueve horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 24, 30 y 48 h después de

la dosis. La concentración en plasma de MBX-2982 de estas muestras se analizó mediante una cromatografía líquida de alto rendimiento no validada en conjunto con método de espectrometría de masas (LC-MS/MS).

5 Los datos de concentración en plasma-tiempo para animales individuales se analizaron usando software WinNonlin (Professional, versión 5.0.1; Pharsight Corp.). Se usó un modelo no compartimental (modelo 200). Las relaciones de área de pico de MBX-2982 a patrón interno y concentración se ajustaron a una ecuación cuadrática (Curva de calibrado) con pesajes $1/x$ usando un programa de regresión cuadrática en Analyst versión 1.4.2 (Applied Biosystem Inc). Las ecuaciones se usaron entonces para interpolar las concentraciones de MBX-2982 en muestras a partir de la relación de área de pico a patrón interno.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon:

- 10 1) C_{max} : concentración en plasma (pico) máxima
 2) T_{max} : tiempo al que se dio C_{max}
 3) $t_{1/2}$: vida media en fase terminal
 4) AUC_{0-t} : área bajo la curva de concentración-tiempo a partir de tiempo 0 a la última concentración medible
 5) AUC_{0-inf} : área bajo la curva de concentración-tiempo a partir de tiempo 0 extrapolada al infinito
- 15 Los parámetros farmacocinéticos medios de MBX-2982 en ratas SD macho después de dosis individuales de 200 mg/kg de PO están presentes en la Tabla 7. Los datos y los perfiles de concentración en plasma media-tiempo se presentan en la Tabla 8 y la Figura 23.

20 Los resultados muestran que las formas salinas ensayadas de MBX-2982 dieron mayor exposición al fármaco en comparación con micro MBX-2982 (base libre) cuando se dosifica con cantidades equivalentes. Las exposiciones al fármaco sistémicas en AUC_{0-t} aumentado 2,4 veces, 2,9 veces, 1,4 veces y 1,7 veces para la Forma I de sal de HCl, Forma II de HCl, sal de mesilato y sal de tosilato, respectivamente.

Tabla 7

Parámetros farmacocinéticos medios (Media \pm DE) de MBX-2982 en ratas SD macho en ayunas después de dosis de PO individuales de 200 mg/kg

Parámetro	MBX-2982	Forma I de sal de HCl	Forma II de sal de HCl	Sal de mesilato	Sal de tosilato
$t_{1/2}$ (h)	3,53 \pm 0,70	4,01 \pm 1,68	2,09 \pm	4,11 \pm 1,29	3,20 \pm 0,88
T_{max} (h)	5,88 \pm 1,55	7,25 \pm 9,25	11,5 \pm 12,4	4,50 \pm 1,00	4,00 \pm 1,63
C_{max} (μ g/mL)	17,4 \pm 4,19	31,2 \pm 7,41	31,8 \pm 5,05	26,7 \pm 4,46	26,1 \pm 7,98
AUC_{0-24} (μ g*h/mL)	233 \pm 64,8	454 \pm 98,4	482 \pm 69,4	314 \pm 65,7	342 \pm 117
AUC_{0-t} (μ g*h/mL)	236 \pm 64,6	571 \pm 249	679 \pm 208	322 \pm 63,6	392 \pm 98,2
AUC_{0-inf} (μ g*h/mL)	1,89 \pm 60,7	536 \pm 29,9	469 \pm	323 \pm 62,0	393 \pm 98,1

25

Tabla 8

Concentraciones medias ($\mu\text{g}/\text{mL}$; media \pm DE) a los puntos temporales indicados de MBX-2982 en ratas SD macho en ayunas después de dosis de PO individual de 200 mg/kg

Tiempo (h)	MBX-2982	Forma I de sal de HCl	Forma II de sal de HCl	Sal de mesilato	Sal de tosilato
0,5	3,89 \pm 0,95	9,79 \pm 3,73	8,06 \pm 1,61	8,52 \pm 0,975	10,1 \pm 2,45
1	6,70 \pm 1,27	15,5 \pm 3,15	16,3 \pm 2,77	12,2 \pm 0,839	13,0 \pm 3,33
2	11,6 \pm 1,61	24,2 \pm 3,35	23,7 \pm 4,22	18,8 \pm 0,904	19,7 \pm 2,55
4	15,8 \pm 3,74	31,4 \pm 7,10	29,2 \pm 3,71	26,7 \pm 4,39	23,6 \pm 6,90
6	15,9 \pm 4,94	28,1 \pm 8,46	29,1 \pm 8,13	21,8 \pm 6,48	20,3 \pm 11,2
9	15,0 \pm 5,90	23,8 \pm 6,99	23,2 \pm 5,70	18,0 \pm 5,18	18,6 \pm 10,55
24	0,26 \pm 0,28	7,43 \pm 9,63	12,02 \pm 9,33	0,476 \pm 0,344	4,2 \pm 5,51
30	0,08 \pm 0,06	7,52 \pm 12,63	14,9 \pm 13,2	0,574 \pm 0,641	3,18 \pm 5,88
48	0,16 \pm 0,30	1,08 \pm 2,31	0,0325 \pm	0,082 \pm 0,082	0,02 \pm 0,01

- 5 En el tratamiento de diabetes, se ventajoso mantener concentraciones efectivas de fármaco en la sangre durante periodos de tiempo que permitan dosificaciones una vez al día. Como se muestra en la Tabla 8 y la Figura 23, a 24 horas después de la dosificación, el nivel en plasma de MBX-2982 de base libre, micronizado, era 0,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En contraste, a 24 horas, los niveles en plasma de las formas salinas fue 7,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (forma I de HCl), 12,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (forma II de HCl), 0,476 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mesilato) y 4,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (tosilato). A 30 horas después de la dosis, los niveles en plasma de MBX-2982 de base libre, micronizado, fue 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y las formas salinas fueron 7,52 $\mu\text{g}/\text{l}$ (forma I de HCl), 14,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (forma II de HCl), 0,574 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mesilato), y 3,18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (tosilato). Así a 30 horas después de la dosis, la diferencia de veces en las concentraciones en plasma de las sales de MBX-2982 cuando se compara a la forma de base libre, micronizada, de 2982 son 94 veces más alta de la concentración en plasma (forma I de HCl), 186 veces más alta de la concentración en plasma (forma II de HCl), 7 veces más alta de la concentración en plasma (mesilato), y 40 veces más alta de la concentración en plasma (tosilato).
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina seleccionada del grupo que consiste en besilato, camsilato, esilato, HBr, HCl, mesilato, sulfato y tosilato.
- 5 2. La sal según la reivindicación 1 que tiene esencialmente el mismo patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) como se muestra en cualquiera de las Figuras 15-21.
3. La sal de HCl cristalina según la reivindicación 1.
4. La sal de HCl cristalina según la reivindicación 3 que tiene esencialmente el mismo patrón XRPD como se muestra en la Figura 22.
- 10 5. La sal de HCl cristalina según la reivindicación 3 que es un polimorfo (Forma I) que tiene un patrón XRPD que comprende picos a ángulos de difracción de grados 2-theta de aproximadamente 8,8, 10,8, 16,1, 17,4, 20,4, 20,9, 21,5, 21,7, 26,6 y 28,1.
6. El polimorfo según la reivindicación 5 que tiene uno o más de:
- Esencialmente el mismo patrón XRPD como se muestra en la Figura 1;
- Un termograma de DSC que comprende un comienzo endotermo a aproximadamente 191°C;
- 15 Un termograma de DSC esencialmente como se muestra en la Figura 2; y
- Un espectro Raman esencialmente como se muestra en la Figura 4.
7. La sal de HCl cristalina según la reivindicación 3 que es un polimorfo (Forma II) que tiene un patrón XRPD que comprende picos a ángulos de difracción de grados 2-theta de aproximadamente 7,8, 10,1, 12,5, 18,4, 19,0, 20,8, 23,0 y 23,5.
- 20 8. El polimorfo según la reivindicación 7 que tiene uno o más de:
- Esencialmente el mismo patrón XRPD como se muestra en la Figura 5;
- Un termograma de DSC que comprende un comienzo de endoterma a aproximadamente 150°C; y
- Un termograma de DSC esencialmente como se muestra en la Figura 6.
9. Una composición farmacéutica que comprende la sal cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 25 10. Un método para preparar el polimorfo (Forma I) según la reivindicación 5 que comprende la cristalización de hidrocloreto de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a partir de una disolución de acetona.
- 30 11. Un método para preparar el polimorfo (Forma II) según la reivindicación 7 que comprende la cristalización de hidrocloreto de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a partir de una disolución de metanol que contiene opcionalmente acetato de etilo o acetona.
12. La sal según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 o 7, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico en un sujeto que necesita dicho tratamiento.
13. La sal para el uso según la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad es diabetes tipo II.
- 35 14. La sal según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 o 7 para el uso en uno o más de estimulación de producción de insulina, estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución de glucosa en sangre o disminución de niveles de triglicéridos en sangre en un sujeto que necesita dicho tratamiento.
15. La sal para el uso en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de DPP IV.

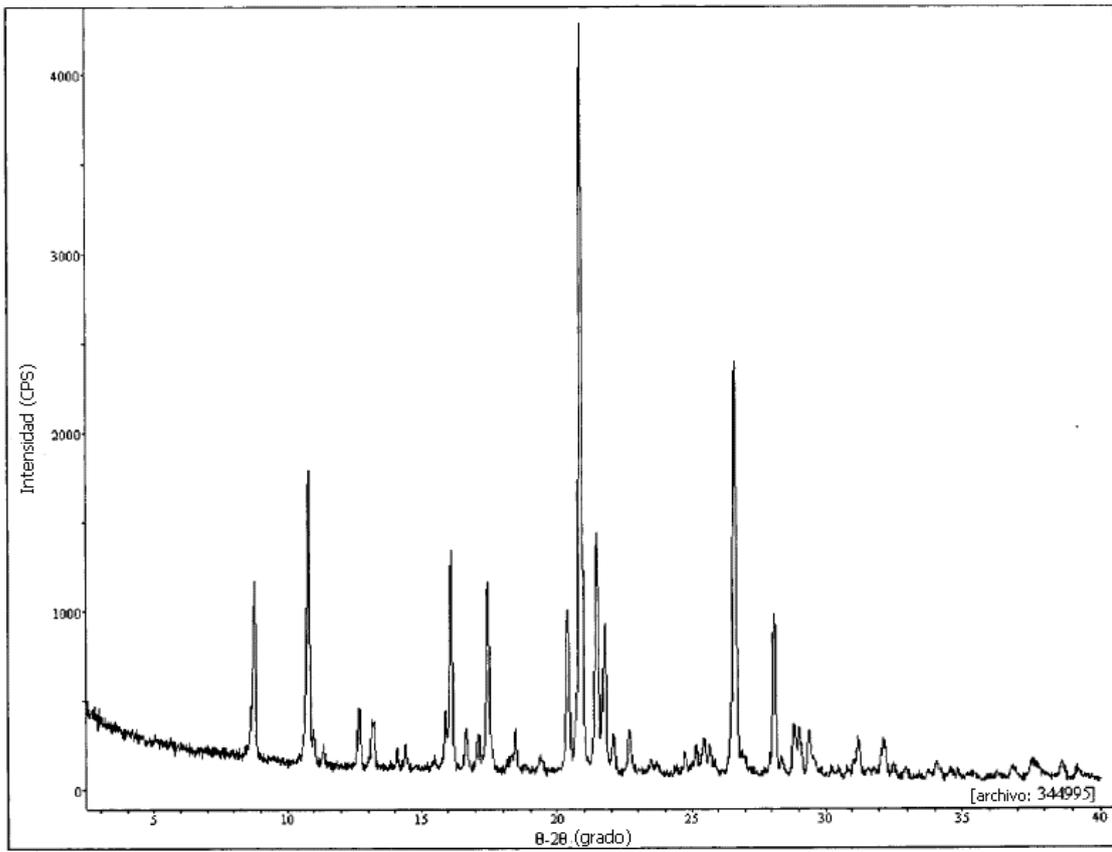


FIG. 1

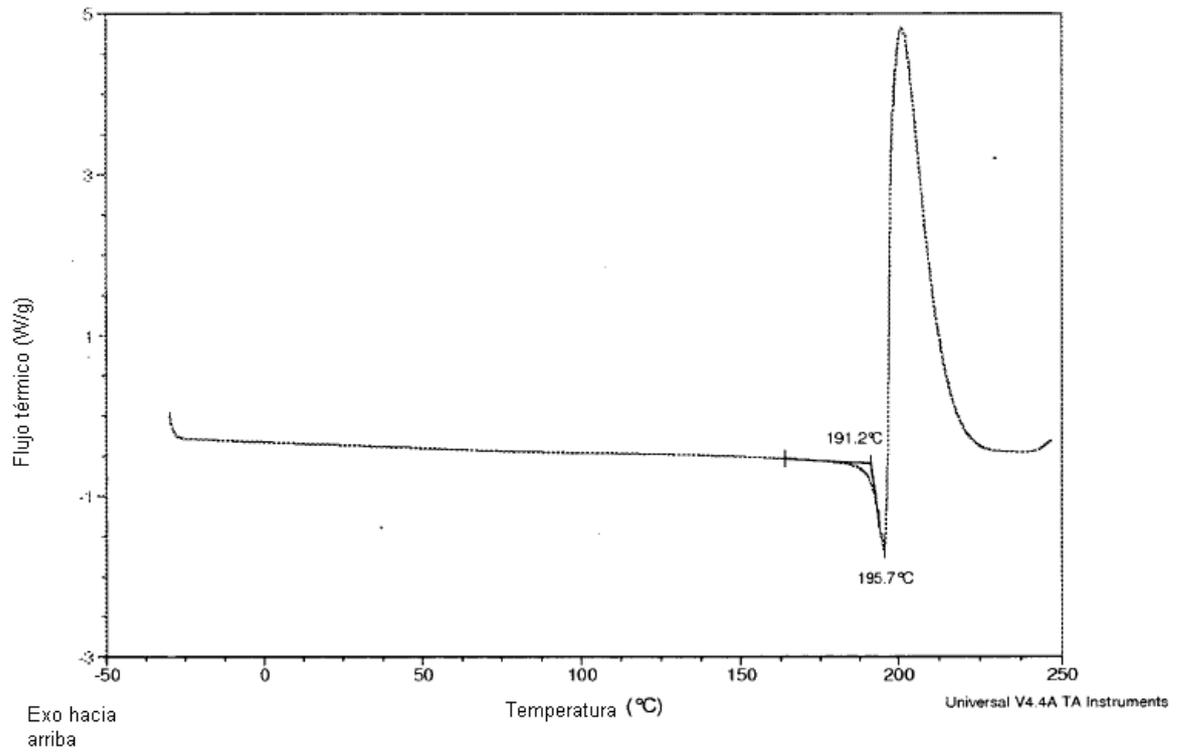


FIG. 2

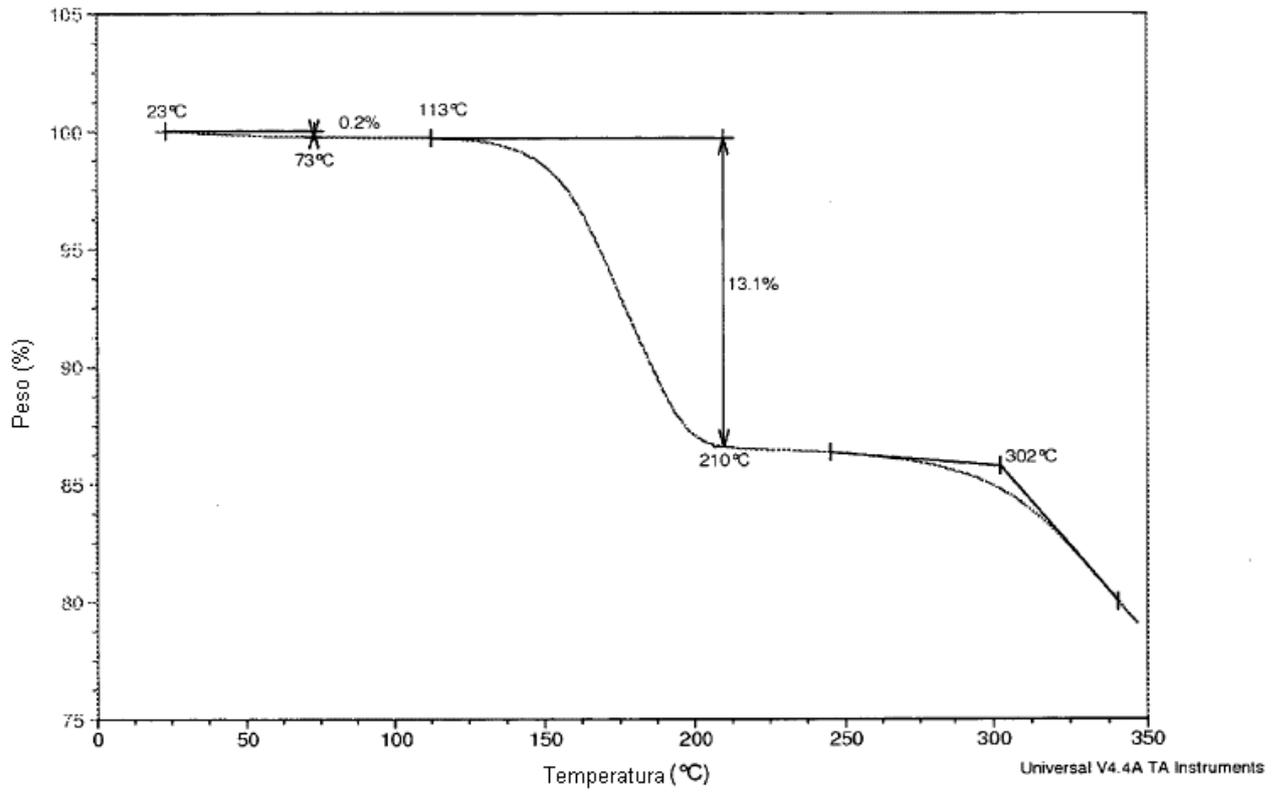


FIG. 3

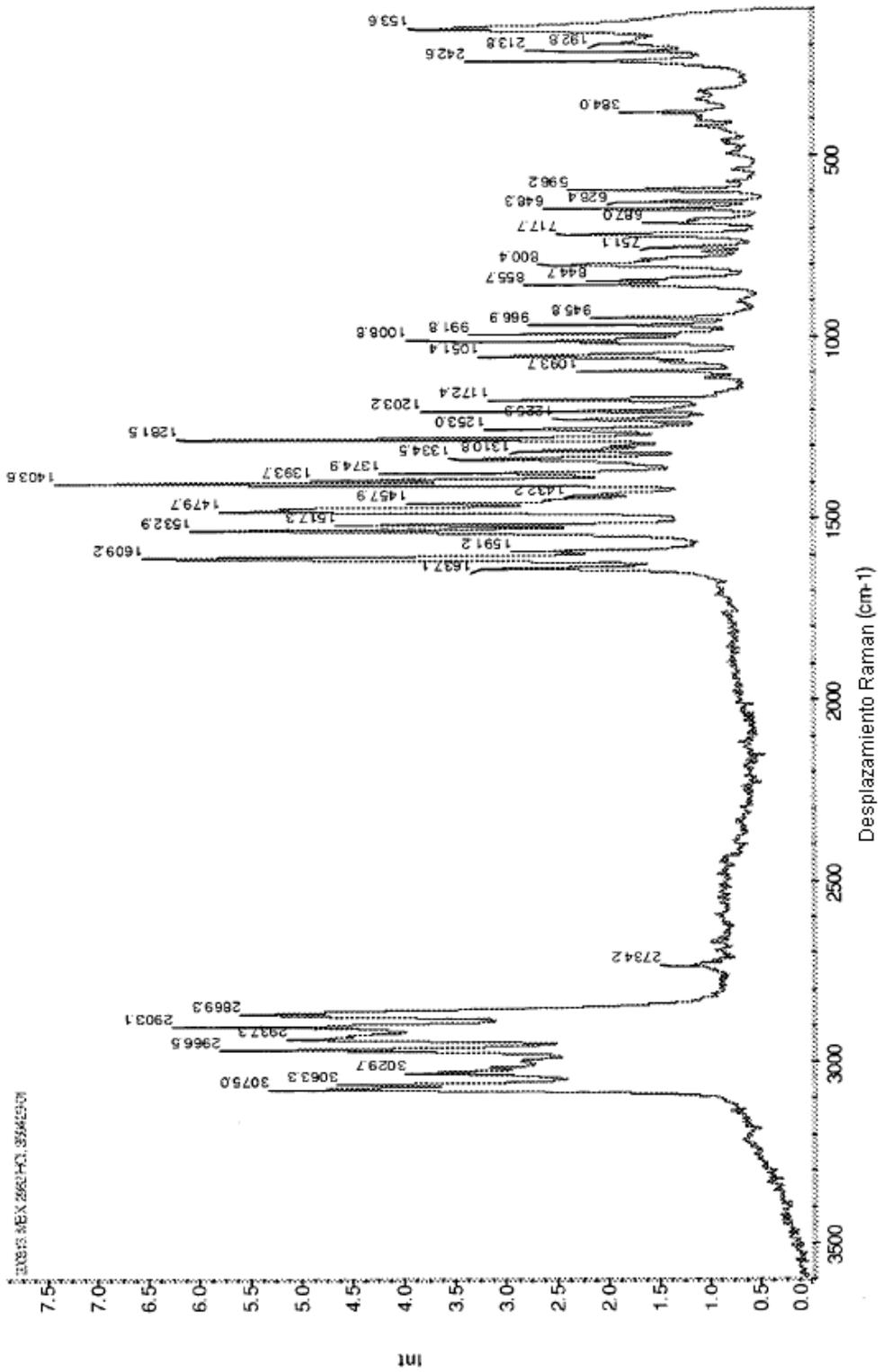


FIG. 4

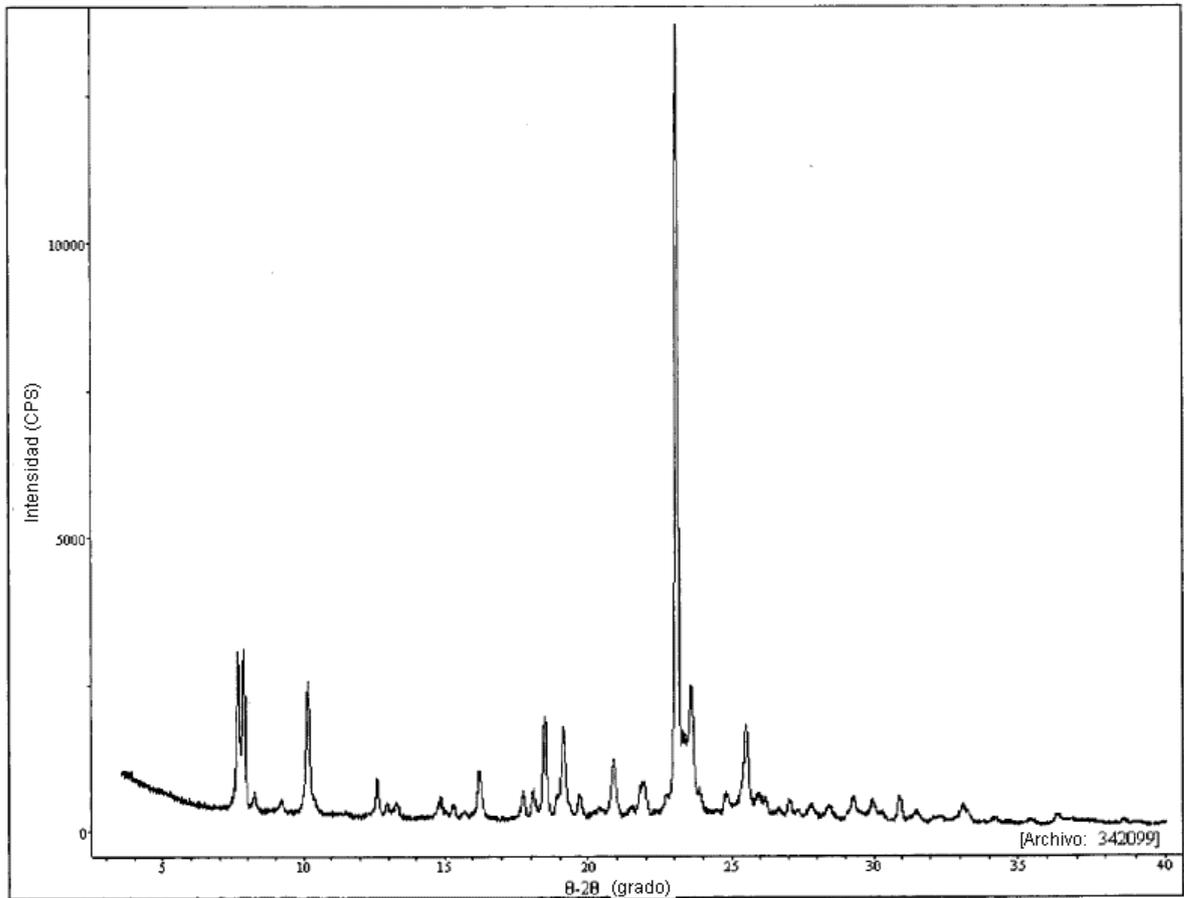


FIG. 5

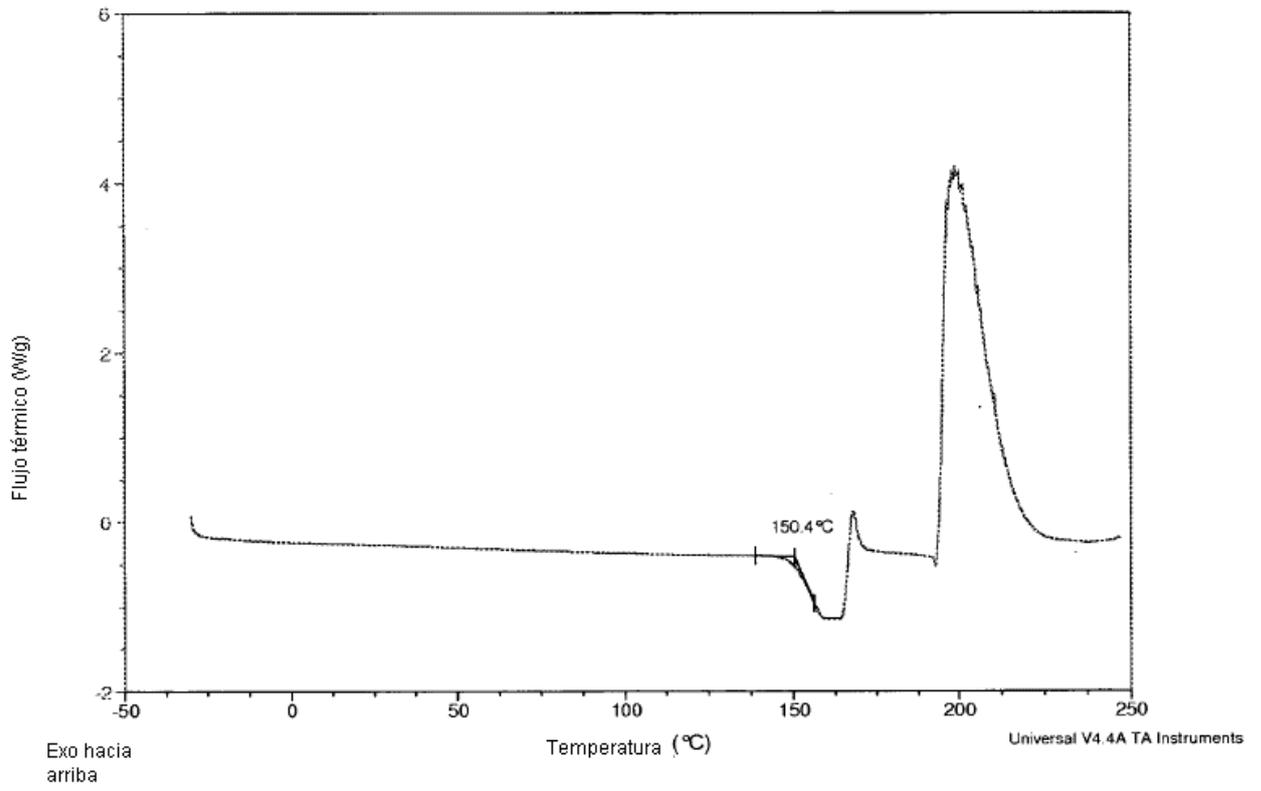


FIG. 6

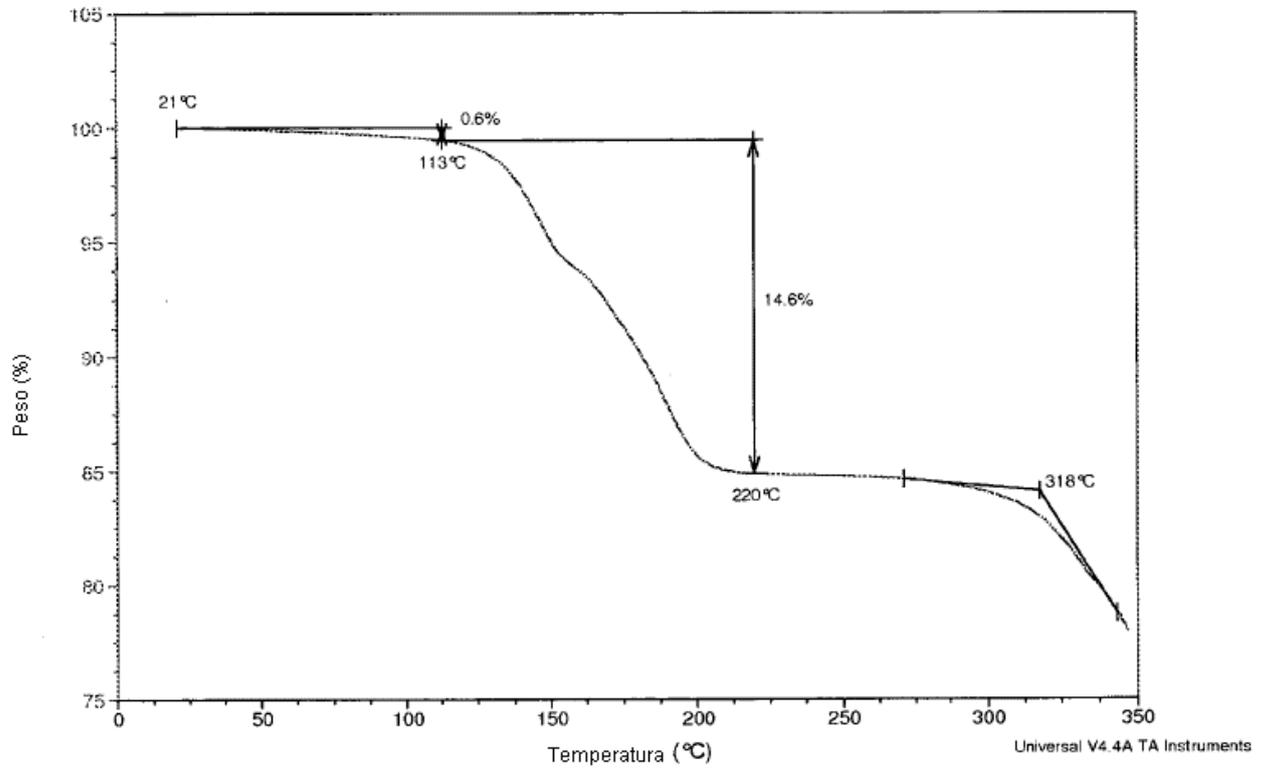


FIG. 7

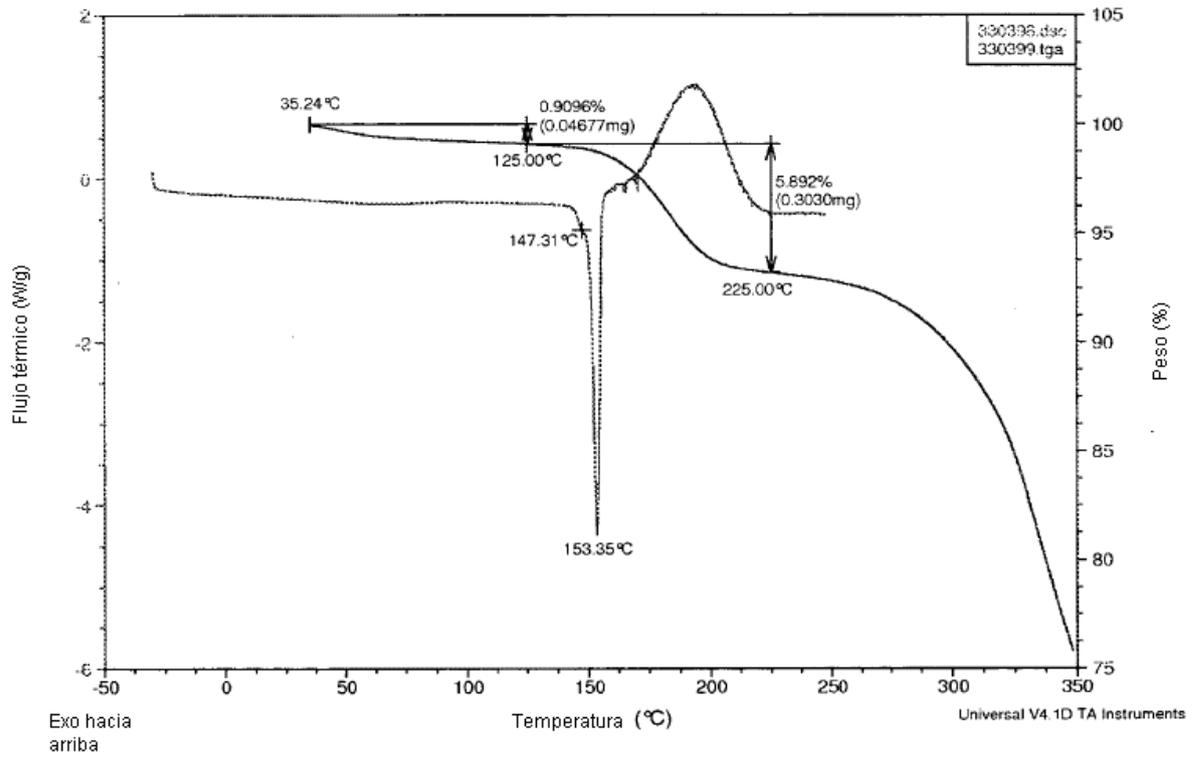


FIG. 8

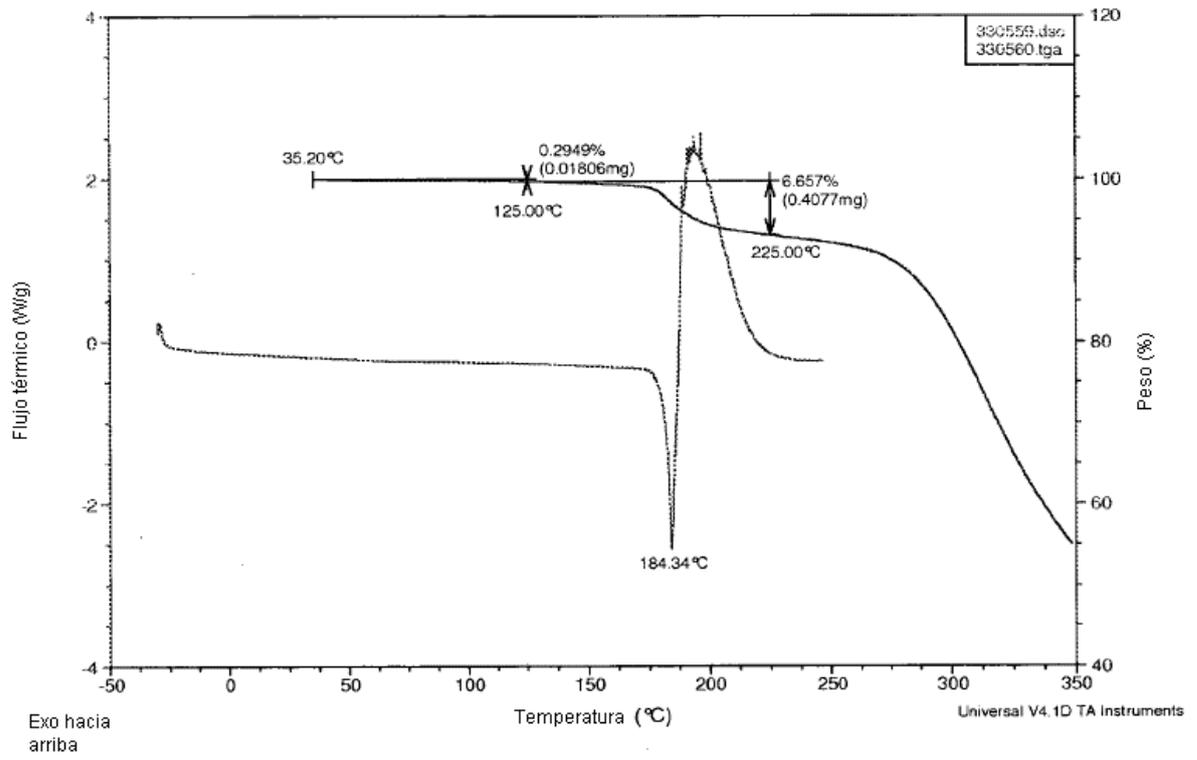


FIG. 9

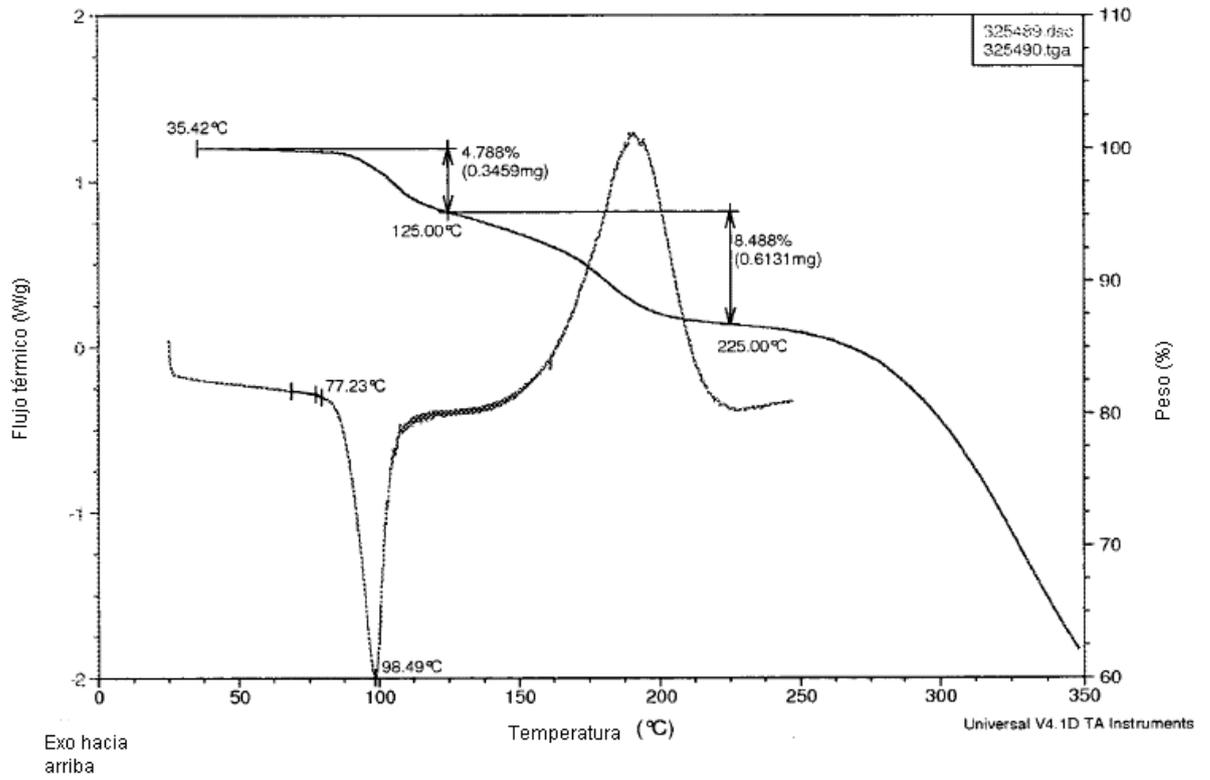


FIG. 10

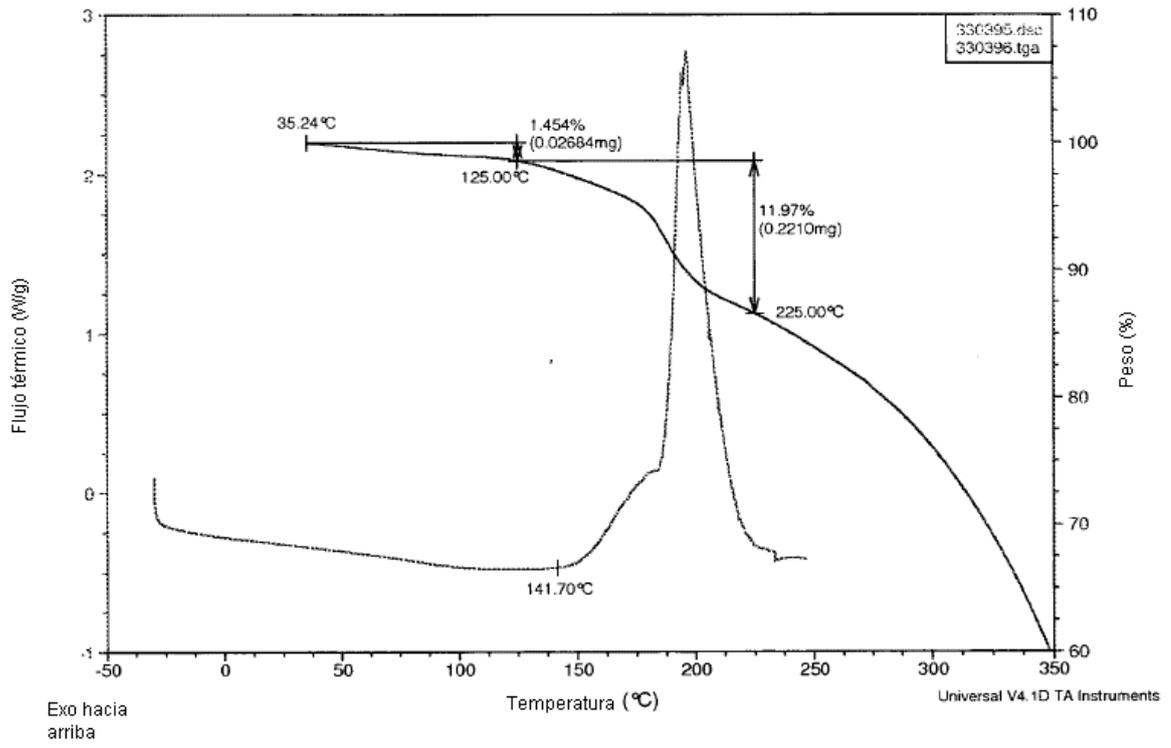


FIG. 11

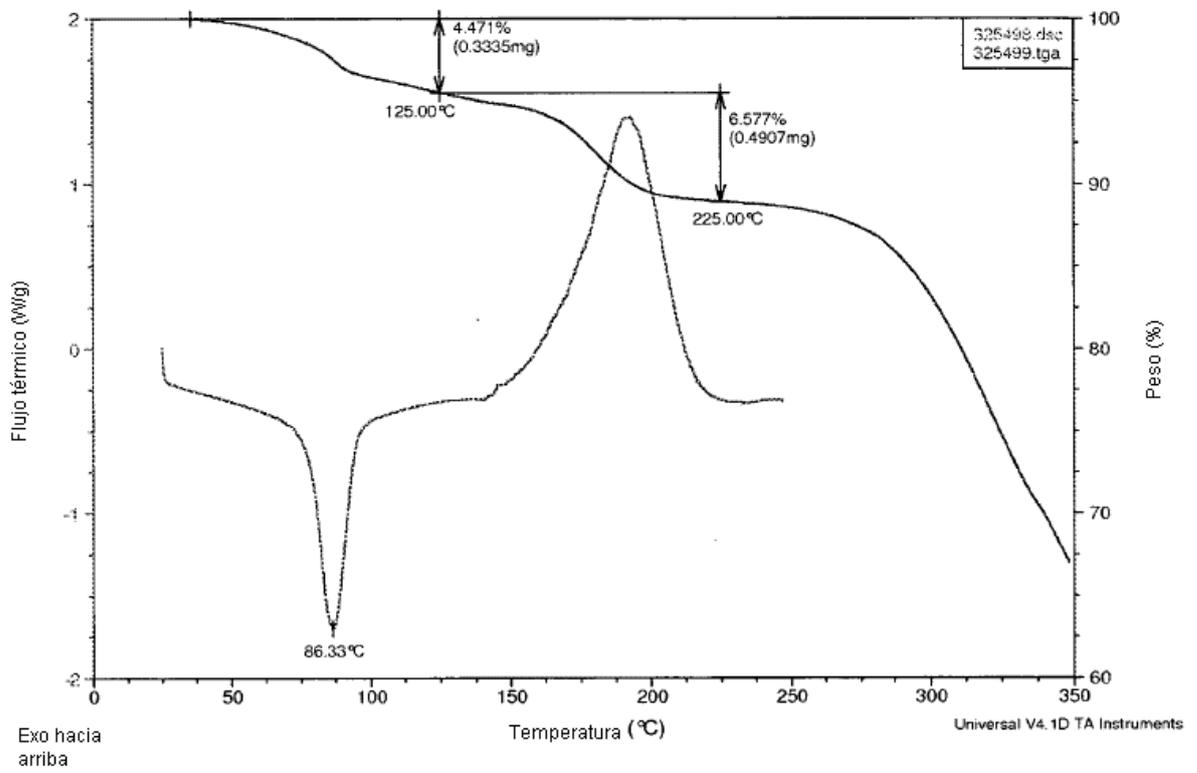


FIG. 12

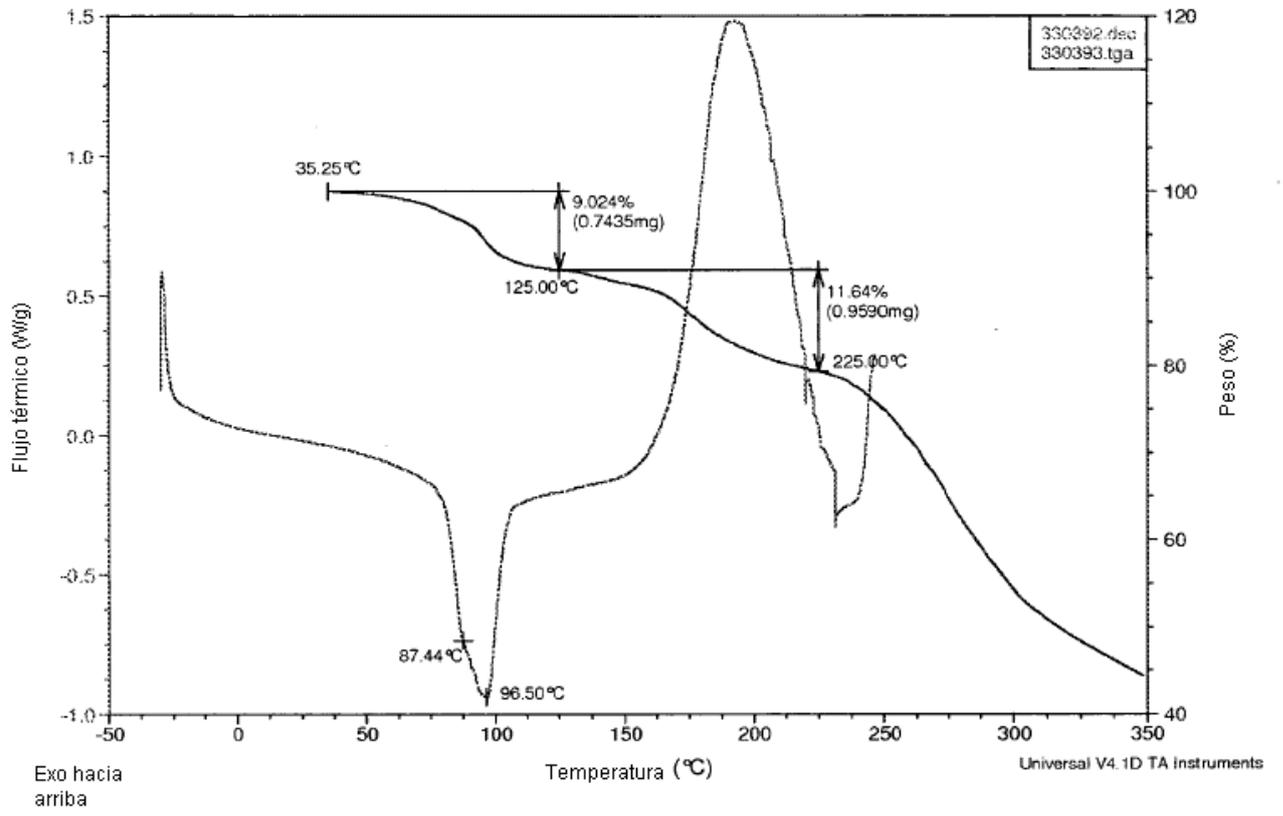


FIG. 13

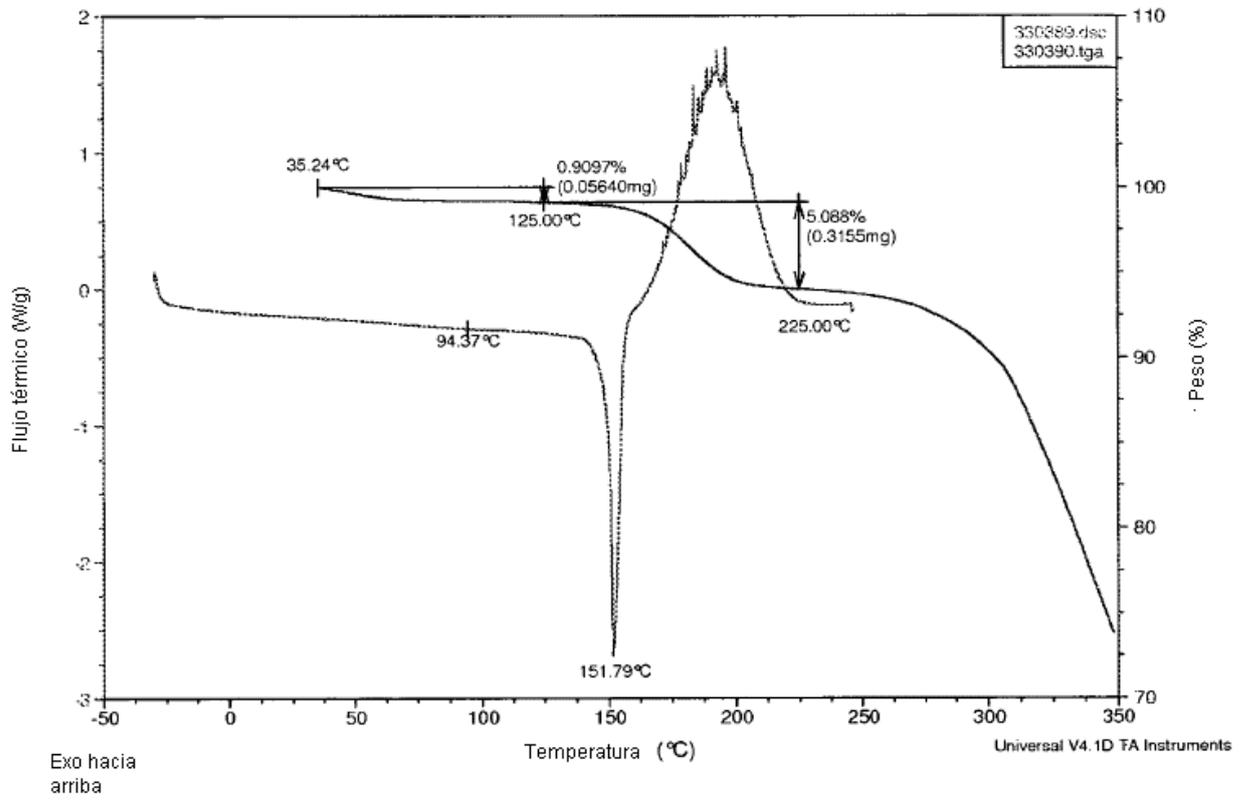


FIG. 14

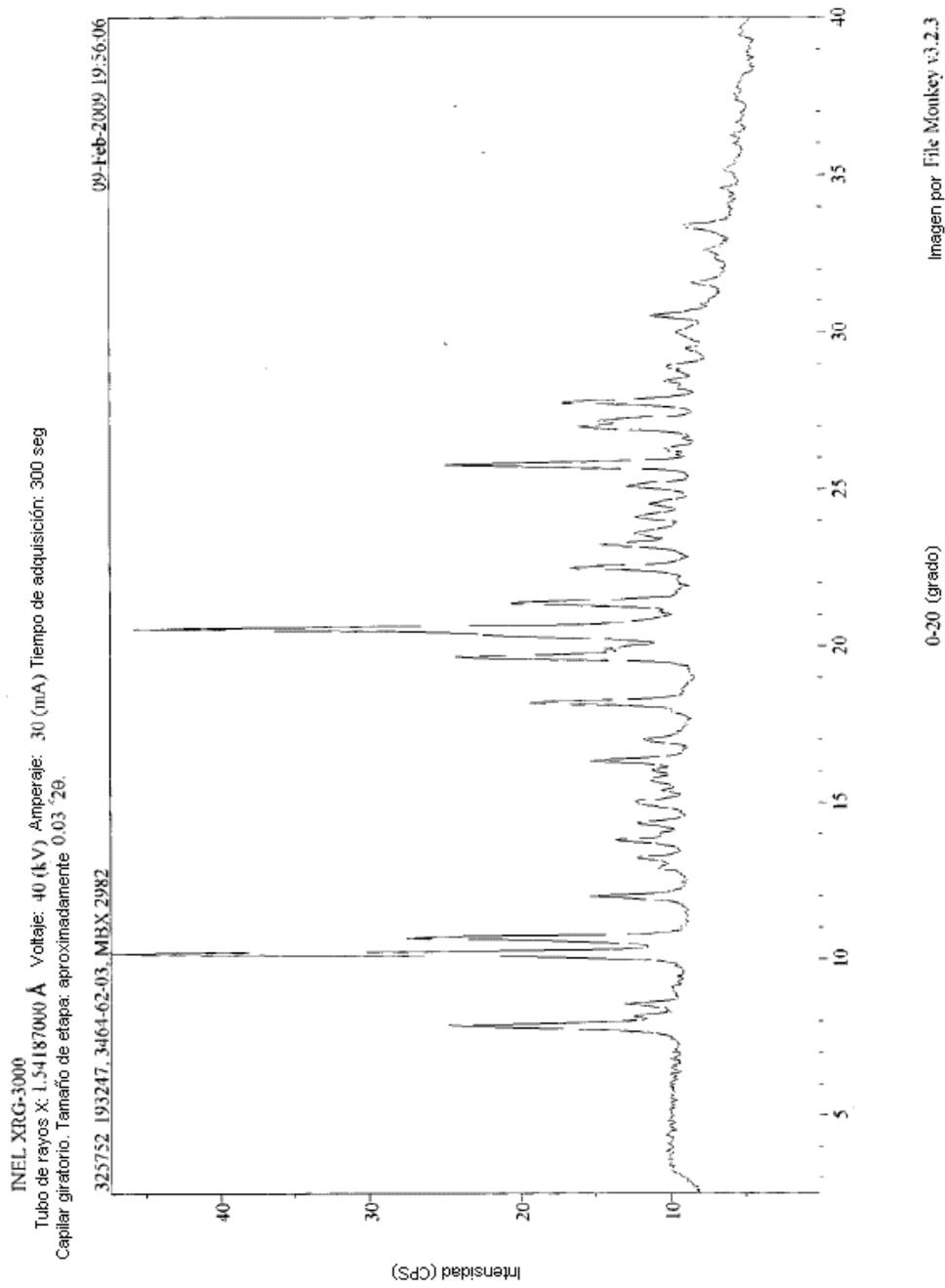


FIG. 15

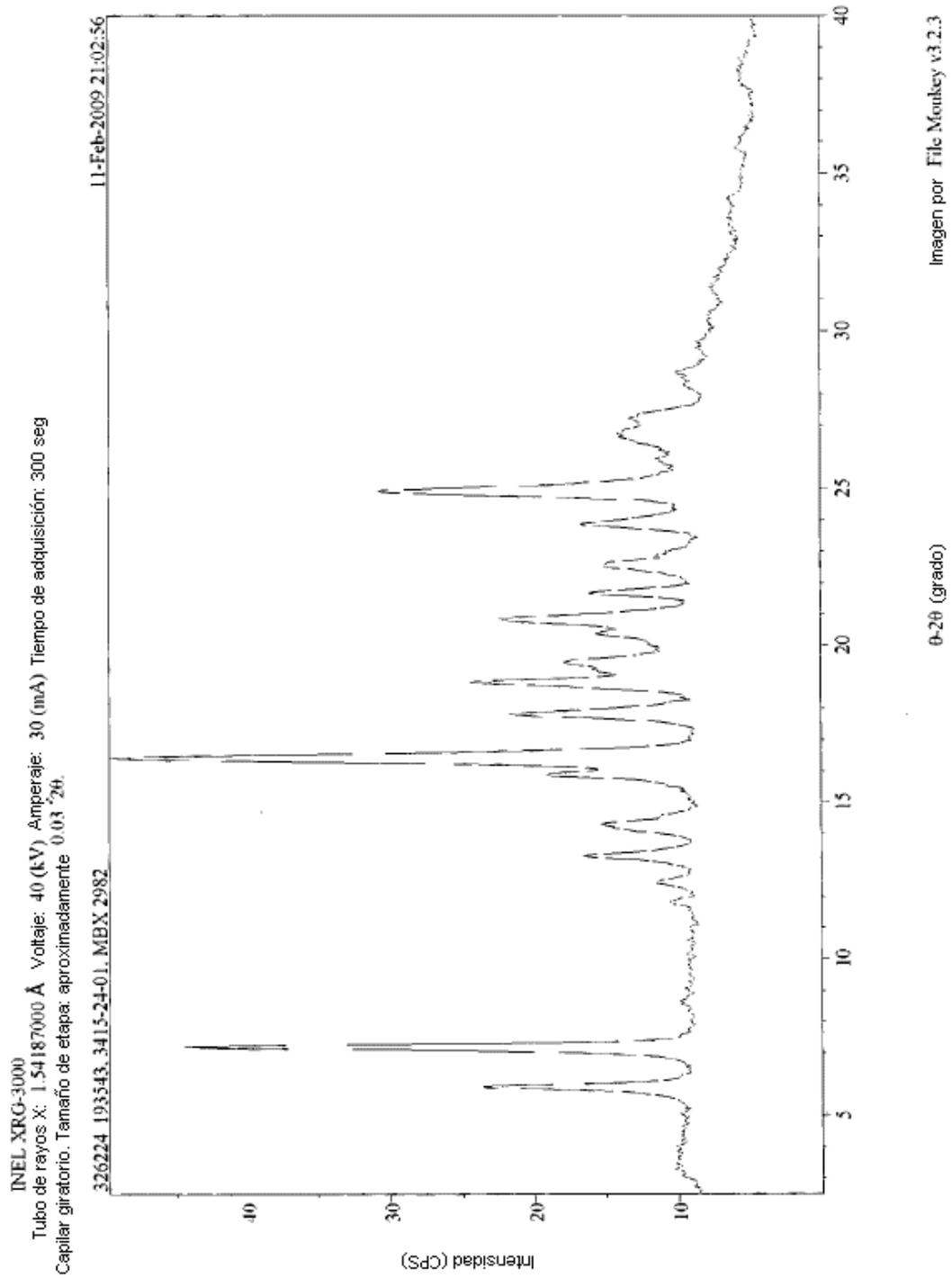


FIG. 16

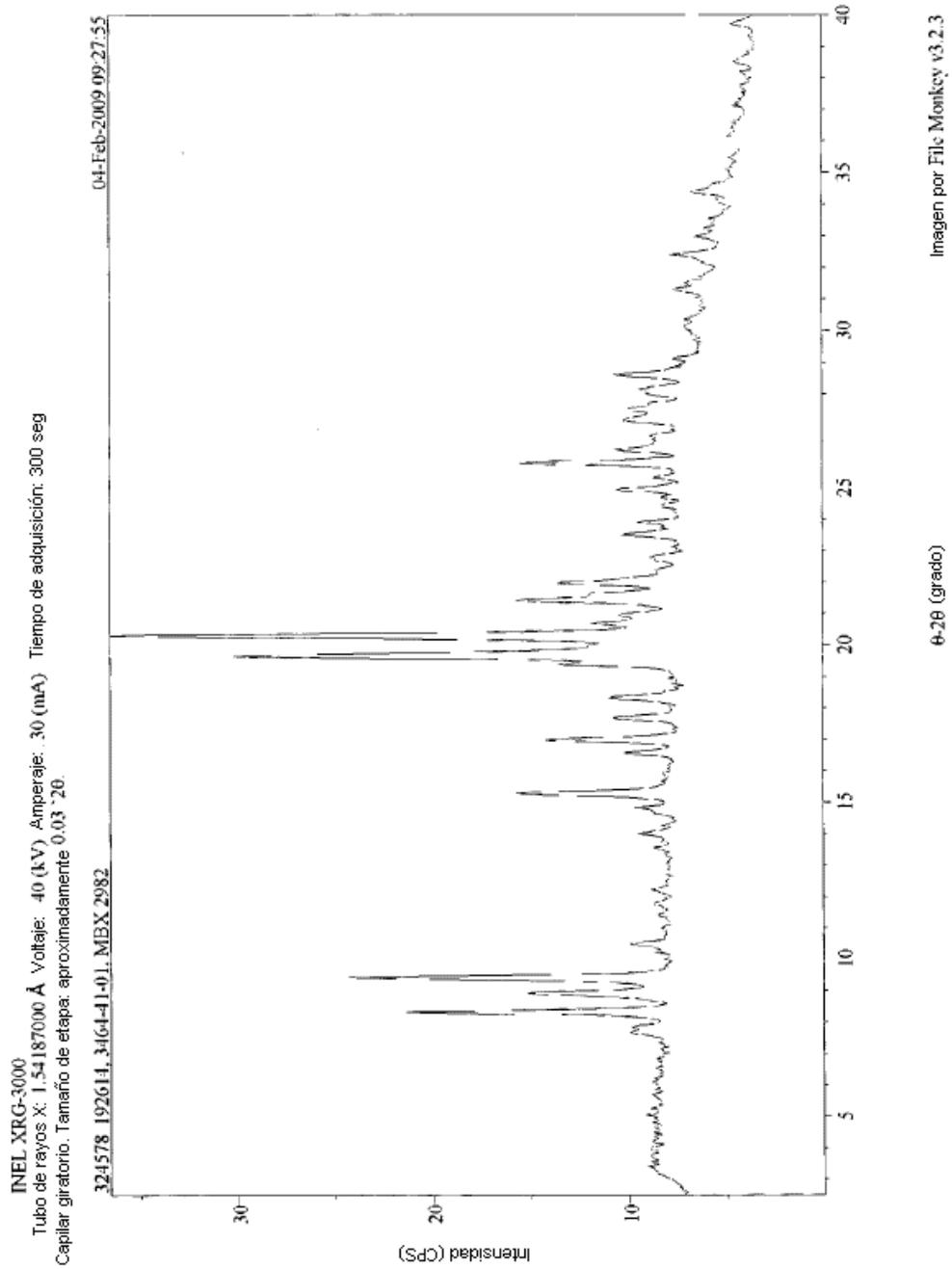


FIG. 17

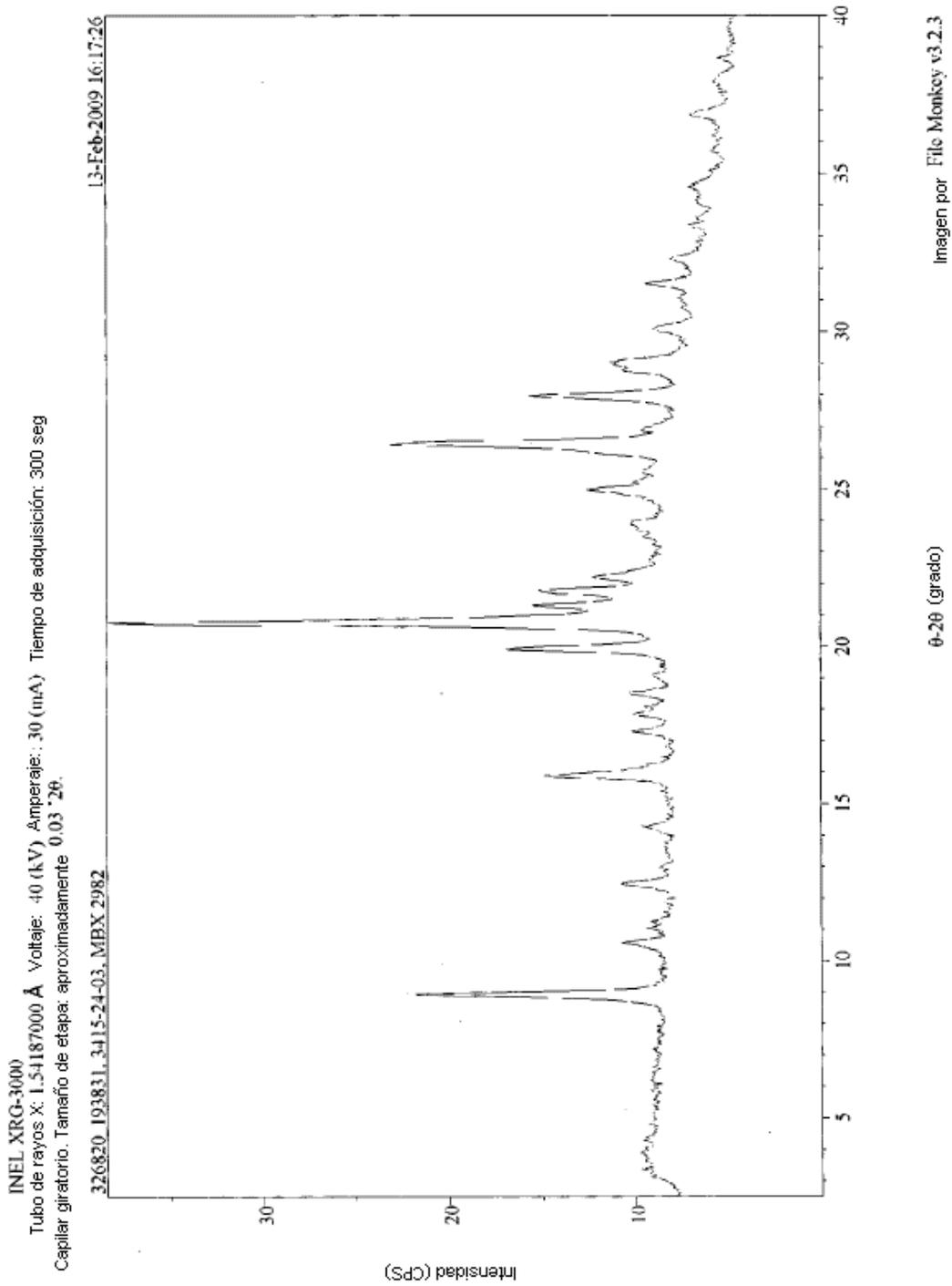


FIG. 18

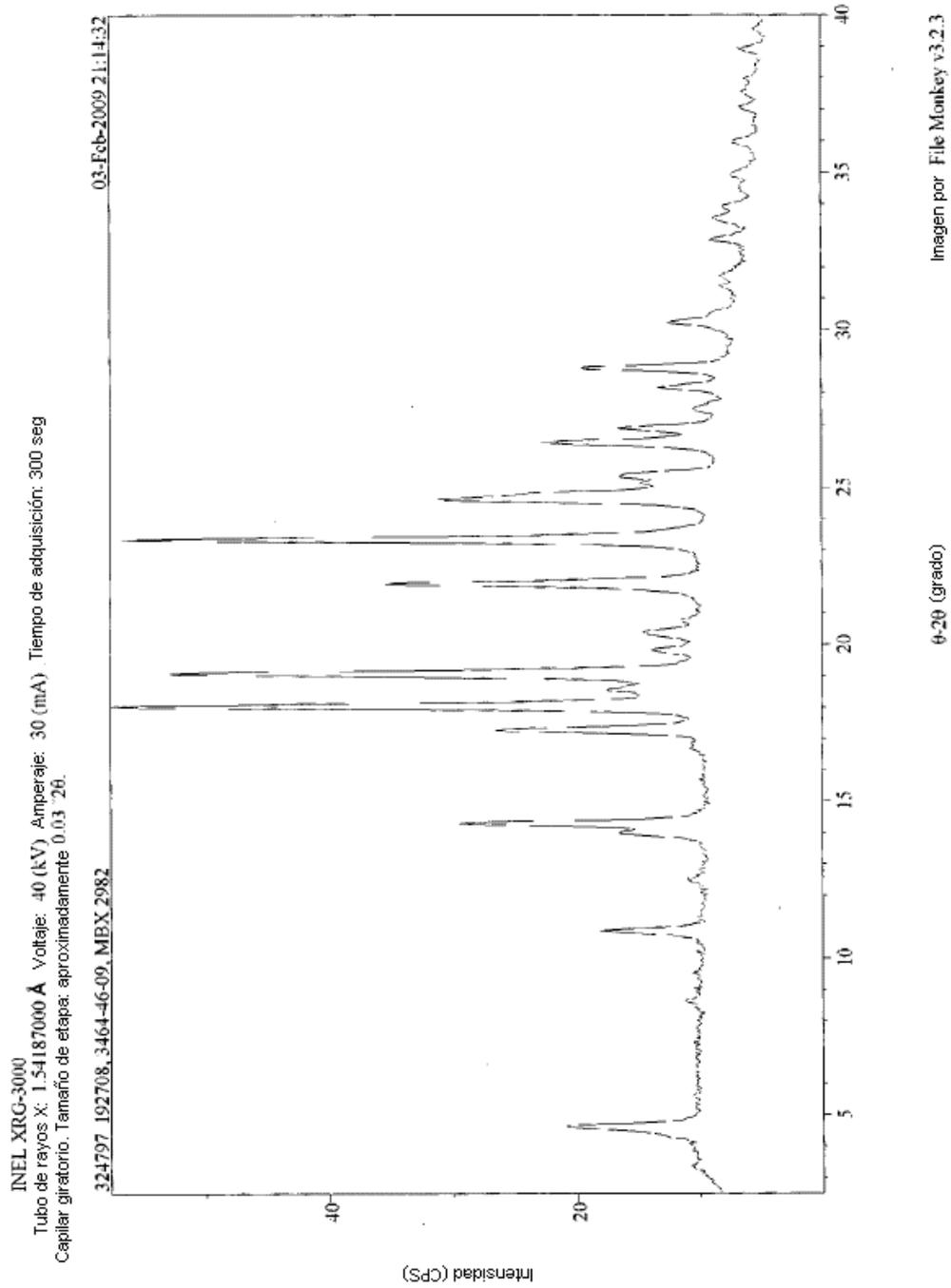


FIG. 19

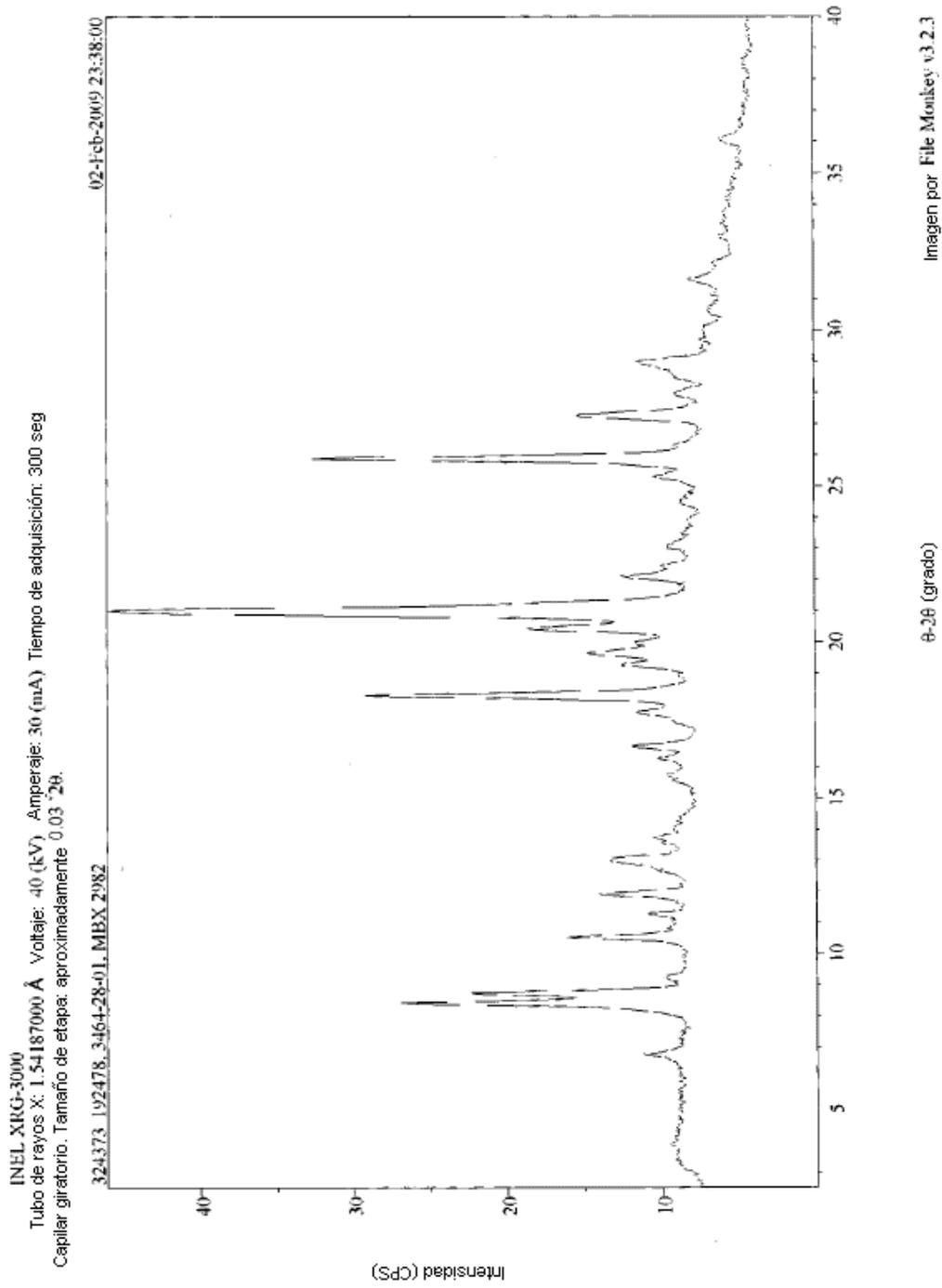


FIG. 20

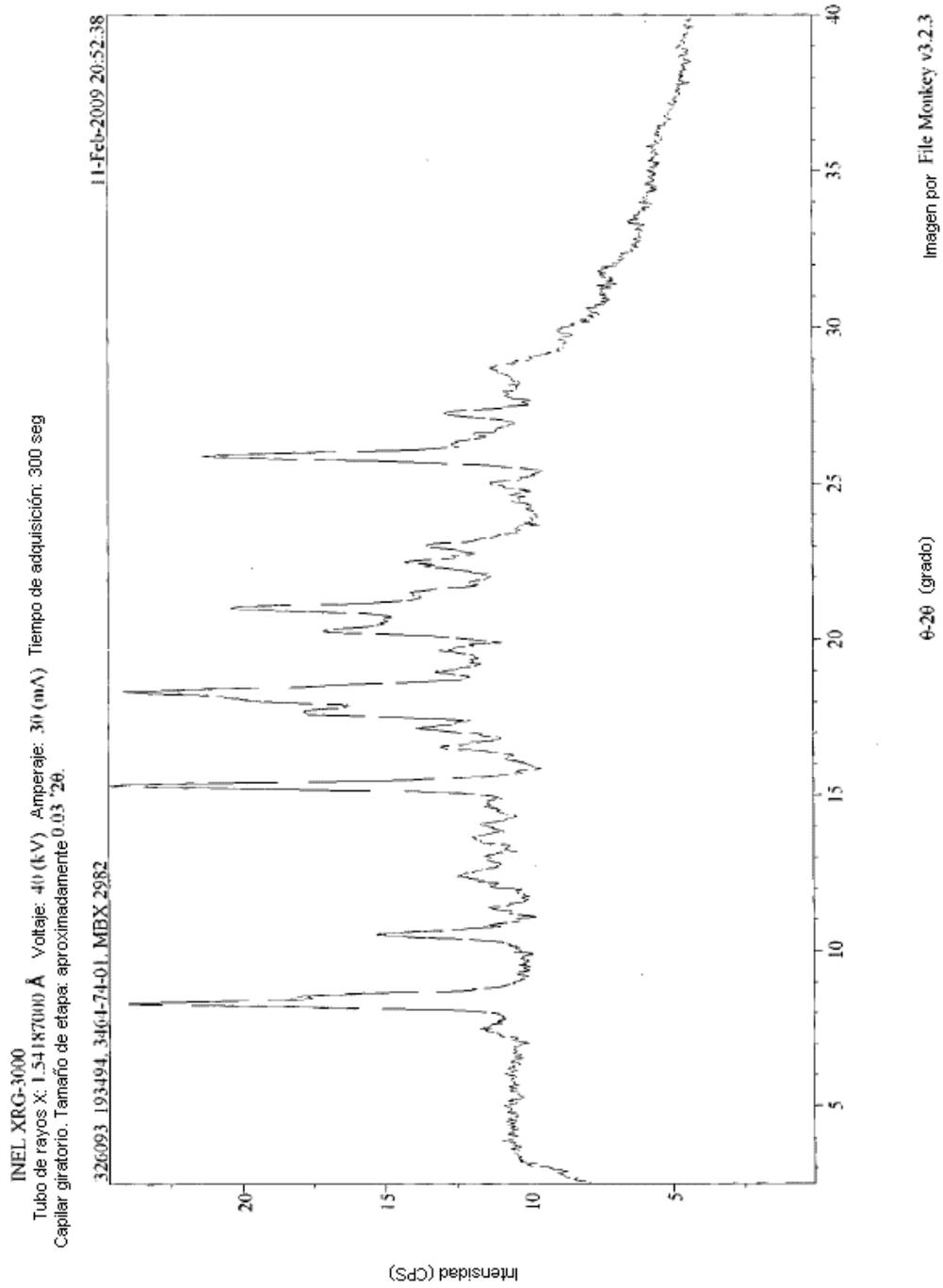


FIG. 21

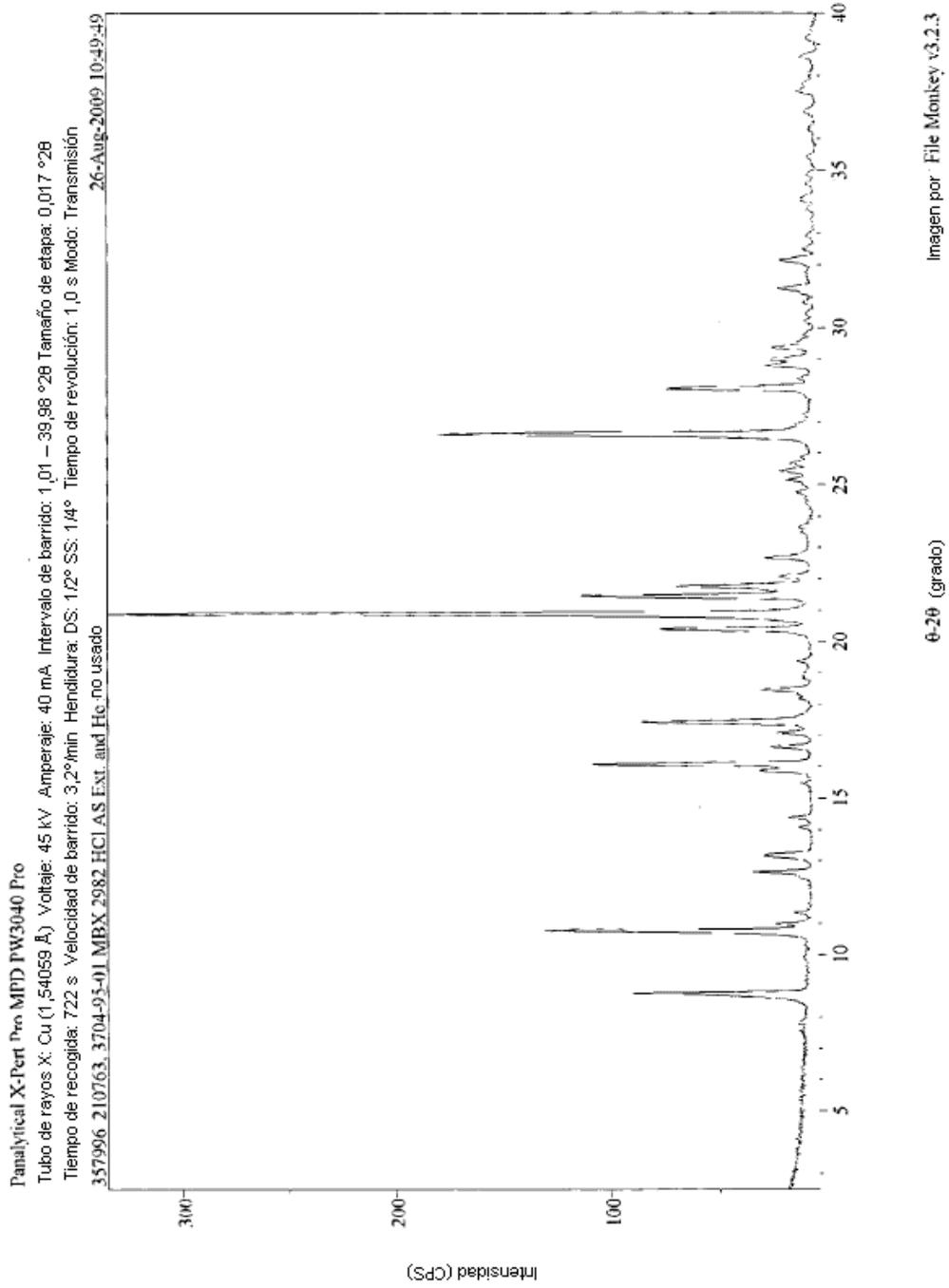


FIG. 22

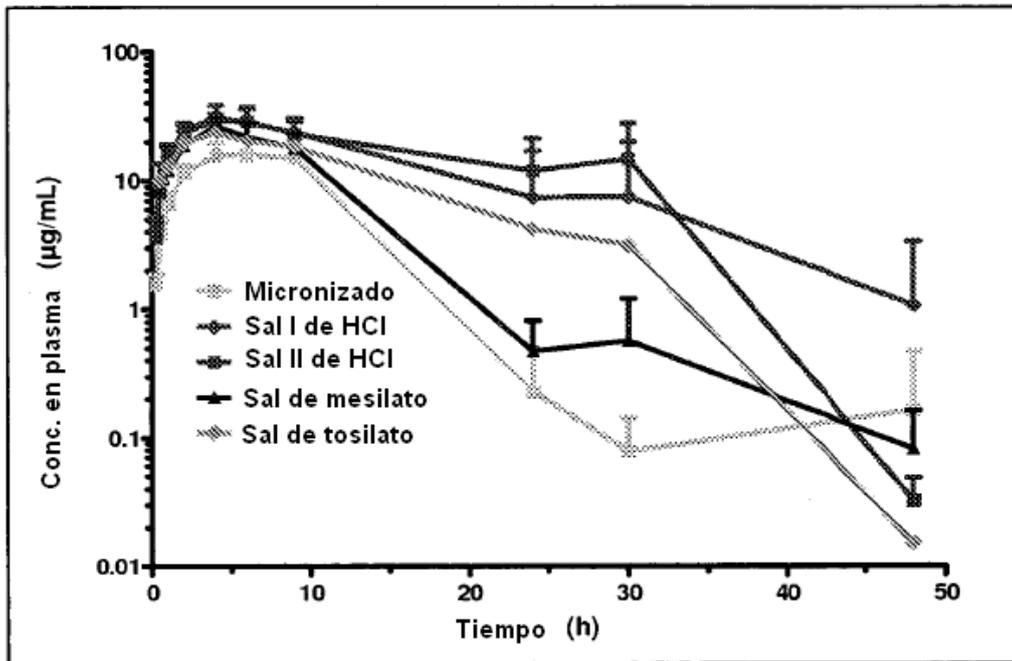


FIG. 23