

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 426**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2011 E 13197714 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2781516**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético**

30 Prioridad:

07.10.2010 US 390888 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SUTTON, PAUL, ALLEN;
GIRGIS, MICHAEL J.;
LIANG, JESSICA;
PRASHAD, MAHAVIR y
VILLHAUER, EDWIN, BERNARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 618 426 T3

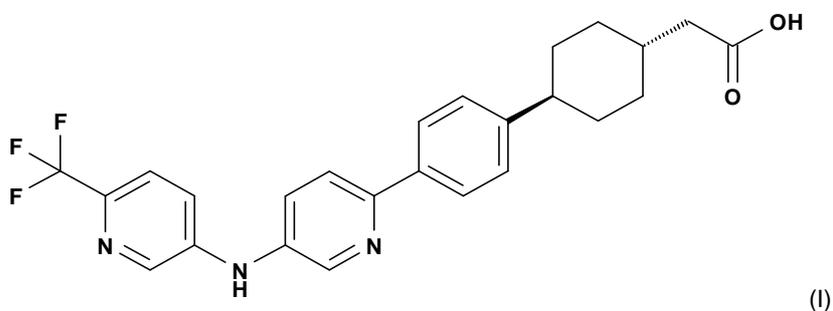
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

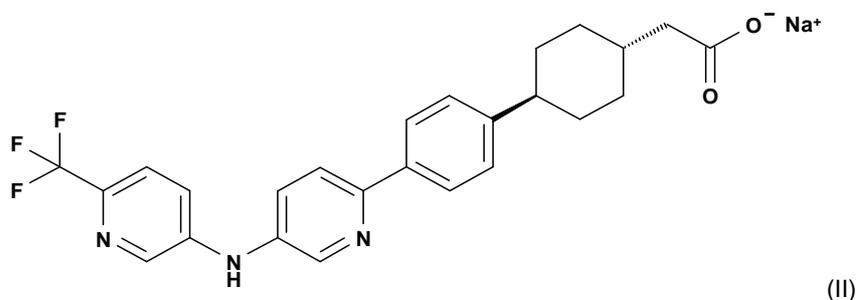
Nuevas formas cristalinas de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

5 La presente invención se refiere a la novedosa forma cristalina C de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético y a composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma sólida, y a procesos para la elaboración de esta forma novedosa. La invención se refiere además al uso de la forma cristalina novedosa y de las composiciones de la misma, sola o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, en el tratamiento de diferentes afecciones, en particular, en el tratamiento de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, tal como trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neoplásicas y afecciones dermatológicas.

15 El documento WO 2007/126957 describe un género de compuestos que se divulgan como inhibidores de DGAT1 y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de una afección o de un trastorno, tales como afecciones inflamatorias, tales como obesidad, diabetes y trastornos metabólicos relacionados. El Ejemplo 5-1 de dicho documento divulga el compuesto de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, que tiene la fórmula estructural (I):



y su sal sódica (II):



20 El procedimiento descrito en el mismo para la síntesis del compuesto de la fórmula (II) produce una forma cristalina que posteriormente se ha denominado como 'Modificación A' o 'Forma A'.

25 La Modificación A es higroscópica, dependiendo el grado de absorción de humedad de la humedad relativa ambiental. Debido a que la humedad ambiental tiene un impacto sobre el contenido de humedad final de las muestras, hay una variabilidad de lote a lote en el contenido de humedad. La sensibilidad del contenido de humedad a la humedad ambiental también puede conducir a variabilidad en el contenido de humedad entre los lotes producidos en diferentes sitios y/o en diferentes tiempos del año. Esto a su vez da como resultado variabilidad en el contenido de ingrediente farmacéutico activo (API) de lote a lote. Además de presentar problemas de control de calidad, estas variabilidades presentan dificultades en la formulación, puesto que se necesita ensayar los lotes individuales para cuantificar el contenido de ingrediente farmacéutico activo (API). Idealmente, se requiere un producto más consistente que sea más fácil de formular.

30 En un intento por producir un producto más consistente, se ha llevado a cabo una rehidratación controlada de los cristales secos de la Modificación A después de secar la forma cristalina que se obtiene después de seguir el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1. Por consiguiente, el sólido seco normalmente se expone al aire ambiental durante cuando menos 48 horas. En una planta de producción comercial, dicha etapa de rehidratación disminuye la producción significativamente y, por consiguiente, tiene un impacto sobre los costes del proceso y los tiempos de producción adversamente. Se necesita un equipo adicional (por ejemplo, un recipiente que sirva como una fuente de

vapor de agua para la rehidratación controlada), por consiguiente, aumentando así adicionalmente los costes del procesamiento.

Además de los requisitos especiales para la elaboración, la naturaleza higroscópica del material también requiere que se tome un cuidado extra cuando se analicen las formulaciones farmacéuticas para la liberación de la sustancia de fármaco.

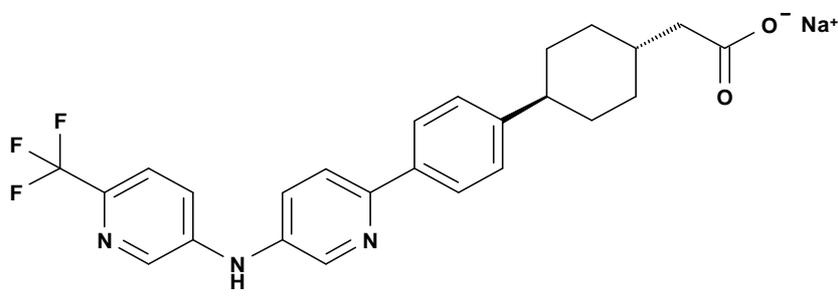
Por consiguiente, es importante proporcionar el compuesto de la fórmula (II) en una forma física que se pueda preparar y purificar de una manera confiable a una gran escala. Esta forma física idealmente debe ser estable y no debe degradarse en el almacenamiento. La forma física seleccionada también debe ser estable mientras se esté elaborando la sustancia de fármaco como una formulación que sea adecuada para la vía de administración pretendida seleccionada. En este aspecto, puede ser necesario considerar las propiedades físicas de la forma física que conduzcan a mejorar las propiedades de manejo del polvo o una densidad a granel más alta. En particular, la no higroscopicidad es particularmente importante con el objeto de obtener buenas características de flujo.

Las propiedades del producto final también deben ser predecibles y confiablemente reproducibles. Por ejemplo, el material que se obtiene de una manera inconsistente, por ejemplo, en donde el contenido de agua difiere de lote a lote, se debe monitorear cuidadosamente. Esto conduce a complicaciones adicionales en el manejo, la elaboración, el análisis, y la formulación de la sustancia de fármaco.

Mientras que una forma cristalina puede exhibir propiedades que se consideran adecuadas, otra forma también puede tener propiedades que, con las medidas correctas aplicadas, puede conducir a su desarrollo de éxito hasta obtener un fármaco. La decisión sobre si un compuesto es adecuado para su comercialización, por consiguiente, depende de encontrar una forma cristalina del compuesto que tenga el equilibrio correcto de las características deseables.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



en la forma de Modificación C caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos los siguientes valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) con picos a 5,9 y 17,0.

La forma cristalina puede caracterizarse por patrón de difracción de rayos X como se expone en su correspondiente figura.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender cuando menos el 90 % en peso de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (II), basándose en el peso del compuesto de la fórmula (II) en la composición. En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende un agente terapéutico adicional.

En un aspecto adicional, se proporciona una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1. También se proporciona, como un aspecto de la invención, el uso de dicha forma cristalina o de dicha composición farmacéutica, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, como se define en la presente.

En un aspecto adicional, se describe un método para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina, o una cantidad terapéuticamente efectiva de la

composición farmacéutica descrita en la presente.

Además, se proporciona un proceso para la elaboración de las formas cristalinas reivindicadas, preferentemente la Modificación C.

Otros aspectos y realizaciones de la divulgación se exponen en la siguiente descripción y en las reivindicaciones.

5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el perfil de absorción de la Modificación A.

Las Figuras 2.1 a 2.3 muestran los patrones de difracción de rayos X de polvo de la Modificación A, C y L, respectivamente.

10 La Figura 3 muestra los datos de los análisis termogravimétricos al vacío (VTGA) de la Modificación A en un experimento de secado: el secado de la Modificación A (5 KPa, 50 °C), y la consiguiente reexposición a condiciones ambientales. El trazo en negro ilustra la masa de una muestra de la Modificación A.

La Figura 4 muestra los datos de los análisis termogravimétricos al vacío (VTGA) de la Modificación C en un experimento de secado: el secado de la Modificación C (2 KPa, 50 °C), y la consiguiente reexposición a condiciones ambientales. El trazo en negro muestra la masa de una muestra de la Modificación C.

15 La Figura 5 muestra la diferencia en higroscopicidad entre la Modificación A y la Modificación C, como se mide mediante una microbalanza de humedad. La Modificación A absorbe mucha más humedad, comparándose con la Modificación C con un incremento en la humedad.

La Figura 6 muestra las formas del cristal de la Modificación A y de la Modificación C. La Modificación C tiene cristales más pequeños que la Modificación A.

20 DESCRIPCIÓN

A continuación se desglosan las definiciones de diversos términos que se utilizan en la presente.

Una forma cristalina particular del compuesto de la fórmula (II) puede denominarse como "forma cristalina X", "forma del cristal X", forma polimorfa X", "Modificación X" o "H_x", en donde 'X' es la letra que se asigna a esa forma cristalina particular.

25 El término "forma cristalina", como se usa en la presente, incluye la referencia a las formas cristalinas anhidras, las formas parcialmente cristalinas, la mezcla de formas cristalinas, las formas cristalinas de hidrato y las formas cristalinas de solvato.

30 El término "hidrato", como se usa en la presente, se refiere a una forma cristalina que contiene una o más moléculas de agua en una disposición periódica tridimensional. Puede incluir hidratos no estequiométricos o hidratos estequiométricos, tales como hemihidratos, monohidratos, dihidratos y trihidratos.

El término "solvato", como se usa en la presente, se refiere a una forma cristalina que contiene uno o más moléculas de disolventes distintas de agua en una disposición periódica tridimensional.

35 La expresión "compuesto de la invención" se refiere a una forma sólida del compuesto de la fórmula (II), preferentemente las Modificaciones como se describen en los Ejemplos. Incluye las formas cristalinas anhidras, las formas parcialmente cristalinas, la mezcla de formas cristalinas, las formas cristalinas de hidrato y las formas cristalinas de solvato.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos o de los animales sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acordes con una relación razonable de beneficio/riesgo.

45 La presente invención incluye todas las formas cristalinas y farmacéuticamente aceptables isotópicamente marcadas del compuesto de la fórmula (II). En una forma isotópicamente marcada, uno o más átomos son reemplazados por un átomo o átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que predomine en la naturaleza. Los isótopos adecuados incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H; de carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C; de nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N;

de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O . Determinados compuestos isotópicamente marcados, tales como los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin, en vista de su facilidad de incorporación y sus fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo, o requerimientos de dosificación reducida, y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar generalmente mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado, en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento que son conocidos por los expertos en la materia pertinente, e incluyen, en particular, el tratamiento preventivo, curativo, del retraso del progreso y paliativo.

Propiedades físicas en estado sólido

Diferentes formas cristalinas o amorfas pueden exhibir diferentes propiedades físicas en estado sólido, tales como higroscopicidad, comportamiento al compactarse, estabilidad durante el almacenamiento y fluidez del sólido molido. Estas propiedades afectan a su vez a la idoneidad de una forma en estado sólido particular como un producto farmacéutico activo para su producción comercial. Por ejemplo, la fluidez afecta a la facilidad con la que se maneja el material durante el procesamiento para obtener un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto de polvo no fluyen pasándose unas a otras fácilmente, un especialista en formulación debe tomar en cuenta ese hecho cuando desarrolle una formulación de comprimido o cápsula, que puede necesitar del uso de emolientes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

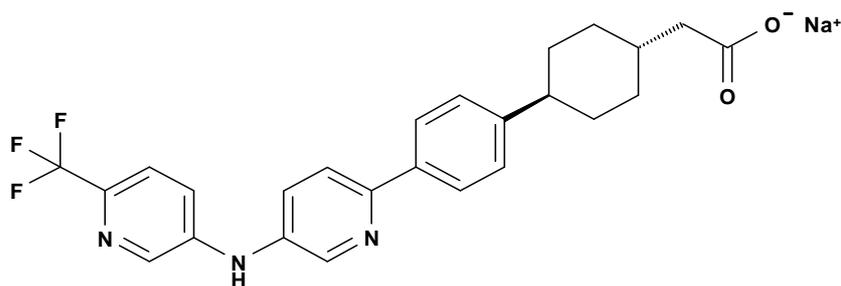
Diferentes formas de cristal o formas amorfas del mismo fármaco también pueden tener diferencias sustanciales en dichas propiedades farmacéuticamente importantes, tales como las velocidades de disolución y la biodisponibilidad. Las velocidades de disolución no son solamente una consideración en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos, estos también pueden tener consecuencias terapéuticas. Por ejemplo, la velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido estomacal de un paciente, puede tener consecuencias terapéuticas debido a que impone un límite superior a la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede llegar al torrente sanguíneo del paciente.

Estas características físicas prácticas están influenciadas por la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, la cual define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica también puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente de el del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de exploración diferencial (DSC), y se puede usar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular también puede dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables mediante cristalografía de un solo cristal o de rayos X de polvo, espectrometría de RMN ^{13}C y RMN ^{19}F en estado sólido y espectrometría infrarroja. Los métodos usados para caracterizar la forma del cristal también incluyen espectroscopia infrarroja y determinación del punto de fusión.

FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO DE LA FÓRMULA (II)

La presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la fórmula (II), en la forma de la Modificación C caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos los siguientes valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) con picos a 5,9 y 17,0.

Cada modificación se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X con picos como se ilustran esencialmente en las Figuras. Por consiguiente, se proporciona una forma cristalina seleccionada a partir de las diversas modificaciones detalladas en la presente, caracterizada porque dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura correspondiente. Por ejemplo, se proporciona una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

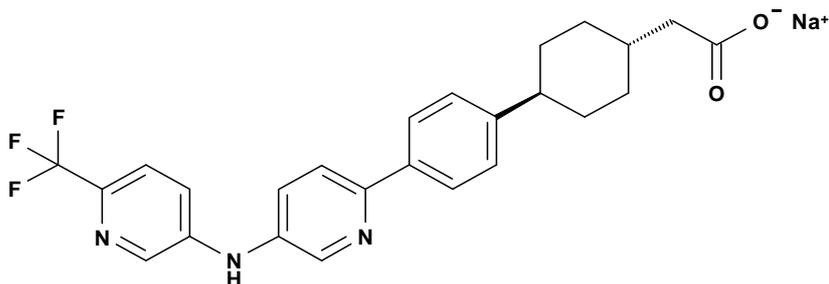


en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 2.2.

5 Como alternativa, cada modificación se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos característicos como se exponen en su Tabla correspondiente. En las realizaciones adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe en la presente, en donde la variación del ángulo es de $\pm 0,3^\circ$ 2-theta, o $\pm 0,2^\circ$ 2-theta, o $\pm 0,15^\circ$ 2-theta.

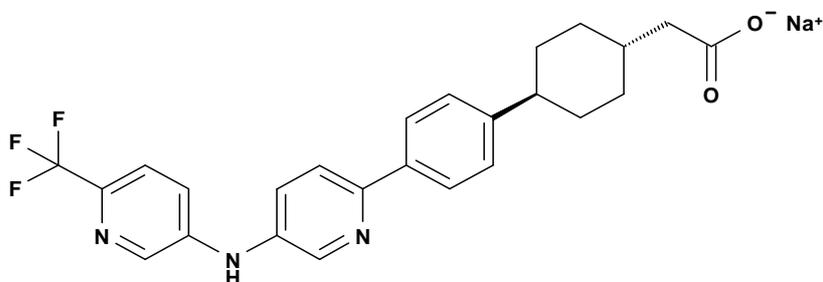
10 En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe en los Ejemplos, en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en siete valores de 2θ como se exponen en cada Ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Por ejemplo, se proporciona una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



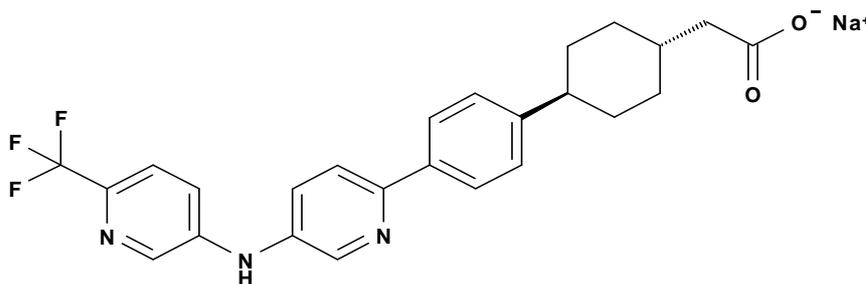
15 en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22°C .

20 Por ejemplo, se proporciona una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



en la forma de la Modificación C, caracterizada además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22°C .

25 En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



en la forma de la Modificación C, caracterizada porque dicha forma tiene al menos una de las siguientes características:

- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C;
- (b) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C;
- 10 (c) un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido que comprende picos a -67,6 y -66,0 ($\pm 0,2$) ppm;
- (d) un punto de fusión con una aparición a 246,0 °C ($\pm 2,4$) y un máximo a 250,1 °C ($\pm 2,5$);
- (e) un termograma de calorimetría de exploración diferencial con una endoterma a 126 °C ($\pm 2,5$).

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona la forma cristalina de la Modificación C como se describe en la presente, que permanece seca a 25 °C y a una humedad relativa que varía del 0 % al 70 %, preferentemente que permanece seca a 25 °C y a una humedad relativa que varía del 0 % al 80 %.

20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona la forma cristalina que consiste esencialmente en cada Modificación, o en una forma sustancialmente pura de cada Modificación, especialmente de la Modificación C. Como se usa en la presente, "que consiste esencialmente en cada Modificación" o "sustancialmente pura", cuando se usan con referencia a una forma cristalina, significa un compuesto que tiene una pureza mayor del 90 % en peso, incluyendo mayor del 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 % en peso, y también incluyendo igual a aproximadamente el 100 % en peso del compuesto de la fórmula (II), basándose en el peso del compuesto. El material restante comprende otra/s forma/s del compuesto, y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento que se presenten a partir de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina del compuesto de la fórmula (II) se puede considerar sustancialmente pura por que tiene una pureza mayor del 90 % en peso, como se mide por medios que en este tiempo son conocidos y generalmente aceptados en la técnica, en donde el menos del 10 % en peso restante de material comprende otra/s forma/s del compuesto de la fórmula (II) y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento.

En otras realizaciones, se proporciona una forma cristalina que comprende al menos el 80, 85, 90, 95 % o el 99 % en peso de la Modificación de interés.

30 También se proporciona una forma cristalina que comprende al menos el 95 % o el 99 % en peso de la Modificación de interés.
Por consiguiente, por ejemplo, se proporciona una forma cristalina que comprende al menos el 95 % o el 99 % en peso de la Modificación C.

PREPARACIÓN DE LAS FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO DE LA FÓRMULA (II)

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de la Modificación A para producir la Modificación C.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de las formas cristalinas descritas en la presente, para producir otra forma cristalina. La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de la Modificación C, en donde un compuesto de la fórmula (II), por ejemplo, en la forma de la Modificación A, se dispersa o se suspende en un sistema de disolventes; la suspensión resultante se filtra, y se seca el residuo obtenido después de la filtración.

Como alternativa, el sistema de disolventes puede ser un sistema de un solo disolvente, en donde el disolvente incluye THF, preferentemente THF anhidro, acetona, butanol, etanol y acetato de etilo.

5 El sistema de disolvente orgánico también puede ser un sistema de disolvente binario. Preferentemente, el sistema de disolvente binario es una combinación de un disolvente fuerte (es decir, un disolvente en donde la sustancia de fármaco tenga una alta solubilidad, por ejemplo, >20 mg/ml, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), metanol o etanol; y un disolvente débil (es decir, un disolvente en donde la sustancia de fármaco sea significativamente menos soluble, por ejemplo, <1 mg/ml, tal como acetonitrilo, t-butil acetato, acetato de etilo, tolueno, i-propil acetato. Preferentemente, la proporción del disolvente fuerte al disolvente débil es de 1:4 a 1:1, más preferentemente de 1:1.

10 El sistema de disolvente binario puede ser un sistema de disolvente binario acuoso, en donde el contenido de agua sea menor del 8 % en peso, preferentemente del 3 al 6 % en peso, de la masa del material de partida seco.

El contenido de agua del disolvente es crítico para obtener una buena conversión; cuando el contenido de agua del disolvente excede el 8 % en peso de la masa del compuesto de la fórmula (II), no se presenta conversión alguna hasta la Modificación C. Por consiguiente, el contenido de agua es preferentemente no mayor del 8 % en peso, más preferentemente, del 3 al 6 % en peso de la masa del material de partida seco.

15 El proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas más altas, por ejemplo, a 45 °C.

En una realización de la invención, se dispersan las partículas de la Modificación A en tetrahidrofurano a 45 °C para preparar la Modificación C.

En una realización adicional de la invención, se dispersan las partículas de la Modificación A en acetonitrilo/agua (8 % en peso) a temperatura ambiente, para preparar la Modificación C.

20 La Modificación C también se puede obtener usando un proceso en donde se usa una cristalización a partir de una solución transparente para preparar la Modificación C. Esto tiene la gran ventaja de que cumpliría con los requisitos impuestos por algunas autoridades reguladoras de fármacos, por ejemplo, los requisitos de las Good Manufacturing Practices (GMP) de la Food Drug Agency, en que se lleva a cabo una filtración aclaradora a partir de una solución transparente en etapa de producción propia de la sustancia de fármaco, con el objeto de retirar cualquier partícula insoluble. Además, el proceso de recristalización no requiere de adición alguna de agua, y utiliza el agua presente en el material de partida, por ejemplo, la Modificación A (del 8 al 10 % en peso), haciéndolo inherentemente robusto.

La presente invención, por consiguiente, también proporciona un proceso para la preparación de la Modificación C, usando un método de recristalización que comprende las etapas de

30 (a) disolver el compuesto de la fórmula (II) en un sistema de disolventes, en donde dicho sistema de disolventes es sulfóxido de dimetilo (DMSO) o una mezcla de tetrahidrofurano y etanol;

(b) añadir (i) un disolvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter; o (ii) una mezcla de agua y un disolvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter, en donde el contenido de agua es del 0,25 al 3 % por volumen/volumen; o (iii) un antidisolvente, tal como heptano;

(c) filtrar la mezcla obtenida al final de la etapa (b);

35 (d) opcionalmente secar los cristales.

Si se desea, se pueden añadir partículas de siembra de la Modificación C para ayudar al proceso de cristalización.

40 La solubilidad de la Modificación A es relativamente baja en los disolventes de proceso comunes. Para alcanzar una producción aceptable, por consiguiente, es importante utilizar un sistema de disolvente que pueda disolver grandes cantidades de sólidos de la Modificación A. El sistema de disolvente, por consiguiente, puede ser un solo disolvente orgánico (por ejemplo, DMSO o metanol), o una mezcla de dos disolventes orgánicos.

En una realización, el disolvente orgánico es una mezcla de dos disolventes orgánicos, más preferentemente de tetrahidrofurano y etanol. Las proporciones de los dos disolventes orgánicos pueden variar, pero es preferentemente uno el que da una producción y rendimiento superior del proceso, por ejemplo, una proporción de 1:1 por volumen/volumen).

45 Por tanto, en una realización preferida, se usa una proporción volumétrica igual de THF/etanol, preferentemente a temperatura ambiente.

El método se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o más alta. Se prefiere una temperatura más alta, preferentemente de entre 40 °C y 50 °C, más preferentemente de entre 45 °C y 50 °C, puesto que el nivel de impurezas en los cristales obtenidos es considerablemente más bajo cuando la sustancia de fármaco se cristaliza a partir de temperaturas más altas.

- 5 También se puede usar un antidisolvente, tal como t-butil metil éter, acetonitrilo y heptanos en este proceso. Se prefieren los heptanos puesto que estos dan un perfil más limpio para los sólidos resultantes.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

10 Los compuestos de la invención normalmente se administrarán oralmente, intravenosamente, subcutáneamente, bucalmente, rectalmente, dérmicamente, nasalmente, traquealmente, bronquialmente, por cualquier vía parenteral, como una aspersión oral o nasal, o por medio de inhalación. Los modos de administración parenteral incluyen inyecciones e infusiones intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intraesternales, subcutáneas e intraarticulares. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención, y los métodos para su preparación, se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19^a Edición, (Mack Publishing Company, 1995).

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. De manera conveniente, los compuestos de la invención, pueden ser oralmente activos, y pueden tener una rápida aparición de actividad y una baja toxicidad. La administración oral puede implicar tragar, de tal manera que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual, mediante la que el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente a partir de la boca.

20 Los ejemplos de las formulaciones adecuadas para la administración oral son las formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), masticables, multi- y nano-partículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, aspersiones, y formulaciones líquidas.

25 Los ejemplos de las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas se pueden emplear como rellenos en las cápsulas blandas o duras, y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

30 Las composiciones inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan de manera conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0,1 al 75 %, preferentemente de aproximadamente el 1 al 50 %, del ingrediente activo.

40 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un apósito que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

45 Los compuestos se pueden administrar solos o como composiciones en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. La presente invención, por consiguiente, proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, solo o en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen:

- a) un diluyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 50 b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol;
- c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona;

d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) un absorbente, un colorante, un saborizante y/o un edulcorante.

5 Los ejemplos adicionales de los excipientes útiles se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª Edición, editado por A.HOURS. Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Lavandoton DC, ISBN: 0-917330-96-X, o en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ª Edición), editado por Raymond C Rowe – Editor: Science and Practice, que se incorporan a la presente como referencia.

10 Dependiendo del trastorno y del paciente que se vaya a tratar y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en diferentes dosis. En general, el intervalo de dosis diaria del compuesto de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg en peso corporal de un sujeto en dosis individuales o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

15 En el caso en donde se emplea una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado del compuesto de la invención es, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg en peso corporal de un sujeto en la composición al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2.000 mg al día. Para su administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos que contienen de 0,01 mg a 2.000 mg, por ejemplo, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80 mg.

20 En una realización, el compuesto de la invención se usa en una dosis de 5 a 40 mg, de 10 a 40 mg, o de 20 a 40 mg. En otra realización, el inhibidor del DGAT1 se usa en una dosis de 5, 10, 15, 20, 25, 30 o 40 mg. En una realización preferida, el inhibidor del DGAT1 se usa en una dosis de 5, 10, o 20 mg, basándose en la cantidad del compuesto de la fórmula (I).

25 Se debe entender que las dosis citadas en la presente se refieren al propio inhibidor del DGAT1. Cuando se use una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor del DGAT1, se necesitará ajustar las dosis usadas de conformidad con lo anterior.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, preferentemente un comprimido o una cápsula de gelatina, como se describe en la presente, que comprende un segundo ingrediente activo (es decir, componente de combinación) como se describe más adelante en la sección de 'Terapia de Combinación'.

30 De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente, para su uso como un medicamento. También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno o de una afección asociada con la actividad del DGAT1. También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una afección asociada con la actividad del DGAT1.

35 También se proporciona un método para prevenir o tratar un trastorno o una afección asociada con la actividad del DGAT1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

USO

40 Como se describe anteriormente en la presente, los compuestos de la presente adaptación, pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno o de una afección mediada por la actividad del DGAT1 en animales, particularmente en seres humanos.

Por consiguiente, la presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención a un sujeto que necesite del mismo.

45 Por consiguiente, la presente adaptación proporciona el uso de un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más adelante), para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, particularmente en seres humanos. También se proporciona un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más adelante), para su uso en el tratamiento o en la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, particularmente en seres humanos.

50

Las afecciones o los trastornos asociados con la actividad del DGAT1 se seleccionan entre el grupo que consiste en trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neoplásicas y afecciones dermatológicas; en particular, estas incluyen trastornos metabólicos, tales como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, y enfermedad de hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, embolia, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer esofágico y cáncer pancreático), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, y cáncer de ovario; afecciones dermatológicas, tales como acné vulgaris. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para uso de un compuesto o una composición de la invención como un anorético.

Más preferentemente, la afección o el trastorno asociado con la actividad del DGAT1 es tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo 2 y obesidad, quilomicronemia, o síndrome de quilomicronemia familiar.

TERAPIAS DE COMBINACIÓN

El tratamiento o la prevención del trastorno o de la afección relacionada con el DGAT1 desglosados anteriormente consisten en administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en esta invención. El tratamiento también puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, y al menos un agente terapéutico adicional. La combinación también se puede administrar de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, por separado o en una combinación fija (por ejemplo, en la misma composición farmacéutica).

En particular, una composición o un producto de la invención puede comprender además un agente terapéutico seleccionado entre:

a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa cinasa-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagón-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), tales como vildagliptina;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos de FXR (receptor de farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; resinas de enlace del ácido biliar de ácido nicotínico, tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de colesterol-éster-transfer-proteína), y aspirina;

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato, sibutramina, y antagonistas del Receptor de Canabinoides 1 (CB1) por ejemplo, rimonabant; y

d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos de asa, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular, valsartán; inhibidores de renina, tales como ditekireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa.

5 e) agonistas de los receptores del activador del proliferador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente desglosados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 03/043985, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, o los compuestos específicamente desglosados en la reivindicación 19, y especialmente el ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

10 En cada caso, en particular, en las reivindicaciones de los compuestos y en los productos finales de los ejemplos funcionales, la materia objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud por referencia a dichas publicaciones y solicitudes de patente.

15 La proporción en peso del compuesto de la presente invención al/a los ingrediente/s activo/s adicional/es se puede variar, y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En términos generales, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por consiguiente, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención al otro agente estará en términos generales en el intervalo de aproximadamente 1,000:1 a aproximadamente 1:1,000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las dosificaciones diarias descritas en la presente se administran convenientemente una vez (administración una vez al día) o en dosificaciones divididas (por ejemplo, divididas para una administración dos veces al día).

20 La presente invención también se refiere al uso de una combinación como se describe anteriormente en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, particularmente en seres humanos. También se proporciona una combinación como se describe anteriormente en la presente, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, particularmente en seres humanos.

25 La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una afección o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, método que comprende administrar diariamente a un sujeto que necesite del mismo una combinación como se describe anteriormente en la presente.

30 De la misma manera, la presente divulgación proporciona un método como se define anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo, de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, siendo dicha segunda sustancia de fármaco un antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión, por ejemplo, como se indica anteriormente.

Ejemplos

Se usan siguientes abreviaturas en la presente.

L	Litro
LOD	Pérdida en el secado
ml	mililitro
h.r. o HR	Humedad relativa
TG/DTA	Análisis termogravimétrico/térmico diferencial
THF	Tetrahidrofurano
VTGA	Análisis termogravimétricos al vacío

35

Otras abreviaturas usadas son las convencionales en esta materia.

Metodología, instrumentos y estándares usados

(i) Difracción de rayos X de polvo (PXRD)

El patrón de difracción de rayos X de polvo se determinó usando un difractómetro Instrument Bruker D8 Discovery.

40 El patrón de difracción de rayos X se registró entre 2 ° y 35 ° (2 theta) con radiación de Cu K (45 kV, 40 mA). Las mediciones se llevaron a cabo a aproximadamente 45 kV y 40 mA en las siguientes condiciones:

Velocidad de exploración:	0,5 ° (2 theta)/min
Incremento de la picadora:	0,02 °
Ranuras (de izquierda a derecha):	2, 3, 0,3, 0,2 mm

Difracción de rayos X de polvo (PXRD)
Instrument Bruker D8 Discovery
Irradiación: CuK (40 kV, 40 mA)
CuK ₁ = 1,540598 Å
Rango de exploración: 3 °-40 ° (valor 2 theta)
Tipo de exploración: exploración 2Theta/exploración del detector (detector HI-STAR)
Tiempo de la etapa: 180 segundos
Tamaño de la etapa: 0,02 grados
Temperatura: de 20 °C a 25 °C
Los perfiles de PXRD para las respectivas formas sólidas se muestran en las figuras.

- 5 Los picos característicos se desglosan en la presente en las Tablas más adelante, y se describen en las Figuras. Los picos desglosados en la presente se dan en grados dos theta (± 0,1 grado).

Como apreciará el experto en la materia, las intensidades relativas de los diversos picos dentro de las Tablas que se dan más adelante pueden variar debido a varios factores, tales como, por ejemplo, los efectos de la orientación de los cristales en el haz de rayos X, la pureza del material que se esté analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar por las variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definen en las Tablas dadas. El experto en la materia también apreciará que las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Dichos patrones de (PXRD) alternativos generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas son, no obstante, representaciones del mismo material.

(ii) Termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Se condujo la calorimetría de exploración diferencial para cada forma cristalina usando un TA Instruments™ modelo Q1000. Para cada análisis, la celda/cámara de muestra de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) se purgó con 100 ml/min de gas nitrógeno de ultra alta pureza. El instrumento se calibró con indio de alta pureza. La velocidad de calentamiento fue de 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura de entre 25 °C y 300 °C. El flujo de calor, que se normalizó mediante el peso de la muestra, se graficó contra la temperatura de la muestra medida. Los datos se indicaron en unidades de vatios/gramo ("W/g"). La gráfica se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. El pico de la fusión endotérmica (punto de fusión) se evaluó para determinar la temperatura de aparición extrapolada.

Método de TG/DTA	
Instrumento	Seiko TG/DTA
Intervalo de temperatura	ta – 295 °C
Velocidad de exploración	10 °/minuto
Flujo de nitrógeno	100 ml/min

25 Como se usan en la presente, las expresiones "a una concentración de una modificación dada en un disolvente dado (X), se le añade otro disolvente (Y)" significa que la solución obtenida después de la modificación dada, se disuelve en el primer disolvente (X) a una alta concentración (>75 mg/ml), y se añade este último disolvente (Y) para iniciar la cristalización.

30 **(iii) RMN ¹⁹F en estado sólido**

La RMN ¹⁹F en estado sólido se ejecutó en un espectrómetro de RMN Bruker de 500 MHz con los siguientes parámetros:

sonda "MAS" HFX de 4 mm;

la frecuencia de ^{19}F es de 470,55 MHz;

RMN ^{19}F desacoplada de ^1H de alta potencia (secuencia "espinal64" para sólidos rígidos);

velocidad de rotación de ángulo mágico: 10 KHz; rotor MAS de 4 mm;

número de exploraciones 4.

- 5 La referencia usada es triclorofluorometano (CCl_3F). La señal de flúor es de 0,0 ppm. Los picos desglosados para los espectros de RMN ^{19}F en estado sólido se dan en ppm ($\pm 0,2$ ppm).

Ejemplo de Referencia 1 de la Modificación A (también denominada como Forma A)

La Modificación A se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1 del documento WO 2007/126957.

10 **Procedimiento alternativo para la preparación de la Modificación A (también denominada como Forma A)**

De manera alternativa, la Modificación A se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 15 Un matraz de 2 l se carga con 42,83 g de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica (como se obtiene en el Ejemplo 5-1 del documento WO 2007/126957), 1.246 ml de acetato de etilo, y 38,5 ml de agua. La suspensión se calienta a 40 °C, y se agita a 40 ± 2 °C durante 8 horas. La suspensión se filtra y la torta se lava con 300 ml de acetato de etilo. La torta se recoge y se seca a 50 °C al vacío durante 16 horas hasta una LOD < 0,5 %. Después de retirar la secadora al vacío, el polvo se expone a condiciones ambientales durante varias horas para permitir la hidratación. Se obtienen 40,53 g de la Modificación A como un sólido higroscópico grisáceo a blanco.

- 20 Cuando se caracteriza mediante difracción de rayos X de polvo, la Modificación A da el patrón mostrado en la Figura 2.1. Los picos característicos ($\pm 0,1$ grado) se dan en la siguiente Tabla.

Tabla: patrón de difracción de rayos X para la sal sódica de la forma cristalina A (Modificación A)

No.	Ángulo 2 θ (grados) (+ 0,1 grado)	Intensidad relativa (%)
1	5,1	57,7
2	7,7	32,7
3	10,2	7,1
4	12,8	4,8
5	15,4	12,3
6	16,2	5,8
7	16,7	6,1
8	17,2	13,9
9	17,8	15,5
10	18,6	7,5
11	20,5	7,5
12	22,4	7,4
13	22,8	3,6
14	23,7	3,1
15	24,5	11,0
16	25,7	8,1

No.	Ángulo 2θ (grados) (+ 0,1 grado)	Intensidad relativa (%)
17	26,8	7,7
18	28,9	7,1
19	30,1	3,3
20	31,2	5,2

Los cambios de difracción de rayos X con el nivel de hidratación con la Modificación A. El patrón de rayos X anterior se obtiene en condiciones ambientales, es decir, a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C, y en una humedad relativa de entre el 40 % y el 65 %.

- 5 Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A se muestran a continuación. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia son indicativos de estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

Forma	Aparición/ °C ± 2,4	Máximo °C ± 2,5	Área (ΔH) mJ/mg
A	259,4 °C	264,0 °C	19,3

- 10 Los datos desglosados más adelante muestran la pérdida de agua total (LOD mediante termogravimetría (TG)) y las transiciones térmicas (señales de DTA) muestran la temperatura a la que se pierde el agua. La Modificación A muestra dos endotermas de 41 °C a 67 °C que son indicativas de esta forma cristalina.

Tabla: pérdida de agua como una función de temperatura como se mide mediante TG/DTA

Forma	Pérdida en el secado (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
A	9,1	41 °C, 67 °C

Propiedades de la Modificación A

- 15 La Modificación A se obtiene como un hidrato cristalino que puede contener del 0 % al 17 % de humedad. Las isotermias de absorción-desorción de la forma A se grafican en la Figura 1. Cada máximo define una forma de cristal separada definida por patrones de difracción de rayos X de polvo distintivamente diferentes. El máximo en un cambio de peso de aproximadamente el 12 % (forma A) muestra el intervalo de humedad relativa para el que es estable la modificación A. La forma A es estable sobre un intervalo de humedad que varía del 30 % al 60 % de humedad relativa, de tal manera que esta forma existiría en la mayoría de las condiciones ambientales.
- 20 Normalmente, se encuentra que contiene un nivel de agua de aproximadamente el 8 % al 12 %.

- 25 La Modificación A es muy higroscópica. El grado de absorción de humedad depende de la humedad relativa ambiental, presentándose más absorción a una humedad relativa ambiental más alta (Figura 1-línea sólida). La Figura 1 (línea punteada) también muestra que la pérdida de masa debida a la desorción de agua después de la rehidratación también puede presentarse como disminuciones de la humedad relativa.

Estabilidad física

La Modificación A se convierte en otra forma en las muestras que no se han refrigerado. La Modificación A muestra un cambio del patrón de difracción de polvo reversible a corto plazo y un cambio irreversible a largo plazo.

- 30 La Modificación M se produce mediante la deshidratación completa de la Modificación A. La Figura 1 muestra que la Modificación M solamente es estable por debajo del 10 % de humedad relativa. La forma H es estable solamente entre el 10 % y el 30 % de humedad relativa, y la forma G es estable en el intervalo de humedad relativa del 60 % al 90 %.

Análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) de la Modificación A

- 35 El sólido húmedo obtenido mediante filtración de la suspensión de cristalización se coloca en una taza colocada en una celda (es decir, una pequeña cámara), y se suspende de una microbalanza; se aplica vacío a la celda, y la

cámara se calienta posteriormente. La masa de la muestra se monitorea y se registra continuamente, indicando cuándo se completa el secado de la muestra, y si se presenta una absorción de humedad cuando se abre la celda a la atmósfera ambiental. La Figura 3 muestra el secado de la Modificación A en un experimento de VTGA. Después de aplicar vacío (que da 5 KPa de presión absoluta), y de calentar la muestra en la cámara hasta 50 °C, la masa de la muestra disminuye hasta un valor continuo después de aproximadamente 18 horas, indicando que el secado está completo; después de abrir la celda (presión = 100 KPa, la temperatura desciende hasta el valor ambiental), la masa de la muestra aumenta continuamente debido a la absorción de humedad, alcanzando finalmente un máximo en aproximadamente 90 horas (siendo la ganancia de masa total en ese punto del 10,4 %). Esto muestra que la Modificación A es altamente higroscópica. Esto también muestra que el proceso para la elaboración de la Modificación A es más dependiente de la humedad ambiental que, digamos, para la Modificación C (véase más adelante).

Los datos del VTGA también muestran que la Modificación A tarda varias horas en secarse y se debe rehidratar para generar la modificación diana. La etapa de rehidratación puede tardar varios días a una escala de producción. Por el contrario, el secado de la Modificación C (véase más adelante) tarda el 10 % del tiempo que se necesita para la Modificación A, y no es necesaria la rehidratación.

Ejemplo 2: Modificación C (hidrato) (también denominada como Forma C)

La Modificación A se disuelve en una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:1) para dar una solución transparente. El equilibrado después de varias horas da un precipitado. La filtración da la Modificación C.

Cuando se caracteriza mediante difracción de rayos X de polvo, la Modificación B da el patrón mostrado en la Figura 2.2. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla. Los principales picos característicos están a 5,9 y 17,0 grados dos theta ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

Tabla: lista de los picos de difracción de rayos X de polvo (PXR) característicos de la Modificación C

No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad
1	5,2	24	18	21,4	20
2	5,9	66	19	22,2	26
3	7,4	20	20	22,5	46
4	8,0	17	21	22,9	26
5	9,5	26	22	23,6	47
6	10,7	28	23	24,6	27
7	11,8	23	24	24,9	26
8	13,2	21	25	26,4	34
9	14,3	22	26	26,8	40
10	15,0	20	27	27,6	27
11	16,0	23	28	28,4	56
12	17,0	100	29	28,6	28
13	18,3	31	30	29,4	23
14	19,1	47	31	30,0	37
15	19,6	66	32	30,9	21
16	20,7	23	33	32,6	21
17	21,1	27	34	33,4	20

La Modificación C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) seleccionados entre el grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 5.2, 7.7, 13.0, 20.9, 24.2, 26.2 y 28.8, a una temperatura

de aproximadamente 22 °C.

La Modificación C se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados entre el grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

- 5 La Modificación C se caracteriza por un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido que comprende picos a -67,6 y -66,0 ($\pm 0,2$) ppm. El pico principal en el espectro de RMN ^{19}F en estado sólido está a -67,6 ($\pm 0,2$) ppm.

Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación C se muestran a continuación. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia son indicativos de una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

Forma	Aparición/ °C $\pm 2,4$	Máximo °C $\pm 2,5$	Área (ΔH) mJ/mg
C	246,0 °C	250,1 °C	13,1

10

La Modificación A muestra dos endotermas de 41 °C a 67 ° que son indicativas de esta forma cristalina. Por otro lado, la transición de pérdida de agua de la Modificación C solo se presenta a 126 °C, que indica que el agua está más fuertemente unida que da a esta modificación una ventaja de ser un hidrato más estable.

Tabla: pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante TG/DTA

Forma	Pérdida en el secado (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
A	9,1	41 °C, 67 °C
C	2,8	126 °C

15

Propiedades de la Modificación C

Estabilidad física

20 La Modificación C también es adecuada para su desarrollo debido a su buena estabilidad física en condiciones ambientales (no cambia en otra forma en condiciones ambientales). No pierde agua hasta que se calienta a 85 °C, haciéndola muy estable. Después de completarse la deshidratación, también se mantiene en gran parte su patrón de polvo. Solamente se convierte en otra modificación, en una alta humedad relativa (convirtiéndose en la Modificación L a más del 80 % de humedad relativa).

Análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) de la Modificación C

25 El sólido húmedo obtenido mediante la filtración de la suspensión de cristalización se coloca en una taza colocada en una celda (es decir, una pequeña cámara), y se suspende de una microbalanza; se aplica vacío a la celda, y posteriormente la cámara se calienta. La masa de la muestra se monitorea y se registra continuamente, indicando cuándo se completa el secado de la muestra, y si se presenta una absorción de humedad cuando se abre la celda a la atmósfera ambiental. La Figura 4 muestra el secado de la Modificación C en un experimento de VTGA. Después de aplicar vacío (que da 5 KPa de presión absoluta), y de calentar la muestra en la cámara hasta 50 °C, la masa de la muestra disminuye hasta un valor continuo después de aproximadamente menos de 1 hora, indicando que el secado está completo; después de abrir la celda (presión = 100 KPa, la temperatura desciende hasta el valor ambiental), la masa de la muestra no cambia.

30

A diferencia de la Modificación A, el secado de la Modificación C (véase más adelante) tarda el 10 % menos de tiempo que tarda para la Modificación A y no es necesaria la rehidratación.

35 Análisis de la microbalanza de humedad

Un análisis de la microbalanza de humedad (VTI) de la Modificación C también muestra que no pierde ni gana humedad cuando se expone a 25 °C, a variaciones en la humedad (siguiente Tabla y Figura 5).

Tabla: características de absorción de las Modificaciones C, O, N y A (a 25 °C)

% humedad residual	Absorción de la masa (% de agua absorbida)			
	C	O	N	A
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	0,0	0,0	0,1	3,9
50	0,1	-0,5	0,7	12,0
60	0,2	-0,5	0,9	12,0
70	0,4	-0,5	1,0	17,3
79	0,8	-0,4	3,7	17,5
90	12,0	4,3	18,2	17,4
95	15,6	13,3	19,1	17,1

La Figura 5, que muestra la absorción de la masa a 25 °C como una función del contenido de humedad ambiental basándose en las mediciones de la microbalanza de humedad, indica que la Modificación A (Forma A) adsorbe cantidades significativas de humedad en humedades relativas tan bajas como del 10 %. Por el contrario, la absorción de humedad de la Forma C es muy pequeña, aumentando solamente de una manera significativa en una humedad relativa >80 %. Por consiguiente, la Modificación C conserva un peso estable del 0 % de humedad relativa al 80 % de humedad relativa, mientras que la Modificación A pierde agua al disminuir la humedad y gana humedad cuando se incrementa la humedad. Con la Modificación C, por consiguiente, se puede eliminar una etapa de rehidratación y la posible variabilidad en el contenido de agua entre los lotes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma cristalina en la forma de la Modificación C, que permanece seca a 25 °C y en una humedad relativa que varía del 0 °C al 80 °C.

Por las razones anteriores, se ha encontrado que la Modificación C es particularmente susceptible al manejo y a la producción de, la formulación en, y el análisis de, la sustancia de fármaco. Es una forma con una buena estabilidad física y se puede elaborar consistentemente.

Ejemplo de Referencia 3: Modificación L (hidrato)

La hidratación de la Modificación C en >90 % de humedad relativa convierte la Modificación C en la Modificación L. El patrón de polvo de la forma de la Modificación L muestra solamente cambios menores con el secado.

Cuando se caracteriza mediante difracción de rayos X de polvo, la Modificación L da el patrón mostrado en la Figura 2.3. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla: lista de los picos de PXRD característicos de la Modificación L

No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad
1	5,1	130,4
2	7,6	42,9
3	10,1	5,8
4	12,5	5,4
5	15,1	25,5
6	15,8	50,3
7	16,7	20,1
8	20,1	9,9

No.	2 θ (+ 0,1 grado)	Intensidad
9	20,9	7,5
10	22,3	14,8
11	24,2	27,1
12	25,2	20,3
13	26,4	17,1

La Modificación L se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm 0,1$ grado) (CuK α $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados entre el grupo que consiste en 5,1, 7,6, 15,1, 15,8, 16,7, 24,2, 25,2, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

- 5 La Modificación L se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores 2 θ ($\pm 0,1$ grado) (CuK α $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados entre el grupo que consiste en 5,1, 7,6, 15,1, 15,8, 16,7, 24,2, 25,2, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación L se caracteriza por un espectro de RMN ¹⁹F en estado sólido que comprende picos a -64,7 ($\pm 0,2$) ppm.

- 10 Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación L se exponen a continuación. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia son indicativos de una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

Forma	Aparición/ °C $\pm 2,4$	Máximo °C $\pm 2,5$	Área (ΔH) mJ/mg
L	241,6 °C	245,1 °C	

- 15 Los datos desglosados a continuación muestran la pérdida de agua total (LOD mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales de DTA) muestran la temperatura a la que se pierde el agua.

Tabla: pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante TG/DTA

Forma	Pérdida en el secado (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
L	14,9 %	65 °C

Ejemplo 4: proceso para la preparación de la Modificación C mediante un método de suspensión

- 20 Se añaden a un vial de vidrio 1.2137 gramos de la Modificación A sólida, 0,089 g de agua destilada y 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita vigorosamente a 20 °C durante 18 horas. La muestra se filtra al vacío y la torta húmeda se seca en una celda de VTGA a aproximadamente 50 °C y 2 KPa durante aproximadamente 5 horas.

- 25 Se consigue una masa estable después del secado, pero no se presenta ningún cambio de masa hasta abrir la celda a las condiciones ambientales, indicando que no se presenta ninguna absorción de humedad (30 %-56 % de humedad relativa) y mostrando claramente que la Forma C no es higroscópica. La muestra que se retira del VTGA puede analizarse mediante difracción de rayos X de polvo, Karl Fisher y cromatografía de gases (GC). El análisis de PXRD mostró que el sólido seco era la Forma C altamente cristalina. El análisis Karl Fisher indicó que el sólido seco contenía el 3,3 % de agua (el contenido teórico de agua para el monohidrato es del 3.6 % en peso). El nivel relativo de acetonitrilo en la muestra seca, basándose en el análisis de GC era de aproximadamente 6,9 ppm, bien por debajo de la especificación relativa de acetonitrilo de 410 ppm para los ingredientes farmacéuticos activos.

- 30 **Ejemplo 5: proceso alternativo para la preparación de la Modificación C mediante un método de suspensión**

Se añaden a un vial de vidrio 1.2137 gramos de la Modificación A sólida, y 15 ml de THF anhidro, al 99,9 %. La mezcla se calienta a 45 °C con agitación vigorosa. Después de formar la suspensión a 45 % durante aproximadamente 19 horas, la muestra se filtra al vacío y la torta húmeda se seca usando el VTGA a aproximadamente 50 °C y 2 KPa durante aproximadamente 5 horas.

No se observó ninguna ganancia de masa cuando el sólido seco se expuso a aire durante aproximadamente 15 horas a 20 °C y con el 43 al 59 % de humedad relativa. El análisis de difracción de rayos X de polvo confirmó que la muestra seca es la Forma C altamente cristalina.

Ejemplo 6: proceso para la preparación de la Modificación C mediante un método de suspensión

- 5 Se cargan 40,2 g del compuesto de la fórmula (II), y 483,22 g de alcohol isopropílico (IPA) en un reactor de 1 l. Se cargan 8,4 ml de agua. La suspensión se agita a 20 °C durante 16 horas, y después se filtra a través de un embudo Büchner. La torta húmeda se lava con IPA y se seca a 50 °C al vacío (2,5 KPa) durante 16 horas para obtener 37,8 g de la forma Hc como un polvo blanco. Rendimiento del 94,7 °C.

Ejemplo 7: proceso para la preparación de la Modificación C mediante un método de recristalización

- 10 Se añaden 2,0 g de la Modificación A, 17 ml de THF y 17 ml de etanol absoluto a un reactor de vidrio encamisado de 100 mililitros equipado con un agitador superior. La mezcla se calienta a aproximadamente 50 °C con agitación vigorosa para obtener una solución transparente. A la solución tibia, se le añaden 3 ml de heptanos. En un vial de vidrio pequeño, se añaden 0,02 g de partículas de siembra (Modificación C, preparada a partir de un lote anterior) a 1 ml de heptanos, y la suspensión se sonica durante aproximadamente 1 minuto. Después se añade la suspensión de siembra a la solución tibia para obtener una solución turbia a 50 °C. A la solución turbia, se le añaden 35 ml de heptanos como sigue. Primero, se añaden 5 ml de heptanos durante un período de 30 minutos, seguido por un sostenimiento de 75 minutos. Posteriormente, se añaden 30 ml adicionales de heptanos durante 1.5 horas. La suspensión espesa resultante se enfría a 10 °C en 50 minutos. La suspensión se filtra al vacío y la torta húmeda se lava con 25 ml de THF anhidro, y se seca a 65 °C y 1 KPa. La difracción de rayos X de polvo del producto seco indicó que estaba compuesto de la Forma C altamente cristalina. Basándose en el análisis Karl Fischer, el sólido seco contenía el 3,6 % de agua. El análisis de disolvente relativo mediante GC indicó que el sólido seco contenía 6,8 ppm de etanol, 184,2 ppm de THF, y 2.517 ppm de heptanos. Un experimento de absorción dinámica de vapor que usa el producto seco confirmó que tiene una higroscopicidad mucho más baja que la Modificación A, con una absorción de masa de solamente el 0,3 % de humedad a partir del 0 al 80% de humedad relativa.

Ejemplo 8: comprimido que comprende un inhibidor de DGAT1

Los siguientes son ejemplos de una forma de dosificación farmacéutica representativa adecuada su uso en la presente invención:

Comprimido no recubierto que comprende un inhibidor de DGAT1 (5 mg de ingrediente activo, basándose en el ácido libre del Compuesto 1)

30	Ingredientes	mg/comprimido
	Ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, de sal sódica	5,26
	Celulosa microcristalina	86,24
35	Crospovidona	7,0
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Estearato de magnesio	1,0
	Peso total	100 mg

Comprimido no recubierto que comprende un inhibidor de DGAT1 (basándose en 10 mg de ingrediente activo, basándose en el ácido libre del Compuesto 1)

40	Ingredientes	mg/comprimido
	Ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, de sal sódica	10,51
45	Celulosa microcristalina	172,49
	Crospovidona	14,0
	Dióxido de silicio coloidal	1,0
	Estearato de magnesio	2,0
	Peso total	200 mg

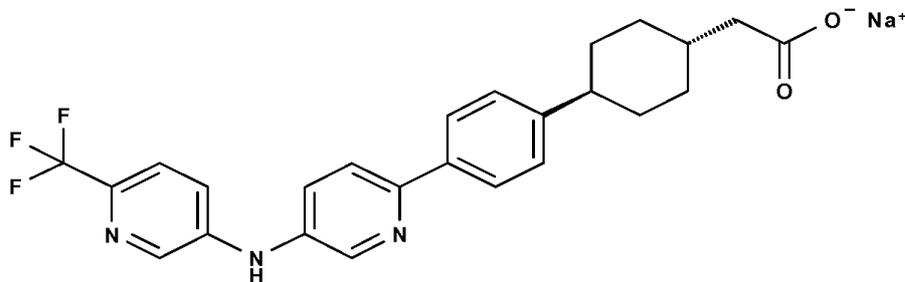
Proceso de preparación

El ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, de sal sódica, junto con celulosa microcristalina (parcial) y crospovidona (intragranular), se mezclan en una mezcladora de baja cizalla. El

contenido mixto, junto con la celulosa microcristalina restante, se pasa a través de un molino oscilatorio equipado con una pantalla adecuada. El contenido explorado se mezcla en una mezcladora de baja cizalla durante una cantidad de tiempo adecuada. El dióxido de silicio coloidal, explorado a través de una pantalla apropiada se une a la mezcla de la etapa anterior, y el contenido se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. A la mezcla previa se le añade estearato de magnesio, explorado a través de una pantalla de tamaño adecuado, y se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. La mezcla previa intragranular lubricada se pasa a través de un sistema de compactación con rodillo para la densificación en los parámetros optimizados para la velocidad de alimentación, la velocidad del rodillo y la fuerza del rodillo. Las cintas a partir del proceso se recogen y se pasan a través de un molino oscilatorio equipado con una pantalla adecuada para obtener el material molido deseado. El material molido se mezcla después con la crospovidona extragranular previamente explorada, en una mezcladora de baja cizalla, durante una cantidad de tiempo adecuada. A la mezcla se le añade estearato de magnesio previamente explorado, y se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. La mezcla final se comprime después hasta el peso de comprimido deseado, para alcanzar el grosor, la dureza y el tiempo de desintegración optimizados.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de la sal sódica de ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de la fórmula (II)



(II)

- 5 en la forma de la Modificación C caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende al menos los siguientes valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) con picos a 5,9 y 17,0.
2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que permanece seca a 25 °C y en una humedad relativa que varía del 0 al 70 %.
3. La forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones anteriores 1 o 2, que permanece seca a 25 °C y en una humedad relativa que varía del 0 al 80 %.
4. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 3 que comprende al menos el 80, 85, 90, 95 o 99 % en peso de dicha Modificación C.
5. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4 que comprende menos el 95 o el 99 % en peso de dicha Modificación C.
6. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, caracterizada porque dicha Modificación C se caracteriza por al menos una de las siguientes características:
- (i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C;
 - (ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C;
 - (iii) un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido que comprende un pico a -67,6 ($\pm 0,2$) ppm;
 - (iv) un punto de fusión con una aparición a 246,0 °C ($\pm 2,4$) y un máximo a 250,1 °C ($\pm 2,5$);
 - (v) un termograma de calorimetría de exploración diferencial con una endoterma a 126 °C ($\pm 2,5$).
7. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6, caracterizada porque dicha Modificación C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más de lo siguientes valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en 5,9, 17,0, 19,6, 22,5, 23,6, 28,4 y 30,0 a una temperatura de aproximadamente 22 °C ± 5 .
8. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizada porque dicha Modificación C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los valores de 2θ ($\pm 0,1$ grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418$ Å) como se expone en la siguiente Tabla.

No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad
1	5,2	24	18	21,4	20
2	5,9	66	19	22,2	26
3	7,4	20	20	22,5	46

No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0,1 grado)	Intensidad
4	8,0	17	21	22,9	26
5	9,5	26	22	23,6	47
6	10,7	28	23	24,6	27
7	11,8	23	24	24,9	26
8	13,2	21	25	26,4	34
9	14,3	22	26	26,8	40
10	15,0	20	27	27,6	27
11	16,0	23	28	28,4	56
12	17,0	100	29	28,6	28
13	18,3	31	30	29,4	23
14	19,1	47	31	30,0	37
15	19,6	66	32	30,9	21
16	20,7	23	33	32,6	21
17	21,1	27	34	33,4	20

9. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende un agente terapéutico adicional.

5 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en

- a) agentes antidiabéticos,
- b) agentes hipolipidémicos,
- c) agentes contra la obesidad,
- d) agentes contra la hipertensión, y
- e) agonistas de los receptores del activador del proliferador de peroxisoma.

10 12. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno seleccionados entre el grupo que consiste en trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neoplásicas y afecciones dermatológicas.

15 13. Una forma cristalina para su uso o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el trastorno metabólico se selecciona entre el grupo que consiste en obesidad, tolerancia impedida a la glucosa, diabetes tipo 2, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, y enfermedad de hígado graso no alcohólico;

20 en la que la enfermedad cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, embolia, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, reestenosis, y estenosis vascular;

25 en la que la enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico y cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, y cáncer de ovario;

30 en la que la afección dermatológica es acné vulgaris.

14. Un proceso para la elaboración de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de la Modificación C que comprende las etapas de:

- 5
- (a) disolver el compuesto de la fórmula (II) en un sistema de disolventes, en donde dicho sistema de disolventes es sulfóxido de dimetilo (DMSO) o una mezcla de tetrahidrofurano y etanol;
 - (b) añadir (i) un disolvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter; o (ii) una mezcla de agua y un disolvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-t-butil éter, en donde el contenido de agua es del 0,25 al 3 % por volumen/volumen; o (iii) un antidisolvente, tal como heptano;
 - (c) filtrar la mezcla obtenida al final de la etapa (b);
 - (d) opcionalmente secar los cristales.

Figura 1 Resultados de absorción de la Modificación A

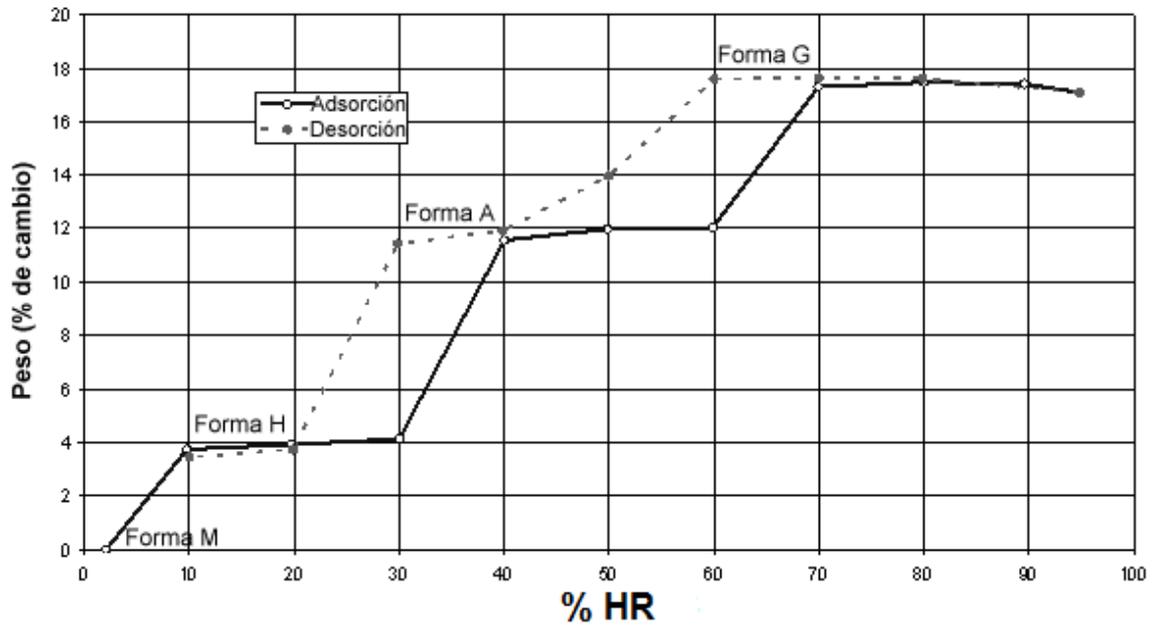


Figura 2.1. Patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Modificación A

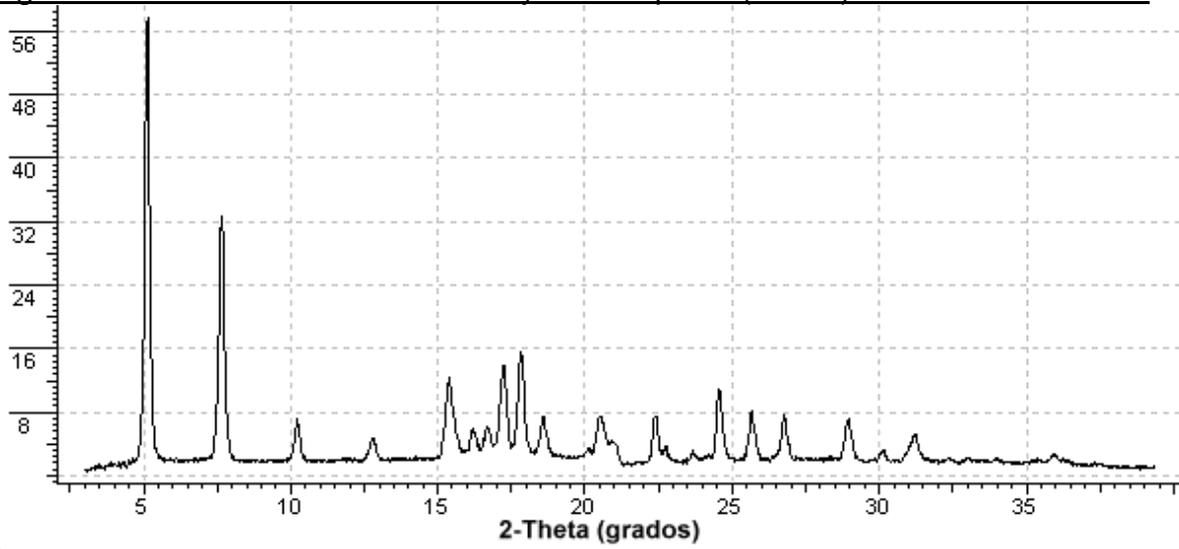


Figura 2.2. Patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Modificación C

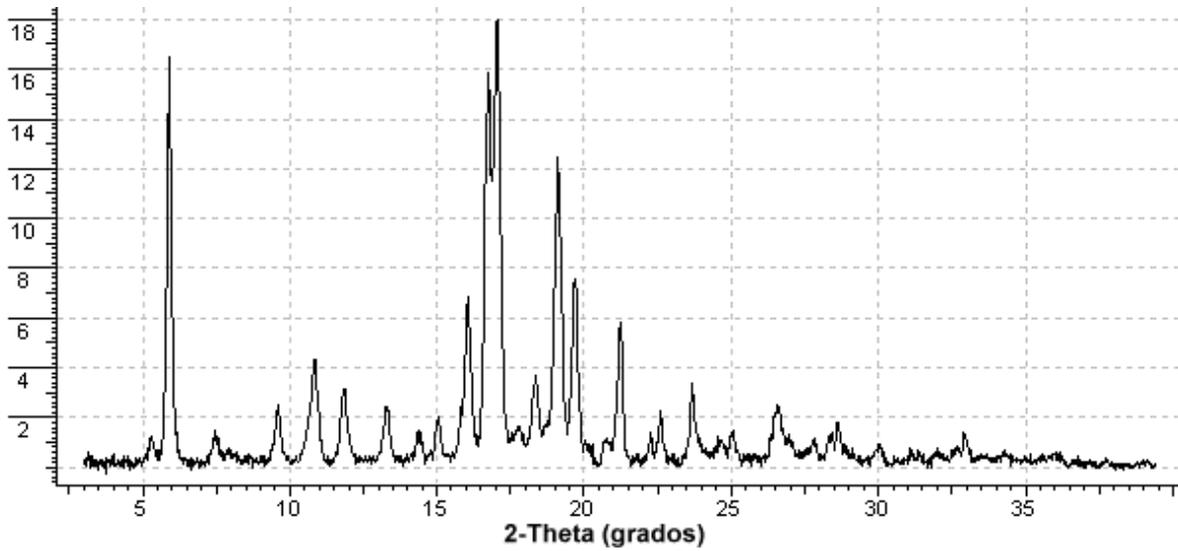


Figura 2.3. Patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Modificación L

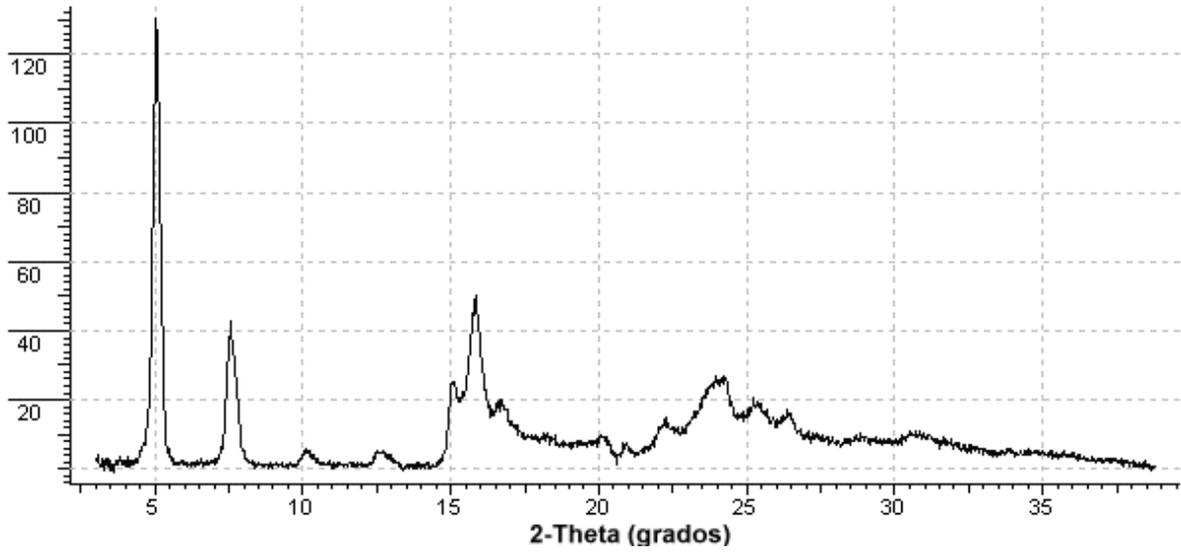


Figura 3:

experimento de análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) que muestra el efecto de la HR (humedad relativa) sobre la masa de la muestra de la Modificación A (2 KPa, 50 °C, 32 % HR durante todo el proceso)

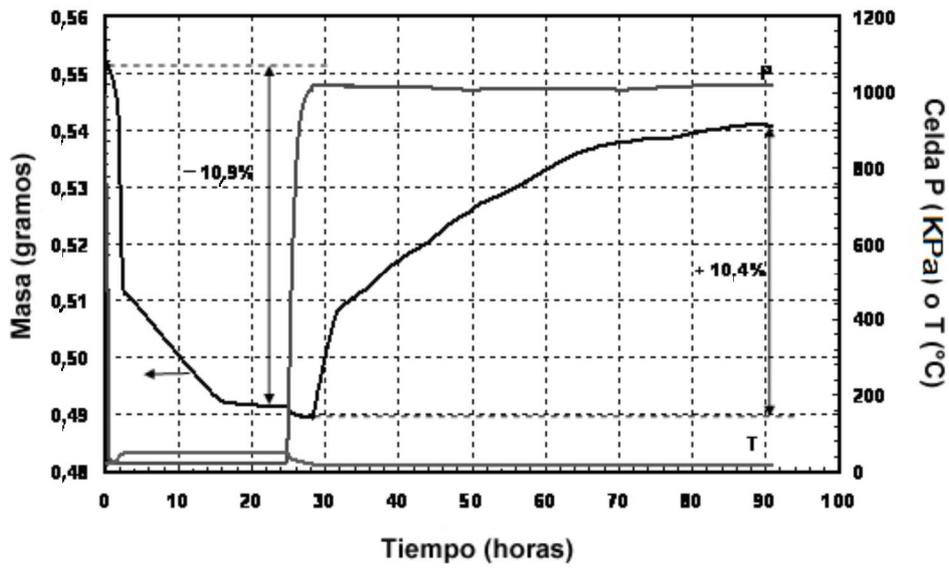


Figura 4: experimento de análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) que muestra el efecto de la HR (humedad relativa) sobre la masa de muestra de la torta húmeda de la Modificación C (en acetonitrilo y agua al 8 % en peso, a 20 °C, durante aproximadamente 19 horas)

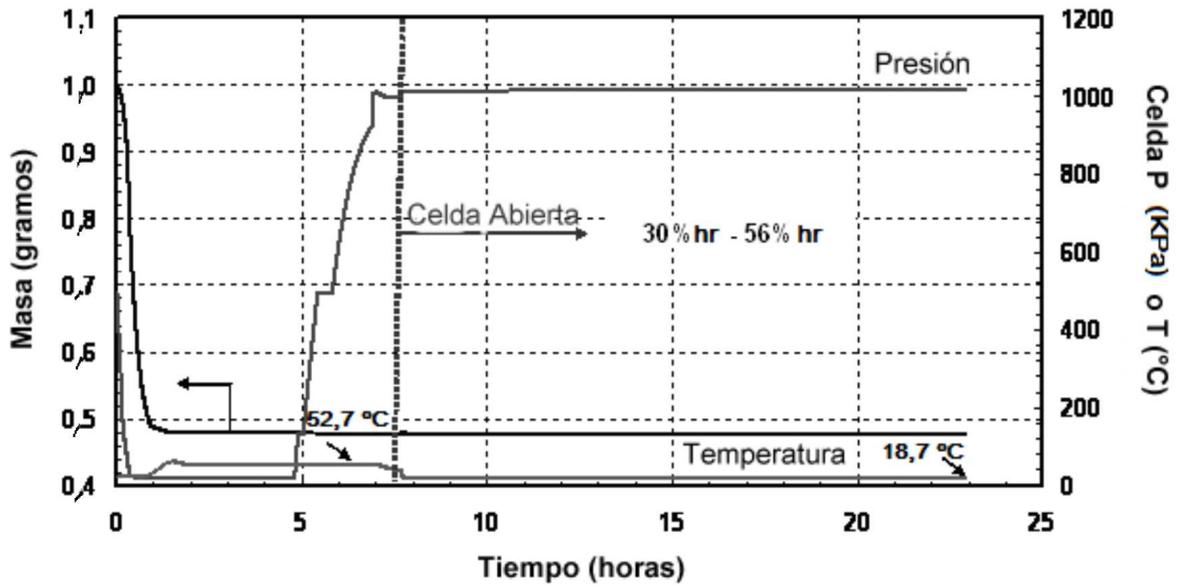


Figura 5: diferencias del perfil de absorción a 25 °C entre la Modificación A (Forma A) y la Modificación C (Forma C)

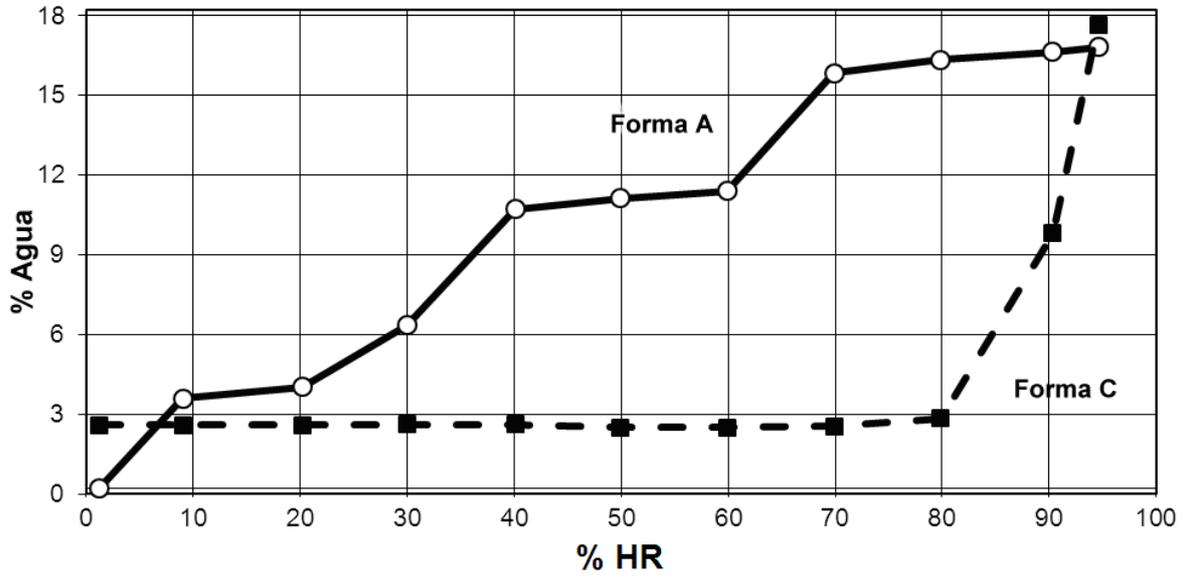
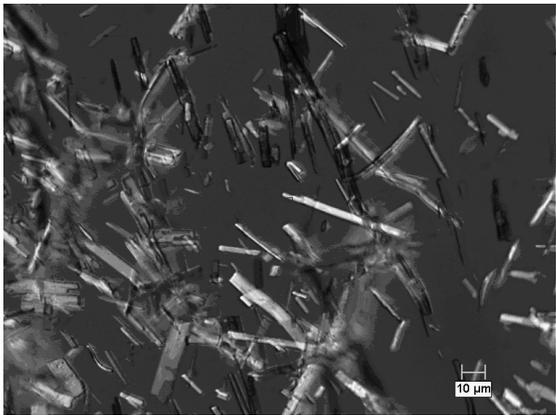
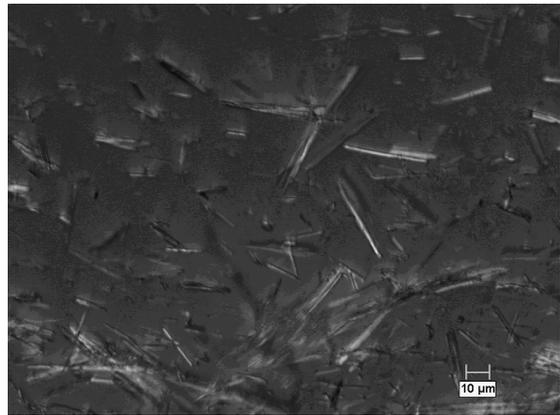


Figura 6: formas del cristal de la Modificación A y de la Modificación C



Modificación A



Modificación C