

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 398**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2014 PCT/US2014/011005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110344**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2014 E 14701273 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2943488**

54 Título: **Formas de sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzoxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético, y su uso como inhibidores de DGAT1**

30 Prioridad:

11.01.2013 US 201361751443 P

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

11.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAPACCI-DANIEL, CHRISTINA;
DELACRUZ, MARILYN;
GONG, BAOQING;
JAIN, AKASH;
LU, YANSONG y
ZHANG, LIJUN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 675 398 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

Formas de sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzoxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético, y su uso como inhibidores de DGAT1.

Campo de la invención

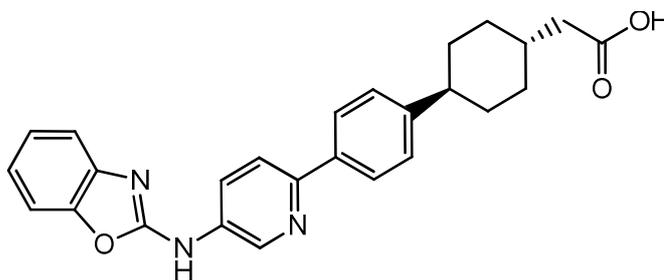
5 La presente invención se refiere a formas de sal de estado sólido novedosas del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas de sal sólidas, y a procedimientos para preparar estas formas novedosas. Además, la invención se refiere al uso de las formas de sal de estado sólido novedosas y las composiciones de las mismas, solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones, particularmente en el tratamiento de una afección o un trastorno asociado con la actividad de DGAT1.

Antecedentes de la invención

15 La obesidad se puede considerar como un trastorno del equilibrio de la energía que surge cuando la entrada de energía rebasa la salida de energía, la mayor parte del exceso de calorías convirtiéndose en triglicéridos y almacenándose en el tejido adiposo. Los medicamentos aprobados actualmente para el tratamiento de la obesidad intentan restaurar el equilibrio de la energía, principalmente disminuyendo la entrada de energía, ya sea suprimiendo el apetito o alterando la absorción de lípidos en el intestino delgado. Debido al rápido aumento de la preponderancia de la obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia de las terapias médicas actuales, se requieren terapias farmacológicas novedosas para la obesidad.

20 Una estrategia terapéutica potencial incluye la inhibición de la síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos son esenciales para la fisiología normal, el exceso de acumulación de triglicéridos resulta en obesidad y, particularmente cuando ocurre en tejidos no adiposos, se asocia con resistencia a la insulina. La DGAT es una enzima que cataliza el último paso en la biosíntesis del triacilglicerol. La DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con una acil-CoA grasa, dando como resultado coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que exhiben actividad de DGAT: DGAT1 (acil-CoA-diacilglicerol-acil-transferasa 1, véase Cases et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil-CoA-diacilglicerol-acil-transferasa 2, véase Cases et al., *J. Biol. Chem.* 276:38870-38876, 2001). La DGAT1 y DGAT2 no comparten una homología significativa de la secuencia de proteína. Lo que es importante, los ratones DGAT1-*knockout* están protegidos contra la ganancia de peso inducida por una dieta de alto contenido de grasa y resistencia a la insulina (Smith et al, *Nature Genetics* 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones DGAT1-*knockout* sugieren que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de la obesidad y complicaciones asociadas con la obesidad.

30 El documento WO2007/126957 revela un género de compuestos que se afirma son inhibidores de DGAT1 y por lo tanto útiles en el tratamiento de una afección o trastorno tal como la obesidad, diabetes y trastornos metabólicos relacionados. El ejemplo 5-23 de dicho documento revela el compuesto ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, que tiene la fórmula estructural (I):



(I)

35

Ninguna forma de sal de este compuesto fue preparada, y el ácido libre exhibió una baja disolución intrínseca y baja solubilidad, haciendo difícil la fabricación y purificación a gran escala.

40 Así, es importante proveer el compuesto de fórmula (I) en una forma de sal y forma física que pueda ser preparada y purificada confiablemente a gran escala, e idealmente que sea estable y no se degrade por almacenamiento. La forma de sal/forma física elegida también debe ser estable mientras la sustancia fármaco se fabrica como una formulación adecuada para la vía de administración elegida. A este respecto, puede ser necesario considerar las propiedades físicas de la forma de sal de una forma física particular, lo que lleva a propiedades de manejo de polvo mejoradas o

densidad aparente más alta. En particular, es particularmente importante que no tenga higroscopicidad para obtener buenas características de flujo.

Las propiedades del producto final también deben ser predecibles y fácilmente reproducibles. Por ejemplo, el material que se obtiene de forma inconsistente se debe monitorear cuidadosamente, por ejemplo, cuando el contenido de agua difiere de lote a lote. Esto lleva a complicaciones añadidas en el manejo, fabricación, análisis y formulación de la sustancia fármaco.

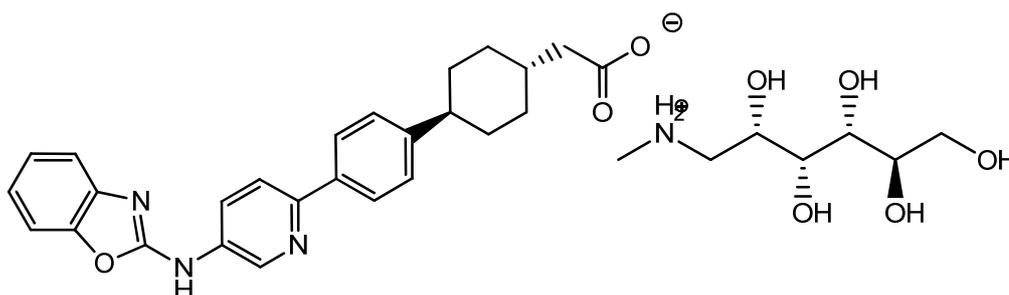
Aunque una forma de estado sólido puede exhibir propiedades que se consideran adecuadas, otra forma también puede tener propiedades que, tomando las medidas correctas, puede llevar a su desarrollo exitoso hasta un fármaco. La decisión en cuanto a si un compuesto es adecuado para la comercialización depende así del hallazgo de una forma de estado sólido del compuesto que tenga el equilibrio correcto de las características deseables.

Breve descripción de la invención

Para mejorar la fabricación y purificación del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, se prepararon varias formas de sal y varias formas cristalinas de las sales.

En un aspecto, la presente invención provee una forma de sal del compuesto de fórmula (I). En una realización, la forma de sal es una sal de meglumina del compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto, la invención provee la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético, que tiene la fórmula estructural (Ia):



(Ia)

La sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético puede estar presente en varias formas de estado sólido, particularmente la forma A, la forma B, la forma C o la forma H.

En una realización, la invención provee la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-ciclohexil)acético como se muestra en la fórmula (Ia) en la forma A. En una realización, la invención provee la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético como se muestra en la fórmula (Ia) en la forma B. En una realización, la invención provee la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético como se muestra en la fórmula (Ia) en la forma C. En una realización, la invención provee la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético como se muestra en la fórmula (Ia) en la forma H. Cada forma de estado sólido se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X, expuesto en su figura correspondiente. Los picos característicos más significativos de cada forma de estado sólido se dan en la tabla correspondiente.

En otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende una sal en forma de cualquiera de las formas de estado sólido, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende un agente terapéutico adicional.

En un aspecto adicional se provee una sal, preferiblemente una sal de meglumina de fórmula (Ia), en forma de cualquiera de las formas de estado sólido, o una composición farmacéutica como se describe arriba, para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1. También se describe el uso de dicha sal o dicha composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1.

También se describe en la presente un método para el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1, dicho método comprende administrarle a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad

terapéuticamente eficaz de una sal, preferiblemente una sal de meglumina de fórmula (Ia), en forma de cualquiera de las formas de estado sólido, o una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente.

5 En un aspecto adicional, la invención provee un procedimiento para preparar una forma de sal de meglumina del compuesto de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la invención provee un procedimiento para preparar una forma de estado sólido de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético que se muestra en la fórmula (Ia). En una realización, la invención provee un procedimiento para preparar una sal representada por la fórmula (Ia) que tiene la forma de estado sólido de la forma A, forma B, forma C o forma H.

10 Aspectos y realizaciones adicionales de la revelación se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético forma A polimorfa.

15 La figura 2 es una termografía de TG/DTA de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético forma A polimorfa.

La figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético forma B polimorfa.

La figura 4 es una termografía de TG/DTA de la forma B polimorfa de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.

20 La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético forma C polimorfa.

La figura 6 es un termograma de DSC de la forma C polimorfa de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.

25 La figura 7 es una termografía de TG/DTA de la forma C polimorfa de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.

La figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético forma H polimorfa.

La figura 9 es una termografía de TG/DTA de la forma H polimorfa de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.

30 Descripción detallada

A continuación se indican las definiciones de varios términos que se usan en la presente.

Una forma de sal de estado sólido particular del compuesto de fórmula (I) puede ser referida como "forma cristalina X", "forma de cristal X", "forma polimorfa X", en donde "X" es la letra que se asigna a esa forma de estado sólido particular.

35 La expresión "forma de estado sólido" y el término "forma cristalina" usados en la presente incluyen la referencia a formas cristalinas anhidras, formas parcialmente cristalinas, mezcla de formas cristalinas, formas cristalinas de hidrato y formas cristalinas de solvato.

40 El término "hidrato" usado 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" usado en la presente se refiere a una forma cristalina que contiene una o más moléculas de disolvente diferente del agua en una disposición periódica tridimensional.

El término "compuesto de la invención" se refiere a una sal de la fórmula (I), preferiblemente en forma cristalina, tal

como una forma cristalina de fórmula (Ia), preferiblemente las formas descritas en los ejemplos. Incluye formas cristalinas anhidras, formas parcialmente cristalinas, mezclas de formas cristalinas, formas cristalinas de hidrato y formas cristalinas de solvato.

5 La frase "farmacéuticamente aceptable" se utiliza aquí para referirse a los compuestos, materiales, composiciones o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de los seres humanos o animales sin mayor toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, de forma proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

10 La presente invención incluye todas las formas cristalinas y farmacéuticamente aceptables marcadas isotópicamente del compuesto de fórmula (I). En una forma marcada isotópicamente, uno o más átomos están reemplazados por uno o más átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los isótopos adecuados incluyen los isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H ; carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O . Ciertos compuestos marcados isotópicamente, tales como los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejido. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se originan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menor requerimiento de dosis, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N pueden ser útiles en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Generalmente los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar mediante las técnicas convencionales conocidas para el experto en la materia, o mediante procedimientos análogos a los que se describen en la sección anexa de ejemplos y preparaciones usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

25 Como se usa en toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las formas o modos de tratamiento diferentes conocidos para los expertos en la técnica pertinente, y en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, retraso del avance y paliativo.

Propiedades físicas del estado sólido

El polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una especie de cristal distinto.

30 El pseudopolimorfismo es el nombre dado a los solvatos o hidratos cuando una forma de cristal nueva contiene un disolvente volátil dentro de su empaquetamiento molecular.

35 Diferentes formas cristalinas o amorfas pueden exhibir diferentes propiedades físicas de estado sólido, tales como higroscopicidad, comportamiento en la compactación, estabilidad durante almacenamiento, y fluidez del sólido molido. A su vez, estas propiedades afectan la conveniencia de una forma de estado sólido particular como agente farmacéutico activo para la producción comercial. Por ejemplo, la fluidez afecta la facilidad con la cual es manejado el material durante el procesamiento en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto pulverizado no fluyen entre sí fácilmente, el especialista en formulaciones debe tomar en consideración el hecho para desarrollar una formulación de tableta o cápsula, lo que puede requerir el uso de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

40 Las diferentes formas de cristal o formas amorfas del mismo fármaco también pueden tener diferencias sustanciales en propiedades farmacéuticamente importantes, tales como velocidad de disolución y biodisponibilidad. La velocidad de disolución no sólo es una consideración al formular jarabes, elixires u otros medicamentos líquidos, sino que también puede tener consecuencias terapéuticas. Por ejemplo, la velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, puesto que impone un límite superior a la velocidad a la cual un ingrediente activo administrado oralmente puede alcanzar la corriente sanguínea del paciente.

45 Estas características físicas prácticas son afectadas por la conformación y orientación de las moléculas en la celda unitaria, que define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica también puede producir un comportamiento térmico diferente 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 barrido diferencial (DSC), y se puede usar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular también puede producir distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables mediante cristalografía de rayos X de cristal único o en polvo, espectrometría de ^{13}C -RMN y ^{19}F -RMN en estado sólido, y espectrometría infrarroja. Los métodos usados para caracterizar la forma de cristal también incluyen espectroscopía infrarroja y determinación del punto de fusión.

Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención provee una sal del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-[benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético (fórmula I). En una realización, la sal de un compuesto de fórmula (I) es una sal de meglumina representada por la fórmula (Ia).

- 5 En otro aspecto, la presente invención provee una forma cristalina de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, representada por la fórmula (Ia).

En una realización, la forma cristalina se selecciona de las diversas formas cristalinas detalladas en la presente, cada una de las cuales se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos sustancialmente iguales a los representados en las figuras. Alternativamente, cada modificación se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con los picos característicos expuestos en su tabla correspondiente. En realizaciones adicionales, la presente invención provee cualquiera de las formas cristalinas de una sal del compuesto de fórmula (I) o el compuesto de fórmula (Ia) descrito en la presente, en donde la variación del ángulo es de +/- 0,3° 2-teta, o +/- 0,2° 2-teta o +/- 0,15° 2-teta.

- 10 En una realización, la invención provee una forma cristalina de un compuesto de fórmula (Ia), en donde la forma es la forma A caracterizada por que dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con dos o más picos (preferiblemente tres picos, muy preferiblemente todos los picos) en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestran en la Tabla 1;
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 1;
- c) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la Figura 2.

- 20 En una realización, la invención provee una forma cristalina de un compuesto de fórmula (Ia), en donde la forma es la forma B caracterizada por que dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con dos o más picos (preferiblemente tres picos, muy preferiblemente todos los picos) en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestran en la tabla 2;
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 3; o

- 25 c) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la figura 4.

En una realización, la invención provee una forma cristalina de un compuesto de fórmula (Ia), en donde la forma es la forma C caracterizada por que dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con dos o más picos (preferiblemente tres picos, muy preferiblemente todos los picos) en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestran en la tabla 3;

- 30 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 5;

- c) una curva de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la figura 6; o

- d) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la figura 7.

- 35 En una realización, la invención provee una forma cristalina de un compuesto de fórmula (Ia), en donde la forma es la forma H caracterizada por que dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con dos o más picos (preferiblemente tres picos, muy preferiblemente todos los picos) en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestran en la tabla 4; o

- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la figura 8;

- c) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la figura 9.

- 40 En un aspecto adicional de la invención se provee una forma sustancialmente pura de cada forma cristalina. Preferiblemente, cada forma cristalina se provee en forma 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % pura.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un hidrato o un semihidrato del compuesto de fórmula (Ia).

Vías de administración y formulaciones farmacéuticas

5 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una sal del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético (fórmula I), y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la sal de un compuesto de fórmula (I) es una sal de meglumina representada por la fórmula (Ia).

10 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(5-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético representado por la fórmula (Ia). En una realización, la forma cristalina es la forma A. En otra realización, la forma cristalina es la forma B. En otra realización, la forma cristalina es la forma C. En otra realización, la forma cristalina es la forma H.

15 Los compuestos de la invención normalmente se administrarán por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, mediante cualquier vía parenteral, o como un aerosol oral o nasal o mediante inhalación. Las vías de administración parenterales incluyen inyecciones e infusiones intravenosas, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular. 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", 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. Convenientemente, los compuestos de la invención pueden ser oralmente activos, tener un inicio rápido de acción y baja toxicidad. La administración oral puede incluir la deglución, de modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal; o se puede usar administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra a la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Los ejemplos de formulaciones adecuadas para administración oral son las formulaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (que incluyen llenas de líquido), tabletas masticables, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

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

30 Preferiblemente las composiciones inyectables son soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones grasas o suspensiones. Dichas composiciones se pueden esterilizar o pueden contener adyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 35 0,1-75 %, de preferencia aproximadamente 1-50 % del ingrediente activo.

40 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos convenientes incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

45 Los compuestos se pueden administrar solos o como composiciones en combinación con diluentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. De esta manera, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, solo o en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen:

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

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u/o polivinilpirrolidona;

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

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

5 Ejemplos adicionales de excipientes útiles se describen en el "Handbook of pharmaceutical excipients", 3ª edición, editado por A. HOURS. Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, o el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (4ª edición), editado por Raymond C Rowe- publicado: Science and Practice. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar y la vía de administración, las composiciones se pueden administrar a dosis variables. En general, la escala de dosis diaria del compuesto de la invención está dentro de la escala de aproximadamente 0,0001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de preferencia de aproximadamente 10 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de un sujeto, en una sola dosis o en dosis divididas. Por otra parte, en algunos casos puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos límites.

15 En caso de utilizar una composición oral, una escala de dosificación adecuada del compuesto de la invención es por ejemplo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un sujeto en la composición por día, de preferencia de 0,01 mg a aproximadamente 2.000 mg por día. Para administración oral, preferiblemente las composiciones se proveen en forma de tabletas 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, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850, 1.000 y 2.000 miligramos del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto por tratar. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proveer la respuesta terapéutica óptima.

20 En general, para tratar y/o prevenir la diabetes, diabetes asociada con obesidad, un trastorno relacionado con diabetes, obesidad y un trastorno relacionado con obesidad, el inhibidor de DGAT1 en la combinación se administra a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de peso corporal, de preferencia de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, administrados en una sola dosis o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. El régimen de dosificación se puede ajustar para proveer la respuesta terapéutica óptima.

25 La presente invención provee, además, una composición farmacéutica, preferiblemente una tableta o una cápsula de gelatina como las que aquí se describen, que comprenden un segundo ingrediente activo (es decir, un socio de combinación) como se describe más abajo en la sección de "terapia de combinación".

30 Por consiguiente, la presente invención provee una composición farmacéutica que se describe en la presente para usarse como un medicamento. Una composición farmacéutica como la que se describe en la presente también se provee para usarse en el tratamiento de un trastorno o una afección asociada con la actividad de DGAT1. También se provee una composición farmacéutica que se describe en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una afección asociada con la actividad de DGAT1.

35 También se provee un método de prevención o tratamiento de un trastorno o afección asociada con la actividad de DGAT1, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

Usos

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

40 De esta manera, el uso de un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más abajo) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 en los animales, particularmente los humanos, se describe también en la presente. También se provee un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más abajo) para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 en los animales, particularmente los seres humanos.

45 Las afecciones o trastornos asociados con la actividad de DGAT1 incluyen trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes (de tipo 1 o de 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; enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión de reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas tales como tumores sólidos, cáncer

de piel, melanoma, linfoma y otros cánceres endoteliales, por ejemplo cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer del estómago y 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 vulgar. Se describen en la presente métodos de uso de un compuesto o composición de la invención como un anorexígeno.

En una realización preferida, la afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 es el deterioro de tolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 2, u obesidad.

En otra realización preferida, la afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 es la hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta o hipertrigliceridemia.

En otra realización preferida, la afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 es la quilomicronemia o síndrome de quilomicronemia familiar.

Terapias de combinación

El tratamiento o prevención del trastorno o afección relacionado con DGAT1 mencionado anteriormente consiste en la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en esta invención. El tratamiento también puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. Por consiguiente, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y por lo menos un agente terapéutico adicional. La combinación también se puede administrar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija (por ejemplo, en la misma composición farmacéutica).

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

a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo glipizida, gliburida y amaril; 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 de 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 de tipo glucagón 1), análogos de GLP-1 tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (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, pitavastina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno-sintasa; ligandos de FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, resinas de unión de ácido biliar como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimibe; inhibidores de CETP (inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol), y aspirina;

c) agentes antiobesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del receptor canabinoide 1 (CB1), por ejemplo, rimonabant;

d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de Na-K-ATPasa de membrana tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor 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 amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de aldosterona-sintasa; y

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de

patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos indicados específicamente en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos indicados específicamente en la reivindicación 19, y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo.

La relación en peso del compuesto de la presente invención al o a los ingrediente(s) activo(s) adicional(es) puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De esta manera, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención al otro agente por lo general variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, de preferencia 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 dosis divididas (por ejemplo, administración dividida dos veces al día).

Se provee también el uso de una combinación como la que se describe más arriba para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 en los animales, particularmente los seres humanos. También se provee una combinación como la que se describe más arriba para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 en los animales, particularmente en los seres humanos.

También se describe en la presente un método para el tratamiento o prevención de una afección o un trastorno asociado con la actividad de DGAT1, dicho método comprende administrarle diariamente a un sujeto en necesidad del mismo una combinación como la que se describe más arriba.

De acuerdo con lo anterior, se describe en la presente una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, un kit de partes, por ejemplo para usarse en cualquier método definido en la presente, que comprende un compuesto de la invención para usarse concomitantemente o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende por lo menos otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad y agentes antihipertensivos. El kit puede comprender instrucciones para su administración. La combinación puede ser una combinación fija (por ejemplo, en la misma composición farmacéutica) o una combinación libre (por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas).

Asimismo, se describe en la presente un método como el que se define arriba que comprende la coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto definido en las reivindicaciones y descrito más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia fármaco, dicha segunda sustancia fármaco siendo un agente antidiabético, agente hipolipidémico, agente antiobesidad o agente antihipertensivo, por ejemplo como se indica arriba.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente.

L	litros
LOD	Pérdida al secado
mL	mililitros
h.r.	Humedad relativa
TG/DTA	Análisis termogravimétrico/térmico diferencial
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
XRPD	Difracción de rayos X en polvo
THF	Tetrahidrofurano

DMSO	Sulfóxido de dimetilo
MEK	Metil-etil-cetona
TBME	Metil terc-butil éter
MTBE	Metil terc-butil éter
MeOH	Metanol
h	horas
mg	miligramos

Otras abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Metodología, instrumentos y estándares utilizados

i) Difracción de rayos x en polvo (PXRD)

- 5 Se determinaron los patrones de difracción de rayos X en polvo usando un difractómetro Bruker D8 Discovery bajo las siguientes condiciones:

Instrumento: Bruker D8 Discovery

Irradiación: CuK1 α (40 kV, 40 mA)

CuK₁ = 1,540598 Å

Escala de barrido 3° - 40° (valor 2-teta)

Tipo de barrido: barrido 2-teta/ barrido del detector (detector HI-STAR)

Tiempo de paso: 180 segundos por marco

Tamaño de paso: 0,02 grados

Los perfiles de XRPD para las formas sólidas respectivas se muestran en las figuras.

La lista de picos característicos se indican en las tablas que se dan más abajo y se describen en las figuras.

- 10 Como apreciará el experto en la materia, las intensidades relativas de los diversos picos en las tablas que se dan más abajo pueden variar debido a varios factores, tales como por ejemplo efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material analizado o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden moverse por variaciones en la altura de la muestra, sin embargo las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se define en las tablas dadas. El experto en la materia también apreciará que mediciones usando una longitud de onda diferente resultarán en diferentes desplazamientos de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. No obstante, estos patrones de PXRD alternativos generados utilizando longitudes de onda alternativas son representaciones del mismo material.
- 15

ii) Análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/DTA)

Instrumento	Seiko TG/DTA
Intervalo de temperatura	t.a. – 295°C

Velocidad de barrido	10°/min
Flujo de nitrógeno	100 mL/min

Como entenderán los expertos en la materia, se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico utilizado y la técnica de preparación de la muestra del analista. En cada una de las asignaciones de pico reportadas arriba está presente cierto margen de error. El margen de error en las asignaciones de pico anteriores es de aproximadamente $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

5 **Ejemplo 1: Preparación de la forma A de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético**

10 A la solución transparente de 255,6 mg de meglumina en 0,9 mL de DMSO a 50 °C, se le agregó una solución de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético de 560,1 mg de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético en 7 mL de THF. La solución transparente se volvió turbia al final de la adición. La solución se calentó a 50 °C y se observó más precipitado. Se le agregaron 15 mL de MEK y después el sólido se filtró y se secó al vacío.

Se determinó el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, obtenida mediante el procedimiento anterior (figura 1). Los picos más significativos del XRPD se muestran en la tabla 1.

15 Tabla 1: Lista de los picos de XRPD más significativos de la forma A de la sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
8,331	17,1
10,152	23,8
11,489	16,8
12,797	31,3
14,008	45,3
15,081	36,8
15,814	80
16,594	38,9
17,235	47,8
18,629	63,9
19,487	40,3
20,421	43,4
20,76	34,4

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
21,893	100
22,583	24,4
23,36	14,8
24,718	20,4
25,741	34,8
26,661	18,4
27,316	16
28,672	19
29,386	13,1
31,73	19,8
34,096	14,4
36,997	11,9

Ejemplo 1A: Preparación a gran escala de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma A

5 Se agregaron 80,0 g del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, ácido libre, 37,6 g de N-metilglucamina, 920 mL de MeOH y 920 mL de THF a un matraz de 4 cuellos de 3 litros (agitación mecánica), después se calentó lentamente a 61,5 °C durante 30 minutos y se mantuvo a 61-62 °C (reflujo) durante 2h, para dar una suspensión agitable. El contenido se enfrió a 45°C y se le agregaron 920 mL de TBME de 45 °C a 35 °C durante 5 minutos, y después se agitó a 15-17 °C durante 30 min. El sólido se filtró y el matraz y la torta del filtro se lavaron con 1 x 517 mL de TBME. El material filtrado se transfirió a un matraz de 4 cuellos de 3 litros. Se le 10 agregaron 1,2 L de MeOH y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a 50 °C bajo el sistema de vacío del laboratorio hasta obtener una suspensión espesa (~622 mL de volumen, 622 g de peso). Se le agregaron 1,125 L de TBME de 50 °C a 40 °C durante 15 min. La suspensión se enfrió a 15 °C durante 30 minutos y el sólido se filtró. El matraz y la torta del filtro se lavaron con 1x180 mL de TBME y después se secó en un horno de vacío (70 °C) durante 16 horas, para dar 110,0 g de un sólido de color beige.

15 **Ejemplo 2: Preparación de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)-ciclohexil)acético Forma B**

A 100 mL de THF y 5 mL de agua se le agregaron 4,5 g de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético y 4,65 g de ácido (DL)-alcanforsulfónico. La mezcla se calentó a 60 °C; se convirtió en una solución parda que se enfrió a temperatura ambiente. El filtrado se recogió y se enjuagó con THF y después se agregó 20 a una solución de 3,91 g de meglumina (relación molar de meglumina: ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, 2:1) en 9 mL de agua, que se obtuvo calentando a 30 °C y enfriando a temperatura ambiente. La solución se concentró a 50 g, se le agregaron 110 mL de etanol y después se concentró hasta obtener 80 g. Se le agregaron 120 mL de etanol y después se concentró hasta 77 g. Se le agregaron 110 mL de etanol, se agitó a 70 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó

con etanol (2 x 20 mL) y se secó en un horno (60 °C) durante 15 horas.

Se determinó el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, obtenida mediante el procedimiento anterior (Figura 3). Los picos más significativos del XRPD se muestran en la Tabla 2.

5 Tabla 2: Lista de picos de XRPD más significativos para la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
4,671	96,6
6,913	100
9,25	13,4
11,409	13,7
14,143	17,7
15,456	27,7
18,023	32,6
20,6	20,6
23,786	18,5
25,516	21,1
27,42	14

Ejemplo 3: Preparación de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma C

- 10 Se mezclaron 15,37 kg de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético con 7,52 kg de N-metilglucamina y se disolvió en la mezcla de 331 kg de THF y 41 kg de H₂O a 55 °C. La solución transparente resultante se mantuvo a 55 °C durante por lo menos 30 minutos para asegurar la terminación de la disolución. La solución se aclaró por filtración. La solución transparente se concentró bajo el sistema de vacío del laboratorio a una temperatura de camisa (T_j) de 50 °C. A la suspensión resultante (~92 L) se le agregan 284 kg de metanol y se concentró bajo el sistema de vacío del laboratorio a T_j = 50 °C. La suspensión espesa obtenida (~150 L)
- 15 se diluyó con 180 kg de metanol y se mantuvo a 50 °C durante 1 h. Después la suspensión se enfrió a 40 °C y se le agregaron 142 kg de MTBE. La suspensión se mantuvo a 40 °C durante por lo menos 30 minutos y se enfrió a 15 °C durante por lo menos 50 minutos. Después el producto se filtró, se lavó con MTBE y se secó para dar 21,6 kg (94 % de rendimiento) de la Forma C de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.
- 20

Se determinó el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma C, obtenida mediante el procedimiento anterior (figura 5). Los picos más significativos del XRPD se muestran en la Tabla 3.

ES 2 675 398 T3

Tabla 3: Lista de los picos de XRPD más significativos para la sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
4,064	100
6,095	28
8,082	40,2
12,157	16,3
14,195	16,4
15,307	65,2
16,492	32,1
17,37	36,9
18,407	42,7
19,67	59,6
20,875	31,8
22,308	35,4
23,287	25
23,748	39,2
24,784	34,7
25,445	38,4
26,486	31,1
28,286	20,5
30,185	20,7
30,752	26,6
32,385	24
33,156	15,7
35,752	15,9

Ejemplo 3A: Preparación de la forma A de la sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético a partir de la forma C

5 Añadir 100 g de la forma C de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético en un reactor Argonaut de 2 L, añadir una solución de 9,2 g de meglumina en 1,9 L de MeOH en el reactor a través de un filtro de línea, después enjuagar el filtrado con 1x 100 mL de MeOH. Agitar mecánicamente la suspensión a 25 °C durante 16 horas, filtrar ~10 mL de la mezcla a 20 °C, enjuagar la torta a 20 °C con 4 mL de MeOH/TBME (1/1), y después secar la torta del filtro a 50 °C (sistema de vacío del laboratorio) durante 10 min. Enfriar la suspensión a 20 °C y mantener durante 30 min, filtrar el sólido a través de un embudo de Buchner (16,5 cm de diámetro (6,5 pulgadas)) y almohadilla filtro (filtración rápida); después lavar el reactor y la torta del filtro con 1x700 mL de MeOH/TBME (1/1, v/v). Secar al aire la torta durante 2 h después secar la torta sólida en un horno de vacío (65 °C, 35 mbar) durante 16 horas para dar 92,0 g de un sólido blanquecino de la forma A de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético con 92,0 % de rendimiento.

Ejemplo 4: Preparación de la forma H de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

15 Aproximadamente 100 mg de la forma A de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético se granularon con agua manualmente en un mortero a mano durante 2 minutos, se secaron y se analizaron por XRPD y TG/DTA.

20 Se determinó el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma H de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, obtenida mediante el procedimiento anterior (figura 4). Los picos más significativos del XRPD se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Lista de los picos de XRPD más significativos para forma H de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
5,142	55,8
7,58	23,8
8,317	23,9
10,184	27,6
12,864	32,9
14,052	73
15,196	41,4
15,918	50,2
16,765	33,6
17,416	44,1
18,191	68,6
18,882	49,7
19,789	46,3

Ángulo	Intensidad, %
°2-teta	%
20,76	33,8
21,943	100
23,341	29,5
24,319	81
25,793	36,3
27,199	25,9
28,722	20,4

Ejemplo 5: Sal de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de sodio

Se agregaron 16,41 g del éster metílico del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, 50 mL de metanol, 500 mL de tetrahidrofurano y 136 mL de agua en un matraz de 1 litro con barra de agitación. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y después se le agregaron 7,44 g de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó otras 40 horas y después se filtró. El filtrado se concentró hasta obtener una suspensión bajo 9,33 kPa (70 torr) en un baño de agua a 25 °C. Se agregaron a la suspensión 300 mL de agua y la suspensión se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, la suspensión se filtró, la torta filtrada se lavó con 200 mL de agua. La torta lavada se secó en un horno a 60 °C durante 4 horas y después a 50 °C durante el fin de semana. Se obtuvieron 15,63 g de un sólido ligeramente amarillento (93,6 % de rendimiento).

Ejemplo 6: Sal de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de hemicolina

Mezclar 400 mg del ácido libre de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato en 6 mL de THF y calentar a 40 °C para formar una suspensión delgada. Calentar 283 mg de colina al 40 % en solución de metanol ~40 °C. Mezclar la suspensión con la solución de colina en solución para obtener una solución amarilla. Después de producirse la precipitación, agitar la suspensión durante la noche de 45 °C a 50 °C y agregar 4 mL de metil-etil-cetona y 4 mL de THF. Filtrar la suspensión y secar el sólido al vacío a 40 °C durante la noche.

Ejemplo 7: Sal de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de potasio

Mezclar 400 mg del ácido libre de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato en 6 mL de THF y calentar a ~40 °C para formar una suspensión delgada. Disolver 105 mg de terc-butóxido de potasio en 1 mL de etanol y 2 mL de metanol a 40-50 °C. Después de producirse la precipitación, agitar la suspensión durante la noche de 45 °C a 50 °C y agregar 4 mL de metil-etil-cetona y 4 mL de THF. Filtrar la suspensión y secar el sólido al vacío a 40 °C durante la noche.

Ejemplo 8: Propiedades fisicoquímicas (estabilidad y solubilidad) de las diferentes formas de sal y ácido libre de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato

ES 2 675 398 T3

	Ácido libre	Sodio	Meglumina Forma A	Hemicolina	Potasio
Relación Sal/base	-	1:1	1:1	0.5:1	1:1 + hidrato
Masa molecular [g/mol]	427,51	449,5	622,73	495,9	465,61
Cristalinidad (PXRD)	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina
Punto de fusión (DSC) [°C]	287,4	NA, múltiples eventos térmicos	182,9	233	NA, hidrato (posible monohidrato)
Entalpia de fusión (DSC) [J/g]	152	NA, múltiples eventos térmicos	48	NA, se descompone al fundirse	NA, múltiples eventos térmicos
Pérdida al secado (TGA) [%] a 150°C	0,12	3,4	0,25	0,7	5,7
Higroscopicidad [%]					
0-40% h.r.	0,136	13,1	0,162	1,44	4,52
0-95% h.r.	0,251	16,2	0,588	15,95	21,77
Cambio de cristalinidad (PXRD)	No	No	No	No	No
Solubilidad [mg/ml] (pH final)					
pH 1 (HCl 0,1N)	<0,0005 (1,59)	<0,0005 (1,03)	0,15 (2,79)	0,14 (1,06)	0,05 (3,89)
pH 4,8 (acetato 50mM)	<0,0005 (4,76)	<0,0005 (5,08)	<0,0005 (4,88)	0,015 (4,76)	<0,0005 (4,90)
pH 6,5 (fosfato 50mM)	<0,0005 (6,87)	0,0006 (8,5)	0,04 (7,27)	0,03 (7,15)	<0,0005 (7,29)
SGF pH 2,0	<0,0005 (2,38)	0,062* (9,13)	<0,0005 (2,37)	0,095 (1,05)	0,003 (3,73)
FaSSIF V2	0,02 (6,34)	0,007 (7,47)	0,01 (6,86)	0,34 (7,45)	0,095 (8,32)
FeSSIF V2	0,06 (5,53)	0,003 (5,66)	0,001 (6,26)	n.d. (problema con la filtración)	n.d. (problema con la filtración)

	Ácido libre	Sodio	Meglumina Forma A	Hemicolina	Potasio
Agua	0,01 (7,63)	0,023 (9,3)	0,07 (10,4)	0,185 (9,77)	1,05 (10,3)
Vel. de disolución intrínseca [mg min ⁻¹ cm ⁻²]					
pH 4,5 (acetato 50mM)	0,013	n.d.	BLQ	BLQ	n.d. (la sal se expandió y se desmoronó; no retiene el área unitaria específica expuesta)
pH 6,8 (fosfato 50mM)	BLQ	n.d.	BLQ	n.d. (la sal se expandió y se desmoronó; no retiene el área unitaria específica expuesta)	n.d. (la sal se expandió y se desmoronó; no retiene el área unitaria específica expuesta)

5 Tabla 5 Propiedades de las formas cristalinas de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de meglumina Todos los datos de estabilidad, datos de solubilidad, propiedades físicas y parámetros de fabricación del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético. La forma A de la sal de meglumina es la forma física preferida basándose en su higroscopicidad favorablemente baja, buena estabilidad en condiciones ambientales y de esfuerzo y propiedades morfológicas, en comparación con otras formas de sal estudiadas. La forma A de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético tiene una estabilidad comparable a la forma del ácido libre pero tiene solubilidad acuosa mejorada sobre la forma de ácido libre. La forma A de 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acetato de meglumina es capaz de proveer exposición múltiple alta (~150x la exposición eficaz) en las dos especies del examen toxicológico preclínico (rata y perro) que se detalla en el ejemplo 9.

Ejemplo 9: Datos *in vivo* clave muestran un desempeño biofarmacéutico avanzado de la meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético

15 La biodisponibilidad oral absoluta de la meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético a partir de una dosis en solución de 30 mg/kg (material de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético de sodio disuelto en HPβCD al 10% en agua purificada o PBS) en el perro es de 1,5 %. A una dosis similar, la formulación de dispersión sólida mostró una exposición aproximadamente 4 veces más alta y una biodisponibilidad oral de 5,4 %. Tras escalación de la dosis a 100 y 300 mg/kg con la dispersión sólida, la exposición aumentó casi linealmente y la biodisponibilidad oral continuó siendo baja (2-3 %).

25 Con una suspensión de sal de meglumina a 100 mg/kg, se observó una disminución de aproximadamente 33 % de la exposición en el plasma en comparación con la dispersión sólida. Sin embargo, de forma similar a la rata, el ABC eficaz del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético en el perro es muy baja (132 nM·h a 0,3 mpk), y por lo tanto la suspensión de sal de meglumina ya provee exposiciones ~150x más altas sobre el ABC eficaz y por lo tanto se consideró como una aproximación adecuada para los estudios de toxicología de GLP. La formulación de dispersión sólida tiene varios desafíos técnicos que pueden ser evitados usando una formulación basada en una suspensión de la forma A de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético.

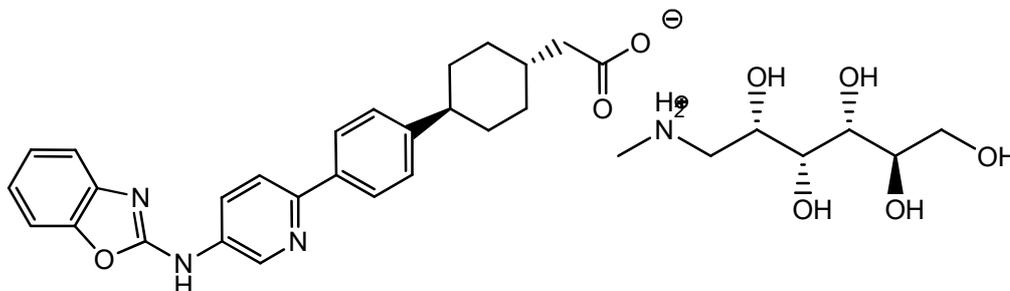
30 Se hizo una comparación directa *in vivo* de suspensiones de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético, y de sal de sodio de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético en rata y ratón. La suspensión de meglumina a 30 mg/kg en el ratón tuvo una biodisponibilidad de 17,3 % contra apenas 9,6 % de la suspensión de sodio. Similarmente, la biodisponibilidad de la suspensión de sodio a 30 y 100 mg/kg en la rata, no resultó lineal a la dosis, mostrando 7,6 % y 4,6 % de

biodisponibilidad, respectivamente. La biodisponibilidad de la sal de meglumina es lineal a la dosis a 30 y 100 mg/kg (3,15 y 3,8 % de biodisponibilidad), y sólo se hace no lineal a 300 mg/kg (1,9 % de biodisponibilidad). A partir de estos datos preclínicos se confirmó que la meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético es una sal que funciona mejor.

- 5 Una formulación de cápsula estándar con meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético es la estrategia de CSF recomendada para sostener la escala de dosis eficaz proyectada para ser humano (11-120 mg) basándose en las siguientes observaciones:
 - Dosis eficaz baja del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético en especies preclínicas (0,1-0,3 mg/kg).
- 10 - Múltiples exposiciones altas en especies preclínicas (rata y perro) de una formulación en suspensión de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.
 - La solubilidad cinética acuosa de la meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético puede mejorarse más (20-60 veces) a partir de una simple mezcla física con polímeros o agentes tensioactivos.
- 15 - Mejora en exposición y linealidad de la dosis de la meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético sobre la sal de sodio.

REIVINDICACIONES

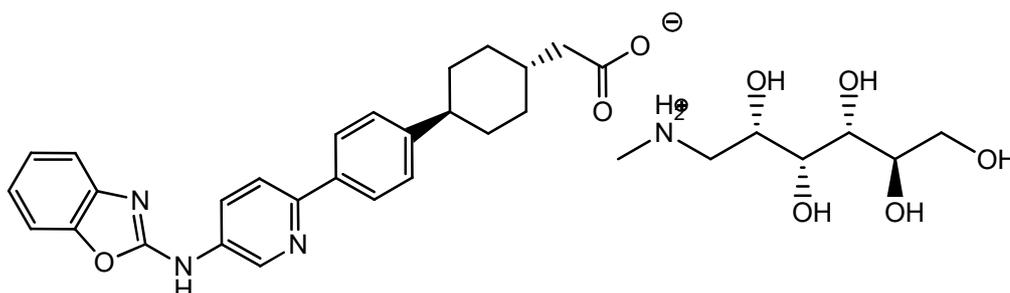
- Una sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético.
- La sal de meglumina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de meglumina es la sal representada por la fórmula (Ia):



5

(Ia).

- Una forma cristalina de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)-acético, representada por la fórmula (Ia):



(Ia).

- La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma es la forma A, **caracterizada por que** dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestra en la Tabla 1;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 1;
- una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la Figura 2.

- La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma es la forma B, **caracterizada por que** dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestra en la Tabla 2;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 3;
- una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la Figura 4.

- La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma es la forma C, **caracterizada por que** dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestra en la Tabla 3;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 5;
 - c) un termograma de calorimetría de barrido diferencial de acuerdo con el que se muestra en la Figura 6; o
- 5 d) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la Figura 7.
7. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde la forma es la forma H, **caracterizada por que** dicha forma tiene por lo menos una de las siguientes características:
- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en grados dos teta ($\pm 0,1$ grados) como se muestra en la Tabla 4;
- 10 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 8; o
- c) una curva de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la que se muestra en la Figura 9.
8. Una composición farmacéutica que comprende la sal de meglumina que se reclama en las reivindicaciones 1 o 2, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende un agente terapéutico adicional.
10. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende un agente terapéutico adicional.
12. Una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1.
- 20 13. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, para usarse en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1.
- 25 15. Una sal para usarse de acuerdo con la reivindicación 12, una forma cristalina para usarse de acuerdo con la reivindicación 13, o una composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la afección o trastorno asociado con la actividad de DGAT1 es deterioro de la tolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 2 u obesidad.

XRPD de sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma A polimorfa

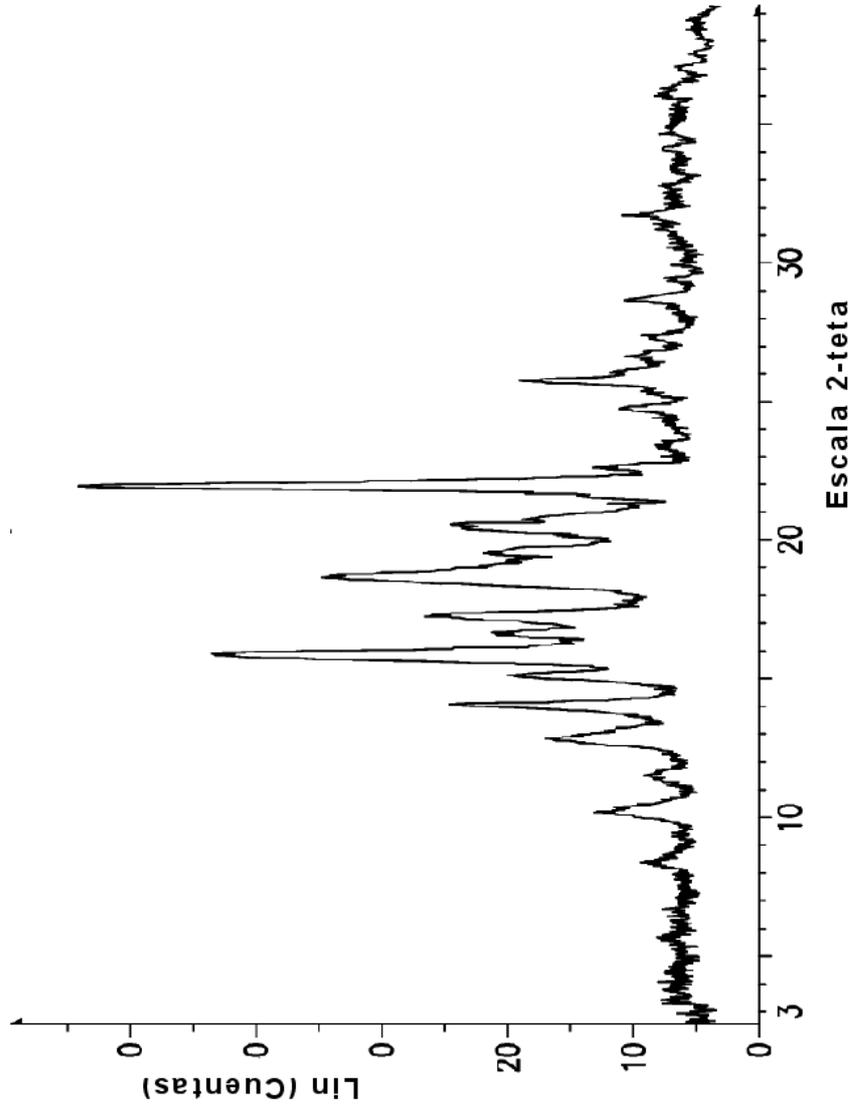


FIG. 1

Termograma de DSC de la sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma A Polimorfa

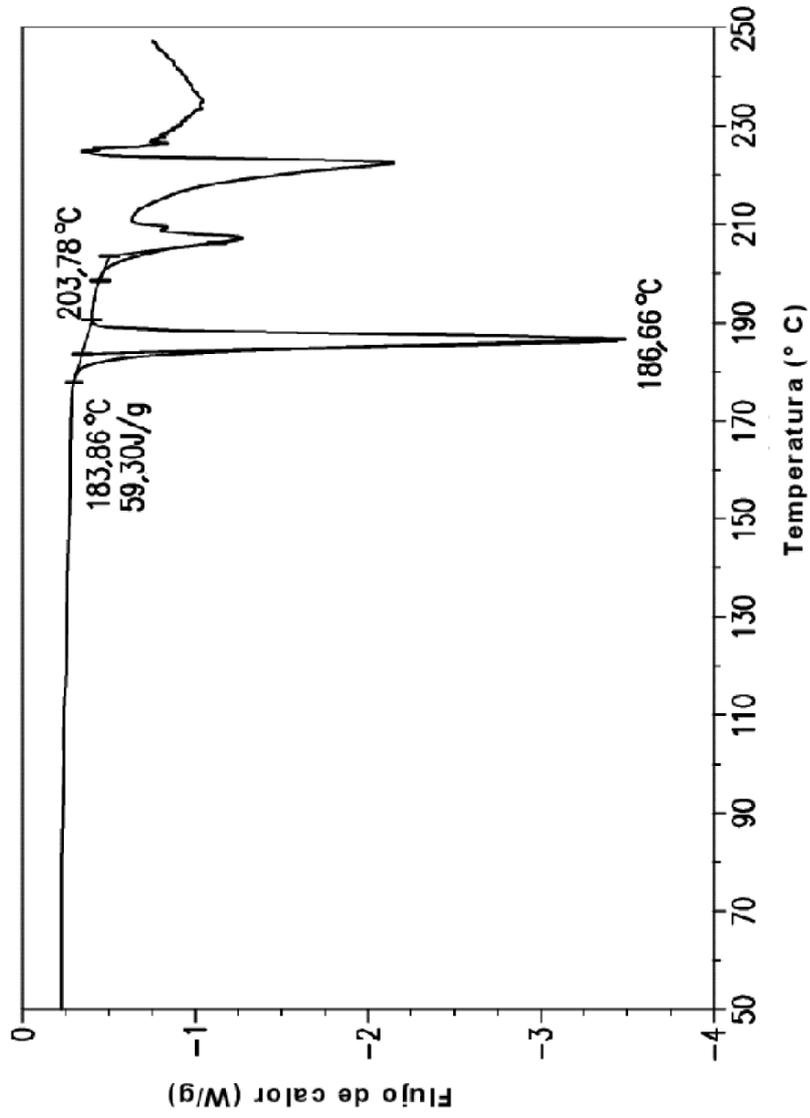


FIG. 2

XRPD de sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma B Polimorfa

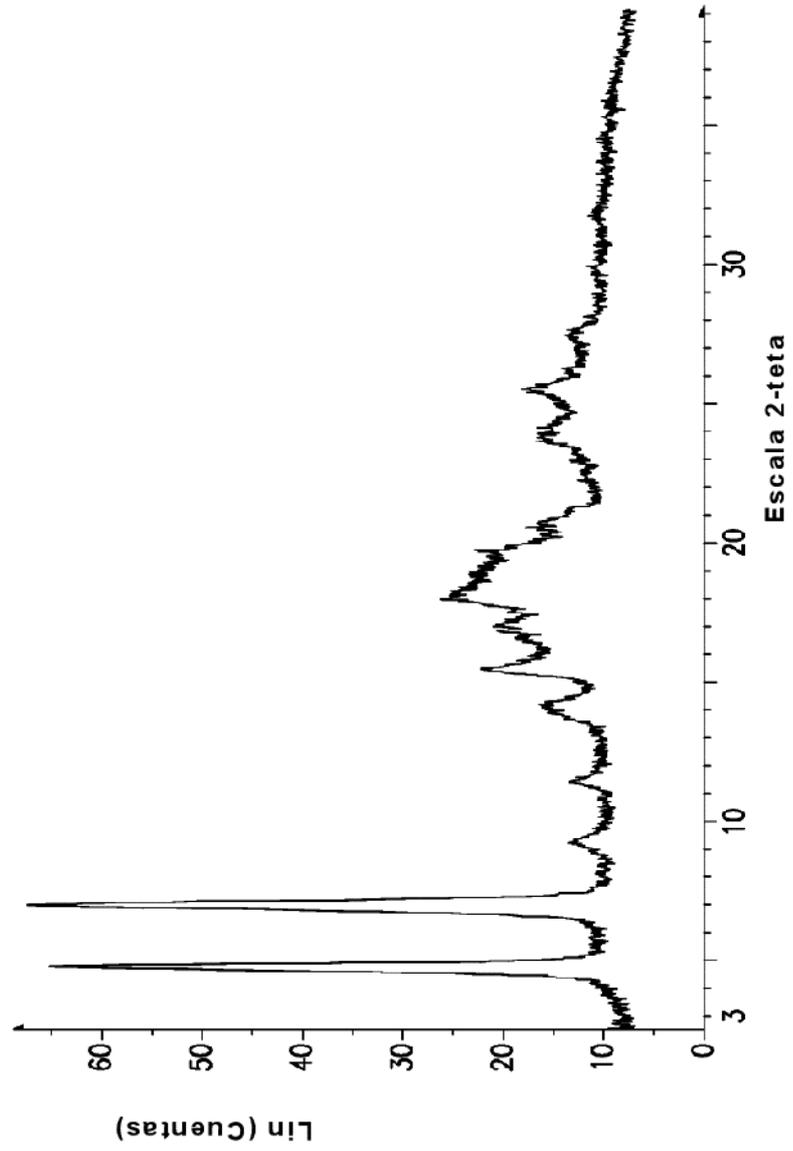


FIG. 3

Termográfico TG/DTA de la sal de meglumina del ácido 2-(1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma B Polimorfa

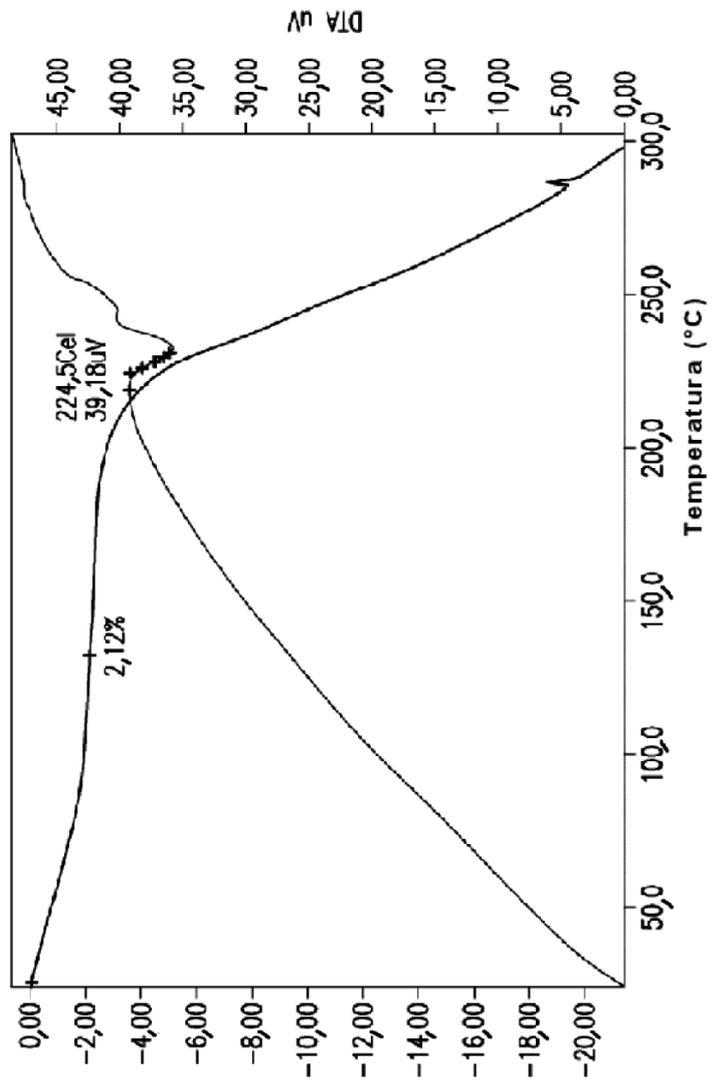


FIG. 4

XRPD de sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-
ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma C Polimorfa

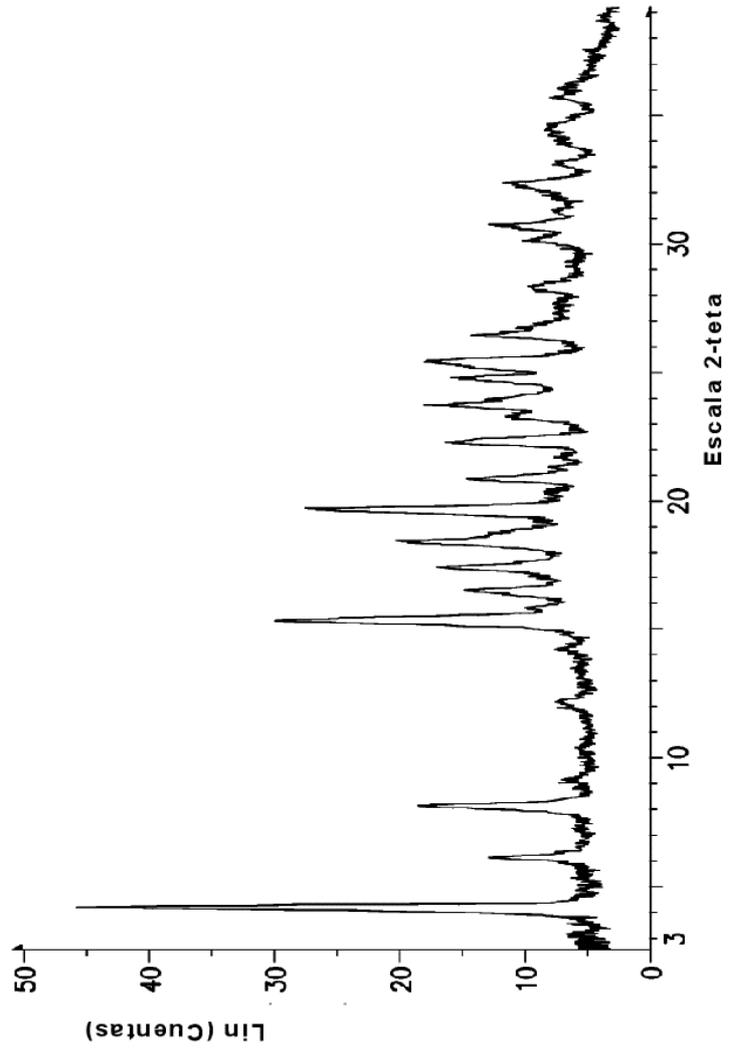


FIG. 5

Termograma de DSC de la sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma C Polimorfa

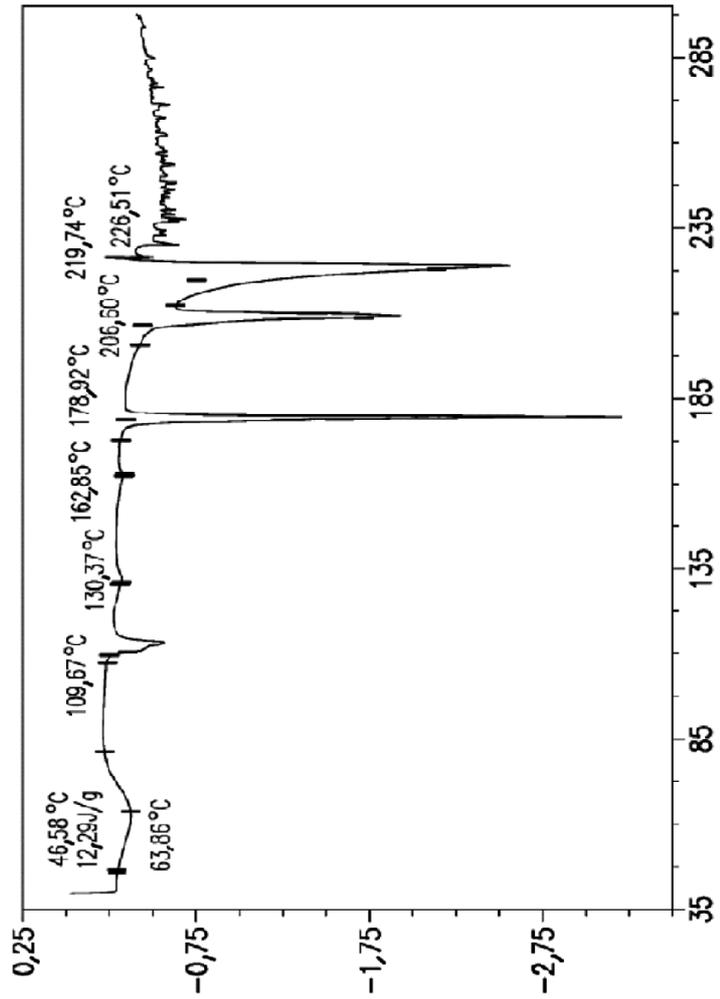


FIG. 6

Termográfico TG/DTA de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma C Polimorfa

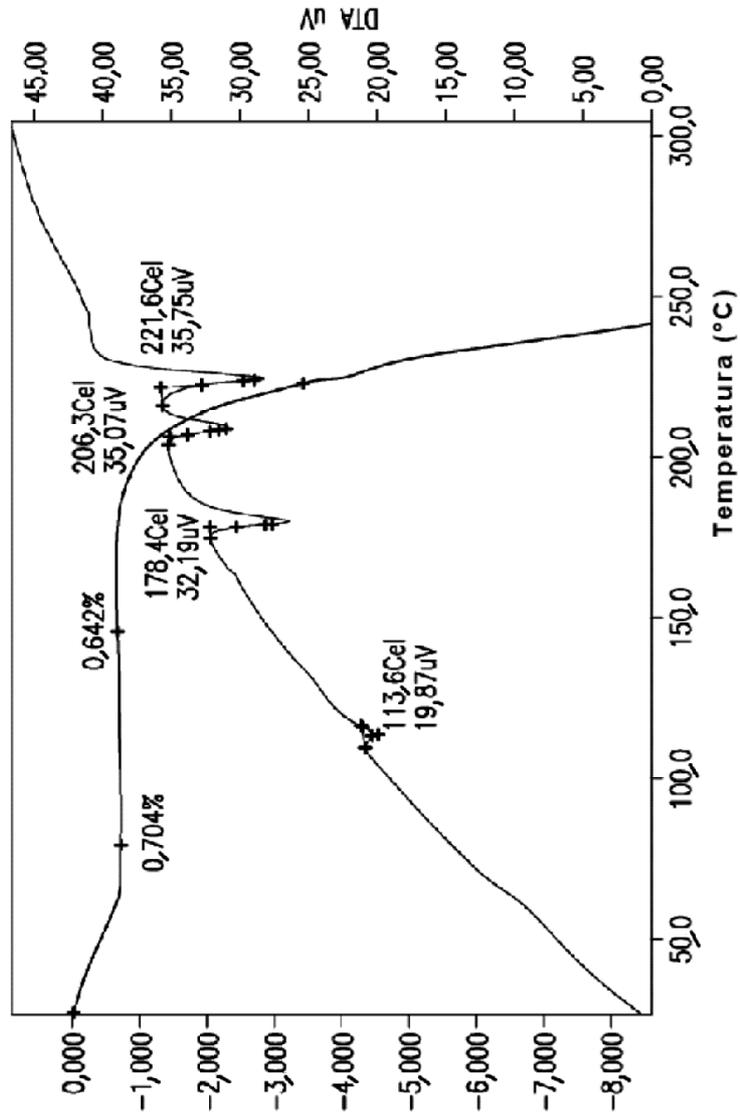


FIG. 7

XRPD de sal de meglumina de ácido 2-((1R,4R)-4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil) acético Forma H Polimorfa

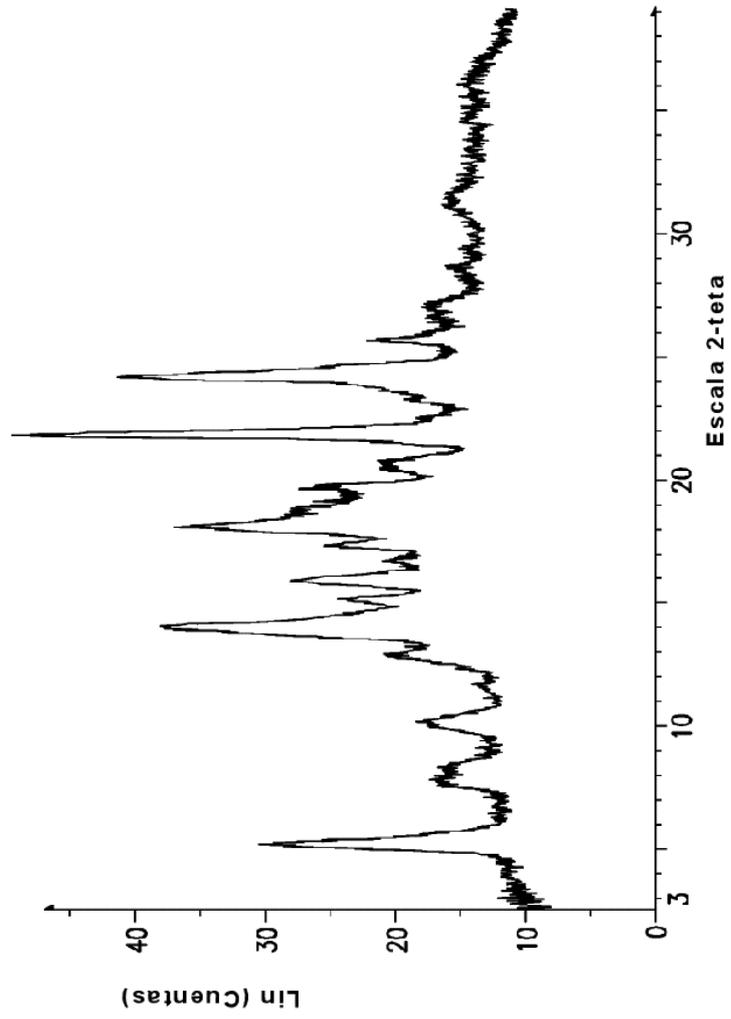


FIG. 8

Termográfico TG/DTA de la sal de meglumina del ácido 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)ciclohexil)acético Forma C Polimorfa

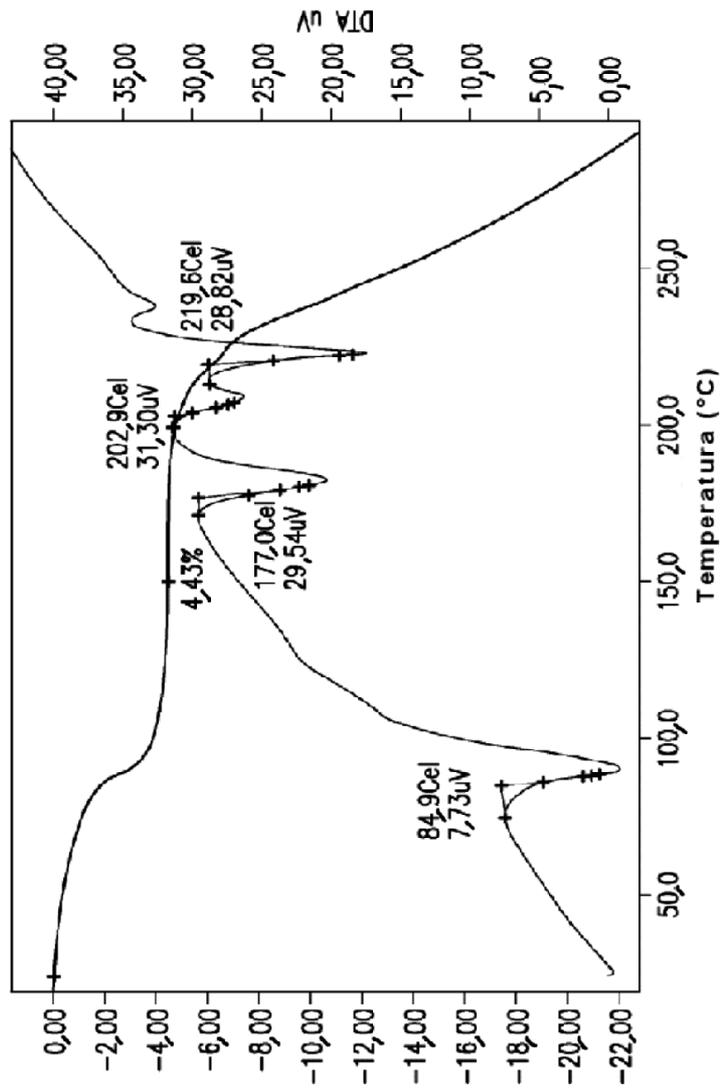


FIG. 9