

PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-36968

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDINI-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 25 de marzo de 2011

P2011/000053

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036968- -00000-0000

Fecha: 2011-03-23 17:11:18 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Evt. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QP



OLARTEM

OLARTE MOURE S. AS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036968- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:11:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIVII Evt: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACIÓN Folios: 39

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000053

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Eta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/056913

Fecha Septiembre 15, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/033481

Fecha Marzo 25, 2010

6

Título (54) SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDINI-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, A61P 31/5377, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 17, 2008

(31) Número de Solicitud

61/097,530

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



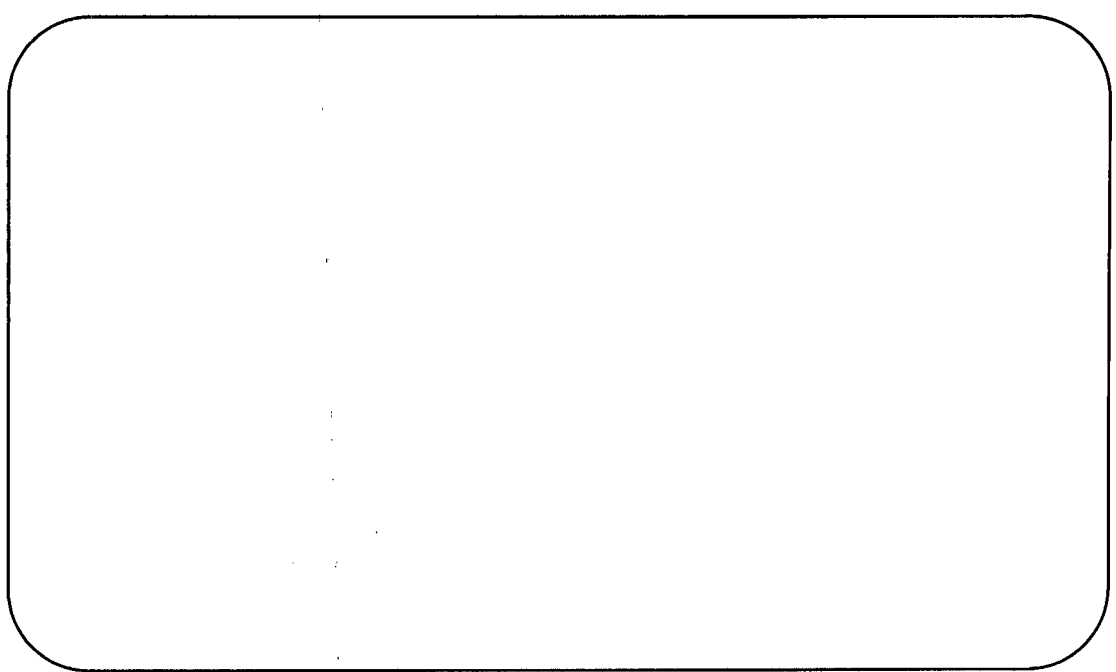
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

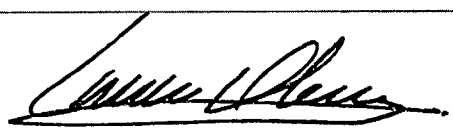


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/056918

Joginder Singh BAJWA,
Linwood Avenue, Elmwood Park,
Nueva Jersey 07407
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Marilyn DE LA CRUZ,
27 Porsche Drive, Matawan,
Nueva Jersey 07747
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Stephanie Kay DODD,
83 Pleasant Street, Ayer,
Massachusetts 01432
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Liladhar Murlidhar WAYKOLE,
11 Putters Road, Succasunna,
Nueva Jersey 07876
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Raeann WU,
2423 Rachel Terrace, Pine Brook,
Nueva Jersey 07058
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Friari y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182305, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 3346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Piehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Lég. Prot. Nr. 975/2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *R. J. J. J.*

3. in his/her function as *Off. Leg.*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *20. Aug. 2006*

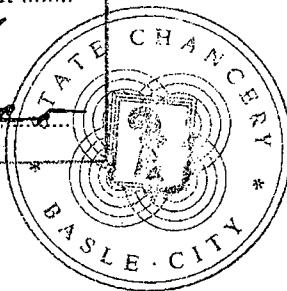
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *0491/18.08.06*

9. Seal /stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from BAJWA, Joginder Singh to NOVARTIS AG, dated 14 September 2009 (14.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from DE LA CRUZ, Marilyn to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from DODD, Stephanie Kay to NOVARTIS AG, dated 10 September 2009 (10.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WAYKOLE, Liladhar Murlidhar to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WU, Raeann to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 March 2010 (25.03.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/033481 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/04 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)2423 Rachel Terrace, Pine Brook, New Jersey 07053
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2009/056918

(74) Agent: **MULKEEN, Matthew**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07926-1080 (US).

(22) International Filing Date:

15 September 2009 (15.09.2009)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/097,580 17 September 2008 (17.09.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

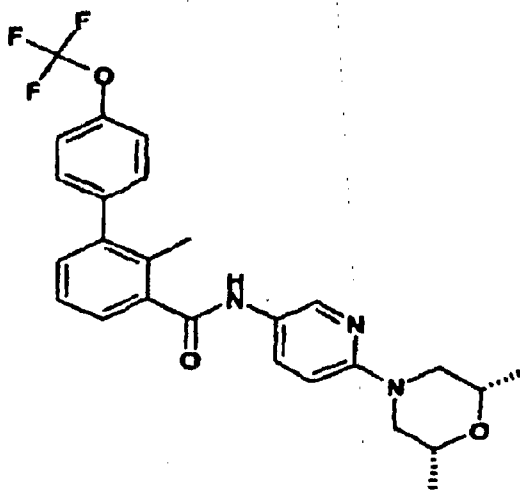
(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAJWA, Joginder Singh** [US/US]; 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407 (US). **DE LA CRUZ, Marilyn** [US/US]; 27 Porsche Drive, Matawan, New Jersey 07747 (US). **DODD, Stephanie Kay** [US/US]; 33 Pleasant Street, Ayer, Massachusetts 01432 (US). **WAYKOLE, Liladhar Murlidhar** [US/US]; 11 Puters Road, Succasunna, New Jersey 07876 (US). **WU, Racann** [US/US];

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: SALTS OF N-[6-(CIS-2,6-DIMETHYLMORPHOLIN-4-YL)PYRIDINE-3-YL]-2-METHYL-4'-(TRIFLUOROMETHOXY)[1,1'-BIPHENYL]-3-CARBOXAMIDE



(1)

(57) Abstract: Salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide are prepared and characterized.

WO 2010/033481 A1

Salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide

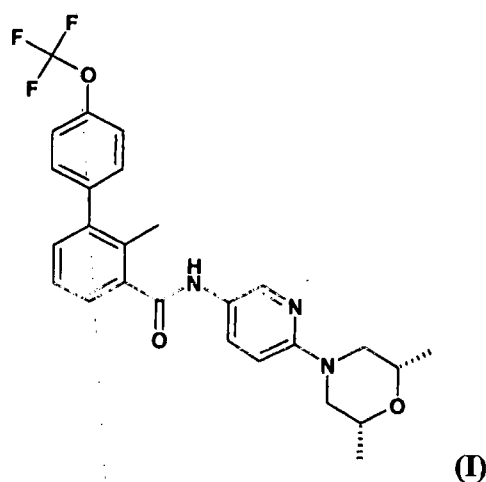
BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] This invention relates to salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide, as well as to pharmaceutical compositions comprising the same and methods of treatment using the same.

Related Background Art

[0002] The compound N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide has the formula (I):



as described in WO 2007/131201. Valuable pharmacological properties are attributed to this compound; thus, it can be used, for example, as modulating the activity of the hedgehog signaling pathway useful in therapy for diseases which respond to modulating the activity of the hedgehog signaling pathway. WO 2007/131201 does not disclose any specific salts or salt hydrates or solvates of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.

[0003] It has been found that the salt forms of the present invention shows that in addition to good physico-chemical properties that salts may have high permeability and high bioavailability.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] The present invention is directed to salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide. Preferred embodiments of the present invention are directed to the hydrochloride, diphosphate and sulfate salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.

[0005] The invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising:

- (a) a therapeutically effective amount of an inventive salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide; and
- (b) at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, vehicle or excipient.

[0006] The present invention is also directed to a method of treating a disease which responds to modulating the activity of the hedgehog signaling pathway comprising the step of administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of an inventive salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0007] Figure 1 shows the x-ray powder diffraction pattern for N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide diphosphate salt.

[0008] Figure 2 shows the x-ray powder diffraction pattern for N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide monosulfate salt.

[0009] Figure 3 shows the x-ray powder diffraction pattern for N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide monohydrochloride salt.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0010] As used herein, "salt" refers to a compound prepared by the reaction of an organic acid or base drug with a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid or base; as used herein, "salt" includes hydrates and solvates of salts made in accordance with this invention. Exemplary pharmaceutically acceptable mineral or organic acids or bases are as listed in Tables 1-8 in *Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), VHCA, Zurich 2002, pp. 334-345. In particular, salts include, but are not limited to, hydrochloride, phosphate, sulfate, mesylate, esylate and besylate salt forms. As used herein, "polymorph" refers to a distinct "crystal modification" or "polymorphic form" or "crystalline form", which differs from another with respect to x-ray powder diffraction pattern, physico-chemical and/or pharmacokinetic properties, and thermodynamic stability.

[0011] An embodiment of the present invention is directed to salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide. In preferred embodiments, the salt is selected from the mono hydrochloride, diphosphate and mono sulfate salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide. A particularly preferred embodiment of the of the present invention are the diphosphate and the mono sulfate salts of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.

[0012] The present invention may be used for treating carcinoma including that of the bladder (including accelerated and metastatic bladder cancer), breast, colon (including colorectal cancer), kidney, liver, lung (including small and non-small cell lung cancer and lung adenocarcinoma), ovary, prostate, testes, genitourinary tract, lymphatic system, rectum, larynx, pancreas (including exocrine and endocrine pancreatic carcinoma), esophagus, stomach, gall bladder, cervix, thyroid, and skin (including squamous cell carcinoma); tumors of the central and peripheral nervous system including astrocytoma, neuroblastoma, glioma,

- 4 -

medulloblastoma and schwannomas; tumors of mesenchymal origin including fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, and osteosarcoma; and other tumors including melanoma, Merkel cell carcinoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, seminoma, thyroid follicular cancer, and teratocarcinoma. The present invention may also be used for treating mastocytosis, germ cell tumors, pediatric sarcomas, and other cancers.

[0013] The present invention is also useful for inhibiting the growth and proliferation of hematopoietic tumors of lymphoid lineage such as leukemia, including acute lymphocytic leukemia (ALL), acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkins lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, hairy cell lymphoma, histiocytic lymphoma, and Burkitts lymphoma; and hematopoietic tumors of myeloid lineage including acute and chronic myelogenous leukemias (CML), myelodysplastic syndrome, myeloid leukemia, and promyelocytic leukemia.

Example 1

Preparation of the diphosphate salt

[0014] To a 250 mL, three-necked reaction flask 7.0 g (0.0144 mole) of 2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-3-carboxylic acid [6-(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-amide free base and acetonitrile (178.5 mL, HPLC grade) was added under nitrogen. The suspension was heated to 58°C under nitrogen over 20 minutes to obtain a clear solution. To the reaction solution 3.403 g of 85% phosphoric acid in water (2 equiv) was added over 18 minutes. Within 5 minutes of the phosphoric acid addition, N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide diphosphate precipitates out. The white slurry was stirred and cooled to room temp over 100 minutes. The slurry was then cooled to $0 \pm 5^\circ\text{C}$ over 5 minutes and stirred for 1 hour. The mixture was filtered under suction and solid was washed with acetonitrile (3 x 9.4 mL). The drug substance was dried under vacuum at 50°C for 16 hours to obtain 9.63 g of the phosphate salt (yield: 98%).

Example 2

Preparation for the monosulfate salt

[0015] To a 100 mL, three-necked reaction flask was charged 3.0 g (6.18 mmole) of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide free base and acetonitrile (35 mL, HPLC grade) under nitrogen. The suspension was heated to 50°C under nitrogen over 30 minutes to obtain a clear solution. To the mixture was added a 1.5 mL of 6 M sulfuric acid (1.5 equiv) over 10 minutes. The mixture was stirred at 50°C for 3 hours and allowed to cool to 25°C over 25 minutes. Within 5 minutes the solids came out. The slurry was stirred at 25°C for 16 hours. The mixture was filtered under suction and solid was washed with acetonitrile (10 mL). The drug substance was dried under vacuum at 55°C for 16 hours to obtain 3.0 g of the sulfate salt (yield: 83%).

Example 3

Preparation for the monohydrochloride salt

[0016] To a 100 mL, three-necked reaction flask was charged 3.0 g (6.18 mmole) of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide free base and acetone (25 mL, HPLC grade) under nitrogen. The suspension was stirred at 25°C under nitrogen for 30 minutes to obtain a clear solution. To the mixture was added a 1.5 mL of 6 M hydrochloric acid (1.5 equiv) over 10 minutes. Within 5 minutes the solids came out. The slurry was stirred at 25°C for 16 hours. The mixture was filtered under suction and solid was washed with acetone (10 mL). The drug substance was dried under vacuum at 55°C for 16 hours to obtain 3.0 g of the hydrogen chloride salt (yield: 93%).

Example 4

Table 1 below shows stability measured by degradation products (or assay) and appearance color. DPs are analyzed by HPLC (method see Table 3). They are calculated as area-% products. Compositions of the mixtures in mass% are as follows. Mixture 1: Lactose 200 mesh / maize starch modified 1500 LM / Aerosil 200 / Magnesiumstearate 78.5:20:0.5:1 (m/m/m/m). Mixture 2: Mannitol / Avicel PH 102 / Cutina HR (57:38:5) (m/m/m).

Table 1

Test Conditions	Salt Form					
	Phosphate, di		Sulfate, mono		Hydrochloride, mono	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Unstressed drug substance						
Bulk	1.02	-	0.42	-	0.30	-
0.2 % solutions or suspensions, 2 week 50°C						
pH 1	0.99	A↓	-	-	-	-
pH 3	1.07	A↓	-	-	-	-
pH 5	1.04	A↓	-	-	-	-
pH 7	1.06	A↓	-	-	-	-
pH 9	1.05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1.03	A↓	-	-	-	-
Water	1.07	A↓	0.41	A↓	0.31	A↓
Methanol	1.02	A*	0.68	A*	2.06	A*
Acetonitrile	1.93	A*	0.44	A*	0.38	A*
Acetonitrile/Water (50:50)	1.10	A*	0.80	A*	1.72	A*
2% (or 5%) solutions or suspensions, 1 day room temperature						
0.5% CMC	-	A↓	0.45	A↓	0.33	A↓
HPMC Cellulose 4000 0.5%	1.04	A↓	0.47	A↓	0.32	A↓
Tween 80, 0.8%	1.07	A↓	0.43	A↓	0.31	A↓
Solid state, 2 week 50°C, tight container						
Bulk (HPLC)	1.03	A	0.40	A	0.31	A

- 7 -

Test Conditions	Salt Form					
	Phosphate, di		Sulfate, mono		Hydrochloride, mono	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Bulk (XRPD)	No change	-	No change	-	No change	-
Solid state, 2 week 80°C, tight container						
Bulk (HPLC)	1.06	A	0.43	A	0.35	A
Bulk (DSC)	No change	-	No change	-	No change	-
2 weeks 50°C, tight container						
1% in mixture 1	0.96	A	0.41	A	0.27	A
1% in mixture 2	1.11	A	0.44	A	0.39	A
Solid state, 2 week 50°C/ 75% r.h.						
Bulk (HPLC)	0.96	A	0.42	A	0.29	A
Bulk (XRPD)	Slightly changed *	-	No change	-	No change	-
Solid state, 2 week 80°C/ 75% r.h.						
Bulk (HPLC)	1.02	A	1.34	A	0.35	A
Bulk (XRPD)	Changed* *	-	No change	-	No change	-
2 weeks 50°C/ 75% r.h.						
1% in mixture 1	1.59	A	0.70	A	2.85	A
1% in mixture 2	1.01	A	0.41	A	0.31	A
Xenon light (approx. 1200 kLuxh)						
Bulk (HPLC)	1.35	A	1.1	A	1.46	B
Bulk (XRPD)	No change	-	No change	-	No change	-
Bulk corrosivity						
2 day 80% r.h. with stainless steel coupon	No visible change in the surface of the stainless steel coupon		No visible change in the surface of the stainless steel coupon		No visible change in the surface of the stainless steel coupon	

* There is a new peak in the XRPD pattern when compared with the unstressed diphosphate.

** The XRPD pattern is similar to that of phosphate, yet with one extra peak.

- ↓ Suspension

- Test not performed

B Slight discoloration

D Strong discoloration
- * Clear solution after stress test

A No change of color

C Medium discoloration

Example 5

Table 2 below shows chemical and physico-chemical characteristics.

Table 2

Parameter	Salt Form					
	Phosphate, di		Sulfate, mono		Hydrochloride, mono	
Elementary analysis	calcul.	found	calcul.	found	calcul.	found
% C	45.82	46.06	53.51	53.28	59.83	60.11
% H	4.73	5	4.84	4.91	5.21	5.06
% F	8.36	8.35	9.77	9.44	10.92	10.69
% N	6.17	6.08	7.2	7.08	8.05	7.88
% O	25.82	25.29	19.19	20.29	9.2	9.93
% P	9.09	9.22				
% S			5.49	5.68		
% Cl					6.79	6.33
DSC-Purity						
Heating rate 10°C/min	N/A		N/A		N/A	
HPLC-Purity (e.g. area-%)						
	1.02		0.42		0.30	
Melting point (DSC)						
Heating rate [°C /min]	10		10		10	
Melting enthalpy (J/g)	N/A		N/A		N/A	
pH of 1% solution or suspension						
In water	2.02		1.45		1.69	
Solubility (approx. at 25°C, mg/ml)						
0.1N HCL	0.004 (Final pH 1.04)		0.003 (Final pH 1.09)		0.002 (Final pH 1.02)	

- 9 -

Parameter	Salt Form		
	Phosphate, di	Sulfate, mono	Hydrochloride, mono
Phosphate buffer, pH 6.8	0.001 (Final pH 2.86)	0.002 (Final pH 1.82)	0.000 (Final pH 5.93)
Water	0.009 (Final pH 1.94)	0.007 (Final pH 1.26)	0.005 (Final pH 1.67)
Methanol	>40	24.4	>40
Ethanol	19.7	19.7	56.4
2- Propanol	14.3	4	10.3
Acetone	2.8	1.7	3.2
Ethyl Acetate	0.3	0.09	2.5
Acetonitrile	0.4	1.4	4.1
Thermogravimetry (weight loss in%)			
Heating rate 10°C/min (%)	0.19% at 150°C	1.89% at 150°C	0.48% at 150°C
Residual solvents (%)			
	Heptane: 0.0001463, Acetonitrile,	Acetonitrile: 0.419087, Water: 1.36,	Acetone: 0.0002356, Water: 0.4,.
Intrinsic dissolution rate (mg min ⁻¹ cm ⁻²)			
HCl 0.1N	-	-	-
Water	-	-	-
Water + Surfactant (SDS)	-	-	-
NMR	Chemical shift changed	Chemical shift changed	Chemical shift changed

* Attempts to measure intrinsic dissolution rate were not successful due to low solubility.

Example 6

Table 3 below shows morphic properties.

Table 3

Parameter	Salt form					
	Phosphate, di		Sulfate, mono		Hydrochloride, mono	
Thermal properties						
As is	213°C		N/A		N/A	
- DSC	Crystalline		Crystalline		Crystalline	
- XRPD (crystallinity)						
After heating and cooling-	N/A		N/A		N/A	
- DSC	N/A		N/A		N/A	
- XRPD	N/A		N/A		N/A	
Hygroscopicity						
As is	0.19 at 150°C		1.89 at 150°C		0.48 at 150°C	
- Loss on drying by TGA (%)						
DVS						
RH (%)	Sorp. Weight % chg.	Desorp. Weight % chg.	Sorp. Weight % chg.	Desorp. Weight % chg.	Sorp. Weight % chg.	Desorp. Weight % chg.
0.0	0.000	-0.038	0.000	1.007	-0.0001	-0.0114
25.0	0.059	0.136	1.232	1.256	0.3334	0.3799
50.0	0.149	0.341	1.455	1.495	0.4660	0.4932
75.0	0.270	1.268	1.634	1.716	0.5753	0.6069
85.0	0.400	1.828	1.835		0.6525	0.6817
95.0	3.420	3.420	2.330	2.330	0.8784	0.8784
- XRPD after DVS test	No change		No change		No change	
Crystal modification after 72 hours vibration						
	DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG		DSC/XRPD/TG	
Water	XRPD pattern changed, different than free base. Final pH 1.94		Dissociated to free base. Final pH 1.26		Dissociated to free base Final pH 1.94	

- 11 -

Parameter	Salt form		
	Phosphate, di	Sulfate, mono	Hydrochloride, mono
pH 6.8 buffer	XRPD pattern changed, different than free base. Final pH 2.86	Dissociated to free base Final pH 1.82	No form change Final pH 5.93
pH 3 buffer	XRPD pattern changed, different than free base. Final pH 2.15	Dissociated to free base Final pH 2.00	Dissociated to free base Final pH 2.89
0.1N HCl solution	XRPD pattern changed, different than free base.	XRPD pattern changed, different than that of free base.	XRPD pattern changed, different than that of free base.
Methanol	-	Y, crystalline to crystalline	-
Ethanol	XRPD pattern changed, poorer crystalline than the original.	N, no form change	N, no form change
Iso Propanol	N, no form change	N, no form change	N, no form change
Ethyl acetate	N, no form change	N, no form change	N, no form change
Acetone	N, no form change	Y, crystalline to crystalline	N, no form change
Acetonitrile	N, no form change	N, no form change	N, no form change
Effect of grinding			
	No change in XRPD	No change in XRPD	No change in XRPD
Effect of compression			
	No change in XRPD	No change in XRPD	No change in XRPD

N - no, Y - yes

Example 7

[0017] Rat TK data of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide diphosphate dosed as a suspension, with a 10-fold increase in dose, showed a 3.1-fold increase in exposure from 10 to 100 mpk. The inter-subject exposure is slightly variable, especially at high dose (100 mpk). See Table 4.

Table 4

Dose (mg/kg)	Rat	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	AUC ₀₋₂₄ /dose (ng*h/mL)/ (mg/kg/day)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /dose (ng/mL)/ (mg/kg/day)	t _{max} (h)
10	001	43300	4330	2820	282	8.00
	002	52800	5280	3160	316	8.00
	003	49400	4940	3100	310	4.00
100	004	232000	2320	14800	148	8.00
	005	96800	968	4520	45.2	8.00
	006	131000	1310	7490	74.9	8.00

Example 8

[0018] A suspension formulation of the free form and the diphosphate salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide are dosed to rat at 3 mpk and 2.1 mpk, respectively. It was found that the disphosphate salt provided a large increase in exposure (16-fold increase) compared to the free form as outline in Table 5.

Table 5

PK Parameter	2.1 mg/kg PO dose in suspension		3.0 mg/kg PO dose in suspension		IV 3 mg/kg**	
	Diphosphate salt		Free base *		Free base	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
AUC _{last} (nM*h)	5747	1395	510	153	17500	n=2
AUC _{last} /dose (nM*h)/mg/kg	2737	664	170	51	5830	n=2
AUC _{inf} (nM*h)	5917	1451	512	140	17500	n=2
AUC _{inf} /dose(nM*h)/mg/kg	2818	691	171	46.7	5840	n=2
C ₀ /C _{max} (nM)	947	167	237	76.3	6108	n=2
C _{max} /dose (nM/mg/kg)	451	79.3	78.9	25.4		
T _{max} (h)	2.00	0.00	0.500	0.00		
%F	48%		3%			

Example 9

Details about methodology, instruments and standards used in Examples 4-5

1 pH value

The pH was determined by transferring approximately 10 mg of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide salt to a 20 mL vial and adding 10 mL of the corresponding buffer or water. The solutions were stirred continuously as the pH was measured.

2 Determination of approximate solubility

Excess salts were equilibrated in solvents for 1 day at 25 ± 0.5°C. Slurries were filtered and the filtrate saved for HPLC solubility determination.

3 Hygroscopicity

Sorption/desorption isotherms: Instrument, Surface Measurement System DVS-1 temperature at 25± 0.5°C.

4 Polymorphism behavior

Slurries of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide salts were stirred at high speed for 24 hours at 25± 0.5°C. The slurries were filtered and the solids collected for XRPD analyses.

5 HPLC Method

Column: Symmetry C18, 3.5 micrometer particle diameter, 4.6 x 75mm (Waters)

Column temperature: 35 degrees

Flow rate: 1 mL/min

Mobile phase: A = 0.1% TFA in water, and B = acetonitrile

Gradient table shown below in Table 6:

Table 6

	Time (min)	Flow (mL/min)	%A	%B
1		1.00	85	15
2	10	1.00	15	85
3	10.5	1.00	15	85
4	10.6	1.00	85	15

Stability sample preparation for HPLC analysis:

For phosphate in pH 1 buffer solution, acetonitrile was added to dilute the 0.2% slurry to 0.1% clear solution. For phosphate in the rest of buffer solutions, tetrahydrofuran was added to dilute the 0.2% slurry to 0.1% clear solution. For salts in water, acetonitrile was added to dilute the 0.2% slurry to 0.1% clear solution. For salts in methanol, acetonitrile or acetonitrile/water (50:50, v/v), the corresponding solvent or solvent mixture was added to dilute the 0.2% slurry to 0.1% clear solution. For salts in 0.5% CMC, HPMC cellulose 4000 0.5%, or Tween 80, 0.8%, tetrahydrofuran and water were added to dilute the 2% slurry to 0.1% clear solution and to reach tetrahydrofuran/water 50:50 (v/v). For bulk stability samples (including the samples in excipient mixtures), acetonitrile/water (80:20, v/v) was added to make 0.1% clear solution.

Example 10

The sulfate salt and diphosphate salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide (Compound A in Table 7 below) are dosed as a suspension at 1 mg/mL in 0.5% Methyl Cellulose/0.5% Tween 80 at a dosing volume of 10 mL/kg to Wistar rats. The diphosphate salt was found to give 1.6x more exposure in terms of AUC (0-24 hours) ng*hr/mL when compared to the sulfate salt. Results are shown below in Table 7.

Table 7

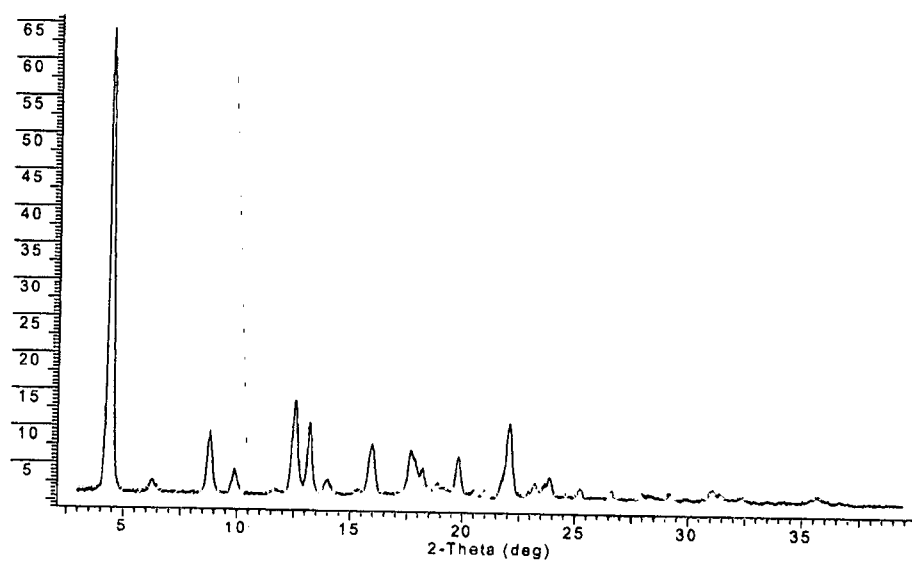
Compound	Dose (mg/ kg)	Rat	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	AUC ₀₋₂₄ /dose (ng*h/mL) / (mg/kg/day)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dose (ng/mL)/ (mg/kg/day)	t _{max} (h)
Compound A Sulfate	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3560	360	1
Compound A Diphosphate	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

As shown in Table 7, the mean tmax for sulfate salt is shorter (2.3 hours) versus diphosphate salt (6.7 hours). The mean cmax/dose for phosphate is 303 and for sulfate is 244. The mean auc/dose for phosphate is 4850, for sulfate is 3030. Overall, the sulfate salt showed less exposure in-vivo (about 40% less) than the diphosphate salt.

[0019] While the invention has been described above with reference to specific embodiments thereof, it is apparent that many changes, modifications, and variations can be made without departing from the inventive concept disclosed herein. Accordingly, it is intended to embrace all such changes, modifications, and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims. All patent applications, patents, and other publications cited herein are incorporated by reference in their entirety.

WHAT IS CLAIMED 1S:

1. A salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.
2. The salt of Claim 1, wherein the salt is a mono hydrochloride salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.
3. The salt of Claim 1, wherein the salt is a diphosphate salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.
4. The salt of Claim 1, wherein the salt is a mono sulfate salt of N-[6-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)pyridine-3-yl]-2-methyl-4'-(trifluoromethoxy)[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide.
5. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) a therapeutically effective amount of a salt according to any one of Claims 1-4; and
 - (b) at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, vehicle or excipient.
6. A method of treating a disease which responds to an inhibition of protein kinase activity comprising the step of administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of a salt according to any one of Claims 1-4.

XRPD Pattern for Diphosphate Salt**Figure 1**

XRPD Pattern for Monohydrochloride Salt

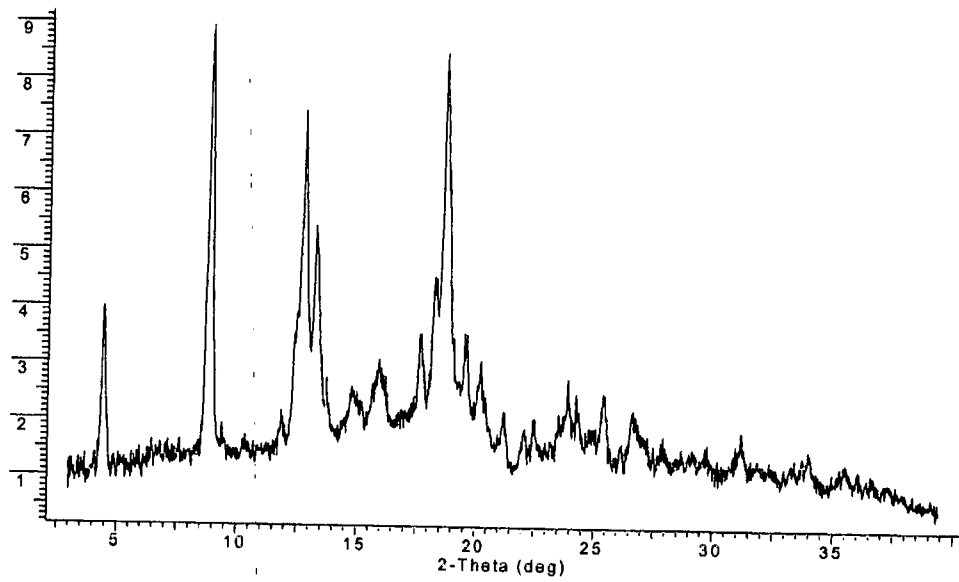


Figure 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/056918

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/04 A61K31/5377 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/131201 A (IRM LLC [US]; GAO WENQI [US]; JIANG JIQING [US]; WAN YONGQIN [US]; CHE) 15 November 2007 (2007-11-15) cited in the application paragraph [0028]; claims 1,5,10 -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2009

Date of mailing of the international search report

16/11/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/056918

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007131201 A	15-11-2007	AR 060858 A1	16-07-2008
		AU 2007247860 A1	15-11-2007
		CA 2650248 A1	15-11-2007
		CL 12692007 A1	14-03-2008
		CN 101437800 A	20-05-2009
		EA 200870504 A1	28-04-2009
		EC SP088860 A	30-12-2008
		EP 2021328 A2	11-02-2009
		JP 2009536220 T	09-10-2009
		KR 20080109343 A	12-12-2008
		US 2009203666 A1	13-08-2009

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
25 de Marzo de 2010 (25.03.2010)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2010/033481 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

C07D 413/04 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2009/056918

(22) Fecha de Presentación Internacional:

15 de Septiembre de 2009 (15.09.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/097,580 17-Septiembre-2008 (17.09.2008) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BAJWA, Joginder Singh** [US/US]; 50 Linwood Avenue, Elmwood Park, Nueva Jersey 07407 (US). **DE LA CRUZ, Marilyn** [US/US]; 27 Porche Drive, Matawan, Nueva Jersey 07747 (US). **DODD, Stephanie Kay** [US/US]; 83 Pleasant Street, Ayer, Massachusetts 01432 (US). **WAYKOLE, Liladhar Murlidhar** [US/US]; 11 Putters Road, Succasunna, Nueva Jersey 07876 (US). **WU, Raeann** [US/US]; 2423 Rachel Terrace, Pine Brook, Nueva Jersey 07058 (US).

(74) Agente : **MULKEEN, Matthew**; Novartis, Departamento de Patentes, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MI, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): AFIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

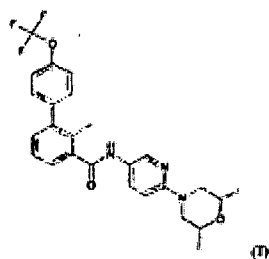
Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))
- con respecto al derecho de la solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(2))

(54) Título : **SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDIN-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA**



(57) Resumen:

Se preparan y se caracterizan sales de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

WO 2010/033481 A1

SALES DE N-[6-(CIS-2,6-DIMETIL-MORFOLIN-4-IL)-PIRIDIN-3-IL]-2-METIL-4'-(TRIFLUORO-METOXI)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBOXAMIDA

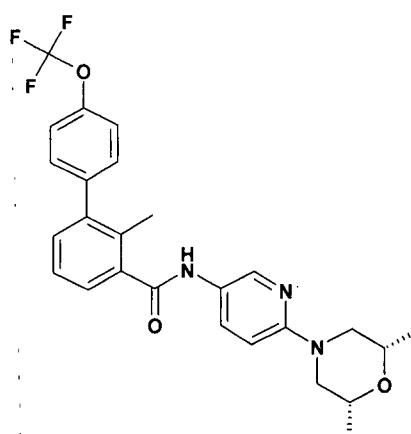
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a sales de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, así como a composiciones farmacéuticas que la comprenden, y a métodos de tratamiento utilizando las mismas.

10 Técnica Antecedente Relacionada

El compuesto de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida tiene la Fórmula (I):



(I)

como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2007/131201. Se atribuyen propiedades farmacológicas valiosas a este compuesto; por consiguiente, se puede utilizar, por ejemplo, como modulador de la actividad de la senda de señalización de

hedgehog, útil en la terapia para enfermedades que respondan a la modulación de la actividad de la senda de señalización de hedgehog. La Publicación Internacional Número WO 2007/131201 no da a conocer sales específicas o hidratos o solvatos de sales de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-
5 [1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

Se ha encontrado que las formas de sal de la presente invención muestran que, en adición a las buenas propiedades fisicoquímicas, las sales pueden tener una alta permeabilidad y una
10 alta biodisponibilidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a sales de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida. Las modalidades preferidas de la presente
15 invención se refieren a las sales de clorhidrato, difosfato y sulfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden:

20 (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de la invención; y

(b) cuando menos un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención también se refiere a un método para el

tratamiento de una enfermedad que responda a la modulación de la actividad de la senda de señalización de hedgehog, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de N-
5 [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la sal de difosfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-
10 piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la sal de mono-sulfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X para la sal de mono-clorhidrato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-
15 carboxamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en la presente, "sal" se refiere a un compuesto
20 preparado mediante la reacción de un fármaco de ácido o base orgánico con un ácido o base mineral u orgánico farmacéuticamente aceptable; como se utiliza en la presente, "sal" incluye hidratos y solvatos de las sales hechas de acuerdo con esta invención. Los ácidos o bases minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables
25 de ejemplo son como se enlistan en las Tablas 1 a 3 de *Handbook of*

Pharmaceutical Salts, P. H. Stahl y C.G. Wermuth (Editores), VHCA, Zurich 2002, páginas 334-345. En particular, las sales incluyen, pero no se limitan a, las formas de sal de clorhidrato, fosfato, sulfato, mesilato, esilato, y besilato. Como se utiliza en la presente, "polimorfo" se refiere a una "modificación de cristal" o "forma polimórfica" o "forma cristalina" distinta, la cual difiere de otra con respecto al patrón de difracción en polvo de rayos-X, a las propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas, y a la estabilidad termodinámica.

Una modalidad de la presente invención se refiere a las sales de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida. En las modalidades preferidas, la sal se selecciona a partir de las sales de monoclorhidrato, difosfato, y mono-sulfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida. Una modalidad particularmente preferida de la presente invención es el de las sales de difosfato y mono-sulfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

La presente invención se puede utilizar para el tratamiento de carcinoma, incluyendo aquél de la vejiga (incluyendo cáncer de vejiga acelerado y metastásico), de mama, colon (incluyendo cáncer colo-rectal), riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer pulmonar microcelular y no microcelular, y adenocarcinoma pulmonar), de ovario, próstata, testículos, tracto genitourinario, sistema linfático,

recto, laringe, páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exócrino y endocrino), de esófago, estómago, vesícula biliar, cérvix, tiroides, y de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, meduloblastoma, y schwannomas; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, carcinoma de células de Merkel, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides, y teratocarcinoma. La presente invención también se puede utilizar para el tratamiento de mastocitosis, tumores de células germinales, sarcomas pediátricos, y de otros cánceres.

La presente invención también es útil para inhibir el crecimiento y la proliferación de los tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tales como leucemia, incluyendo leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células-B, linfoma de células-T, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico, y linfoma de Burkitts; y de los tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas (CML), síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide, y leucemia promielocítica.

Ejemplo 1

Preparación de la sal de difosfato.

A un matraz de reacción de tres cuellos, de 250 mililitros, se le agregaron 7.0 gramos (0.0144 moles) de la base libre de la [6-(cis-

2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico y acetonitrilo (178.5 mililitros, grado de HPLC) bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 58°C bajo nitrógeno durante 20 minutos, para obtener una solución
5 transparente. A la solución de la reacción se le agregaron 3.403 gramos de ácido fosfórico al 85 por ciento en agua (2 equivalentes) durante 18 minutos. Dentro de 5 minutos de la adición del ácido fosfórico, se precipitó el difosfato de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-
10 carboxamida. La pasta acuosa blanca se agitó y se enfrió a temperatura ambiente durante 100 minutos. Entonces la pasta acuosa se enfrió a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró bajo succión, y el sólido se lavó con acetonitrilo (9.4 mililitros, tres veces). La sustancia de fármaco se
15 secó al vacío a 50°C durante 16 horas, para obtener 9.63 gramos de la sal de fosfato (rendimiento: 98 por ciento).

Ejemplo 2

Preparación de la sal de mono-sulfato.

A un matraz de reacción de tres cuellos, de 100 mililitros, se le
20 cargaron 3.0 gramos de la base libre de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, y acetonitrilo (35 mililitros, grado de HPLC) bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 50°C bajo nitrógeno durante 30 minutos, para obtener una solución transparente. A la mezcla se
25 le agregaron 1.5 mililitros de ácido sulfúrico 6M (1.5 equivalentes)

durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, y se dejó enfriar a 25°C durante 25 minutos. Dentro de 5 minutos, se precipitaron los sólidos. La pasta acuosa se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se filtró bajo succión, y el sólido se lavó con acetoneitrilo (10 mililitros). La sustancia de fármaco se secó al vacío a 55°C durante 16 horas, para obtener 3.0 gramos de la sal de sulfato (rendimiento: 83 por ciento).

Ejemplo 3

Preparación para la sal de mono-clorhidrato.

A un matraz de reacción de tres cuellos, de 100 mililitros, se le cargaron 3.0 gramos (6.18 milimoles) de la base libre de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, y acetona (25 mililitros, grado de HPLC) bajo nitrógeno. La suspensión se agitó a 25°C bajo nitrógeno durante 30 minutos, para obtener una solución transparente. A la mezcla se le agregaron 1.5 mililitros de ácido clorhídrico 6M (1.5 equivalentes) durante 10 minutos. Dentro de 5 minutos, se precipitaron los sólidos. La pasta acuosa se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se filtró bajo succión, y el sólido se lavó con acetona (10 mililitros). La sustancia de fármaco se secó al vacío a 55°C durante 16 horas, para obtener 3.0 gramos de la sal de clorhidrato (rendimiento: 93 por ciento).

Ejemplo 4

La siguiente Tabla 1 muestra la estabilidad medida por los productos de degradación (o por el ensayo), y la apariencia de color

(CL). Los productos de degradación (DP) se analizan mediante HPLC (para el método, véase la Tabla 3). Se calculan como productos de porcentaje de área. Las composiciones de las mezclas, en porcentaje de masa, son como sigue. Mezcla 1: lactosa malla 200/almidón de maíz modificado 1500 LM/Aerosil 200/estearato de magnesio, 78:20:0.5:1 (masa/masa/masa/masa). Mezcla 2: Manitol/Avicel PH 102/Cutina HR (57:38:5) (masa/masa/masa).

Tabla 1

10	Condiciones de Prueba	Forma de Sal					
		Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
		DP	CL	DP	CL	DP	CL
		[%]		[%]		[%]	
15	Sustancia de fármaco sin tensión						
	Volumen	1.02	-	0.42	-	0.30	-
	Soluciones o suspensiones al 0.2%, 2 semanas a 50°C.						
20	pH 1	0.99	A↓	-	-	-	-
	pH 3	1.07	A↓	-		-	-
	pH 5	1.04	A↓	-	-	-	-
25	pH 7	1.06	A↓	-	-	-	-

5

10

15

20

25

Condiciones de Prueba	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
pH 9	1.05	A↓	-	-	-	-
pH 11	1.03	A↓	-	-	-	-
Agua	1.07	A↓	0.41	A↓	0.31	A↓
Metanol	1.02	A*	0.68	A*	2.06	A*
Acetonitrilo	1.93	A*	0.44	A*	0.38	A*
Acetonitrilo/Agua (50:50)	1.10	A*	0.80	A*	1.72	A*
Soluciones o suspensiones al 2% (o al 5%), 1 día a temperatura ambiente .						
CMC al 0.5%	-	A↓	0.45	A↓	0.33	A↓
Celulosa HPMC 4000, 0.5%	1.04	A↓	0.47	A↓	0.32	A↓
Tween 80, 0.3%	1.07	A↓	0.43	A↓	0.31	A↓

5

Condiciones de Prueba	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Estado sólido, 2 semanas a 50°C, recipiente hermético						
Volumen (HPLC)	1.03	A	0.40	A	0.31	A
Volumen (XRPD)	Sin cambios	-	Sin cambios	-	Sin cambios	-
Estado sólido, 2 semanas a 80°C, recipiente hermético						
Volumen (HPLC)	1.06	A	0.43	A	0.35	A
Volumen (DSC)	Sin cambios	-	Sin cambios	-	Sin cambios	-
2 semanas a 50°C, recipiente hermético						
1% en la mezcla 1	0.96	A	0.41	A	0.27	A
1% en la mezcla 2	1.11	A	0.44	A	0.39	A
Estado sólido, 2 semanas 50°C/75% R. H.						
Volumen (HPLC)	0.96	A	0.42	A	0.29	A

10

15

20

25

5

10

15

20

25

Condiciones de Prueba	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Volumen (XRPD)	Ligera-mente cambiado*	-	Sin cambios	-	Sin cambios	-
Estado sólido, 2 semanas a 80°C/ 75% R. H.						
Volumen (HPLC)	1.02	A	1.34	A	0.35	A
Volumen (XRPD)	Cambió**	-	Sin cambios	-	Sin cambios	-
2 semanas a 50°C/75% R. H.						
1% en la mezcla 1	1.59	A	0.70	A	2.85	A
1% en la mezcla 2	1.01	A	0.41	A	0.31	A
Luz de xenón (aproximadamente 1200 kLuxh)						
Volumen (HPLC)	1.35	A	1.1	A	1.46	B

5

Condiciones de Prueba	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
	DP	CL	DP	CL	DP	CL
	[%]		[%]		[%]	
Volumen (XRPD)	Sin cambios	-	Sin cambios	-	Sin cambios	-
Corrosividad en volumen						
2 días con el 80% de humedad relativa con el cupón de acero inoxidable	Ningún cambio visible en la superficie del cupón de acero inoxidable		Ningún cambio visible en la superficie del cupón de acero inoxidable		Ningún cambio visible en la superficie del cupón de acero inoxidable	

10

15

20

25

*Hay un nuevo pico en el patrón de difracción en polvo de rayos-X cuando se compara con el difosfato sin tensión.

**El patrón de difracción en polvo de rayos-X es similar a aquél del fosfato, aunque con un pico extra.

↓ Suspensión.

* Solución transparente después de la prueba de tensión.

- Prueba no realizada.

- A Ningún cambio de color.
- B Ligera decoloración.
- C Decoloración media.
- D Fuerte decoloración.

5 Ejemplo 5

La siguiente Tabla 2 muestra las siguientes características químicas y fisicoquímicas.

Tabla 2

10	Parámetro	Forma de Sal					
		Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
15	Análisis elemental	Calcu-lado	Encon-trado	Calcu-lado	Encon-trado	Calcu-lado	Encon-trado
	% C	45.82	46.06	53.51	53.28	59.83	60.11
20	% H	4.73	5	4.84	4.91	5.21	5.06
	% F	8.36	8.35	9.77	9.44	10.92	10.69
25	% N	6.17	6.08	7.2	7.08	8.05	7.88
	% O	25.82	25.29	19.19	20.29	9.2	9.93
	% P	9.09	9.22				
	% S			5.49	5.68	.	.

	Parámetro	Forma de Sal					
		Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
5	% Cl					6.79	6.33
	Pureza en DSC						
10	Velocidad de calentamiento: 10°C/minuto	N/A		N/A		N/A	
	Pureza en HPLC (por ejemplo, % de área)						
15		1.02		0.42		0.30	
	Punto de fusión (DSC)						
	Velocidad de calentamiento[°C/minuto]	10		10		10	
20	Entalpia de fusión (J/g)	N/A		N/A		N/A	
	pH de la solución o suspensión al 1%						
25	En agua	2.02		1.45		1.69	

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
Solubilidad (aproximadamente a 25°C, miligramos/mililitro)			
HCL 0.1N	0.004 (pH final: 1.04)	0.003 (pH final: 1.09)	0.002 (pH final: 1.02)
Regulador de fosfato, pH 6.8	0.001 (pH final: 2.86)	0.002 (pH final: 1.82)	0.000 (pH final: 5.93)
Agua	0.009 (pH final: 1.94)	0.007 (pH final: 1.26)	0.005 (pH final: 1.67)
Metanol	>40	24.4	>40
Etanol	19.7	19.7	56.4
2- Propanol	14.3	4	10.3
Acetona	2.8	1.7	3.2
Acetato de etilo	0.3	0.09	2.5
Acetonitrilo	0.4	1.4	4.1

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
Termogravimetría (pérdida de peso en %)			
Velocidad de calentamiento: 10°C/minuto (%)	0.19% a 150°C	1.89% a 150°C	0.48% a 150°C
Solventes residuales (%)			
	Heptano: 0.0001463, Acetonitrilo	Acetonitrilo: 0.419087, Agua: 1.36	Acetona: 0.0002356, Agua: 0.4
Velocidad de disolución intrínseca (mg min ⁻¹ cm ⁻²)			
HCl 0.1N	-	-	-
Agua	-	-	-
Agua + Tensoactivo (SDS)	-	-	-

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
RMN	Cambio de movimiento químico	Cambio de movimiento químico	Cambio de movimiento químico

*Los intentos por medir la velocidad de disolución intrínseca no tuvieron éxito debido a la baja solubilidad.

Ejemplo 6

La siguiente Tabla 3 muestra las propiedades mórficas.

Tabla 3

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
Propiedades Térmicas			
Como está			
- DSC	213°C	N/A	N/A
- XRPD (cristalinidad)	Cristalino	Cristalino	Cristalino

5

Parámetro	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
Después de calentamiento y enfriamiento						
- DSC	N/A		N/A		N/A	
- XRPD	N/A		N/A		N/A	
Higroscopicidad						
Como está						
- Pérdida al secarse mediante TGA (%)	0.19°C a 150°C		1.89°C a 150°C		0.48°C a 150°C	
DVS						
RH (%)	% de cambio de peso de sorción	% de cambio de peso de desorción	% de cambio de peso de sorción	% de cambio de peso de desorción	% de cambio de peso de sorción	% de cambio de peso de desorción
0.0	0.000	-0.038	0.000	1.007	-0.0001	-0.0114
25.0	0.059	0.136	1.232	1.256	0.3334	0.3799

10

15

20

25

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal					
	Di-fosfato		Mono-sulfato		Mono-clorhidrato	
50.0	0.149	0.341	1.455	1.495	0.4660	0.4932
75.0	0.270	1.268	1.634	1.716	0.5753	0.6069
85.0	0.400	1.828	1.835		0.6525	0.6817
95.0	3.420	3.420	2.330	2.330	0.8784	0.8784
- XRPD después de la prueba DVS	Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios	
Modificación del cristal después de 72 horas de vibración						
	DSC/XRPD/TG		DSC/XPPD/TG		DSC/XRPD/TG	
Agua	El patrón de XRPD cambió, diferente de la base libre. pH final: 1.94		Se disoció hasta la base libre. pH final: 1.26		Se disoció hasta la base libre. pH final: 1.94	

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
Regulador, pH de 6.8	El patrón de XRPD cambió, diferente de la base libre. pH final: 2.86	Se disoció hasta la base libre. pH final: 1.82	No hubo cambio de forma. pH final: 5.93
Regulador, pH 3	El patrón de XRPD cambió, diferente de la base libre. pH final: 2.15	Se disoció hasta la base libre. pH final: 2.00	Se disoció hasta la base libre. pH final: 2.89
Solución de HCl 0.1N	El patrón de XRPD cambió, diferente de la base libre	El patrón de XRPD cambió, diferente de aquél de la base libre	El patrón de XRPD cambió, diferente de aquél de la base libre
Metanol	-	Y, cristalino a cristalino	-

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
Etanol	El patrón de XRPD cambió, cristalino más pobre que el original	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma
Isopropanol	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma
Acetato de etilo	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma
Acetona	N, sin cambio de forma	Y, cristalino a cristalino	N, sin cambio de forma
Acetonitrilo	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma	N, sin cambio de forma
Efecto de la molienda			
	Ningún cambio en XRPD	Ningún cambio en XRPD	Ningún cambio en XRPD
Efecto de la compresión			

5

Parámetro	Forma de Sal		
	Di-fosfato	Mono-sulfato	Mono-clorhidrato
	Ningún cambio en XRPD	Ningún cambio en XRPD	Ningún cambio en XRPD
N – No, Y – Sí			

10

Ejemplo 7

15

Los datos TK de rata del difosfato de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida dosificado como una suspensión, con un aumento de 10 veces en la dosis, mostraron un aumento de 3.1 veces en la exposición de 10 a 100 mpk. La exposición inter-sujetos es ligeramente variable, en especial en la dosis alta (100 mpk). Véase la Tabla 4.

Tabla 4

20

Dosis (mg/kg)	Rata	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	AUC ₀₋₂₄ /dosis (ng*h/ml)/(mg/kg/día)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /dosis (ng/ml)/(mg/kg/día)	t _{max} (h)
10	001	43300	4330	2820	282	8.00
	002	52800	5280	3160	316	8.00

25

5

10

Dosis (mg/kg)	Rata	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	AUC ₀₋₂₄ /dosis (ng*h/ml)/ (mg/kg/día)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /dosis (ng/ml)/ (mg/kg/día)	t _{max} (h)
	003	49400	4940	3100	310	4.00
100	004	232000	2320	14800	148	8.00
	005	96800	968	4520	45.2	8.00
	006	131000	1310	7490	74.9	8.00

15

Ejemplo 8

20

Se dosificó una formulación en suspensión de la forma libre y de la sal de difosfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida a la rata en 3 mpk y 2.1 mpk, respectivamente. Se encontró que la sal de difosfato proporcionó un gran aumento en la exposición (aumento de 16 veces), comparándose con la forma libre, como se ilustra en la Tabla 5.

25

Tabla 5

5	Parámetro fármaco- cinético	2.1 mg/kg, dosis oral en suspensión		3.0 mg/kg, dosis oral en suspensión		3 mg/kg, intravenoso**	
		Sal de difosfato		Base libre*		Base libre	
		Prom.	SD	Prom.	SD	Prom.	SD
10	AUC _{última} (nM*h)	5747	1395	510	153	17500	n=2
	AUC _{última} /dosis (nM*h)/mg/kg	2737	664	170	51	5830	n=2
15	AUC _{inf} (nM*h)	5917	1451	512	140	17500	n=2
	AUC _{inf} /dosis (nM*h)/mg/kg	2818	691	171	46.7	5840	n=2
20	C ₀ /C _{max} (nM)	947	167	237	76.3	6108	n=2
	C _{max} /dosis (nM/mg/kg)	451	79.3	78.9	25.4		
	T _{max} (h)	2.00	0.00	0.500	0.00		
	%F	48%		3%			
25							

Ejemplo 9

Detalles acerca de la metodología, los instrumentos, y los estándares empleados en los Ejemplos 4 y 5.

1. Valor de pH.

5 El pH se determinó transfiriendo aproximadamente 10 miligramos de la sal de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida a un frasco de 20 mililitros, y agregando 10 mililitros del regulador correspondiente o de agua. Las soluciones se agitaron
10 continuamente conforme se medía el pH.

2. Determinación de la solubilidad aproximada.

El exceso de sales se equilibró en solventes durante 1 día a $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las pastas acuosas se filtraron, y el filtrado se guardó para la determinación de la solubilidad mediante HPLC.

15 3. Higroscopicidad.

Isotermias de sorción/desorción: Instrumento, Sistema de Medición Superficial de DVS-1, temperatura a $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

4. Comportamiento de polimorfismo.

20 Las pastas acuosas de las sales de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida se agitaron a alta velocidad durante 24 horas a $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las pastas acuosas se filtraron, y los sólidos se recolectaron para los análisis de difracción en polvo de rayos-X.

5. Método de HPLC.

25 Columna: Symmetry C18, diámetro de partículas de 3.5 micras,

4.6 x 75 milímetros (Waters).

Temperatura de la columna: 36°C.

Velocidad de flujo: 1 mililitro/minuto.

Fase móvil: A = ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en
5 agua, y B = acetonitrilo.

El gradiente se muestra en seguida en la Tabla 6:

Tabla 6

10		Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
	1		1.00	85	15
	2	10	1.00	15	85
15	3	10.5	1.00	15	85
	4	10.6	1.00	85	15

Preparación de la muestra de estabilidad para el análisis de HPLC:

20 Para el fosfato en una solución regulador a un pH de 1, se
agregó acetonitrilo para diluir la pasta acuosa al 0.2 por ciento hasta
una solución transparente al 0.1 por ciento. Para el fosfato en el
resto de las soluciones reguladoras, se agregó tetrahidrofurano para
diluir la pasta acuosa al 0.2 por ciento hasta una solución
25 transparente al 0.1 por ciento. Para las sales en agua, se agregó

acetónitrilo para diluir la pasta acuosa al 0.2 por ciento hasta una solución transparente al 0.1 por ciento. Para las sales en metanol, se agregó acetónitrilo o acetónitrilo/agua (50:50, volumen/volumen), el solvente o la mezcla de solventes correspondiente, para diluir la pasta acuosa al 0.2 por ciento hasta una solución transparente al 0.1 por ciento. Para las sales en CMC al 0.5 por ciento, se agregaron celulosa HPMC 4000 al 0.5 por ciento, o Tween 80 al 0.8 por ciento, tetrahidrofurano, y agua, para diluir la pasta acuosa al 0.2 por ciento hasta una solución transparente al 0.1 por ciento, y para llegar a 50:50 (volumen/volumen) de tetrahidrofurano/agua. Para las muestras de estabilidad en volumen (incluyendo las muestras de las mezclas de excipientes), se agregó acetónitrilo/agua (80:20, volumen/volumen), para hacer una solución transparente el 0.1 por ciento.

15

Ejemplo 10

20

La sal de sulfato y la sal de difosfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (Compuesto A en la siguiente Tabla 7), se dosifican como una suspensión a 1 miligramo/mililitro en metilcelulosa al 0.5 por ciento/Tween 80 al 0.5 por ciento, en un volumen de dosificación de 10 mililitros/kilogramo, a ratas Wistar. Se encontró que la sal de difosfato da 1.6 veces más exposición en términos de AUC (0-24 horas) ng*hr/ml, al compararse con la sal de sulfato. Los resultados se muestran en seguida en la Tabla 7.

25

Tabla 7

Com- puesto	Dosis (mg/ kg)	Rata	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ ml)	AUC ₀₋₂₄ / dosis (ng*h/ml) / (mg/kg/día)	C _{max} (ng/ ml)	C _{max} /Dosis (ng/ml)/ (mg/kg/día)	t _{max} (h)
Com- puesto A Sulfato	10	1b	25900	2590	1900	190	4
		2b	28700	2870	1860	190	2
		3b	36200	3620	3560	360	1
Com- puesto A Difosfato	10	001	43300	4330	2820	282	8
		002	52800	5280	3160	316	8
		003	49400	4940	3100	310	4

Como se muestra en la Tabla 7, el t_{max} promedio para la sal de sulfato es más corto (2.3 horas) contra aquél de la sal de difosfato (6.7 horas). La C_{max}/dosis promedio para fosfato es de 303, y para sulfato es de 244. La AUC/dosis para el fosfato es de 4850, y para el sulfato es de 3030. Sobre todo, la sal de sulfato mostró menos

exposición *in vivo* (aproximadamente el 40 por ciento menos) que la sal de difosfato.

Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las modalidades específicas de la misma, es evidente
5 que se pueden hacer muchos cambios, modificaciones, y variaciones sin apartarse del concepto inventivo dado a conocer en la presente. De conformidad con lo anterior, se pretende abarcar todos los cambios, modificaciones, y variaciones que caigan dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las
10 solicitudes de patente, patentes, y otras publicaciones citadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad.

15

20

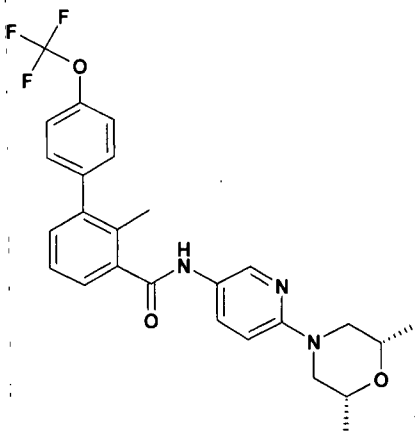
25

REIVINDICACIONES

1. Una sal de N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.
- 5 2. La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de mono-clorhidrato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.
3. La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de difosfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-
10 metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.
4. La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de mono-sulfato de la N-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.
5. Una composición farmacéutica, la cual comprende:
15 (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
 (b) cuando menos un portador, diluyente, vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un método para el tratamiento de una enfermedad que
20 responda a la inhibición de la actividad de cinasa de proteína, el cual comprende el paso de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

RESUMEN

Se preparan y se caracterizan sales de N-[6-(cis-2,6-dimetil-
morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-
carboxamida.



(I)

* * * * *

Patrón de XRPD para la Sal de Difosfato

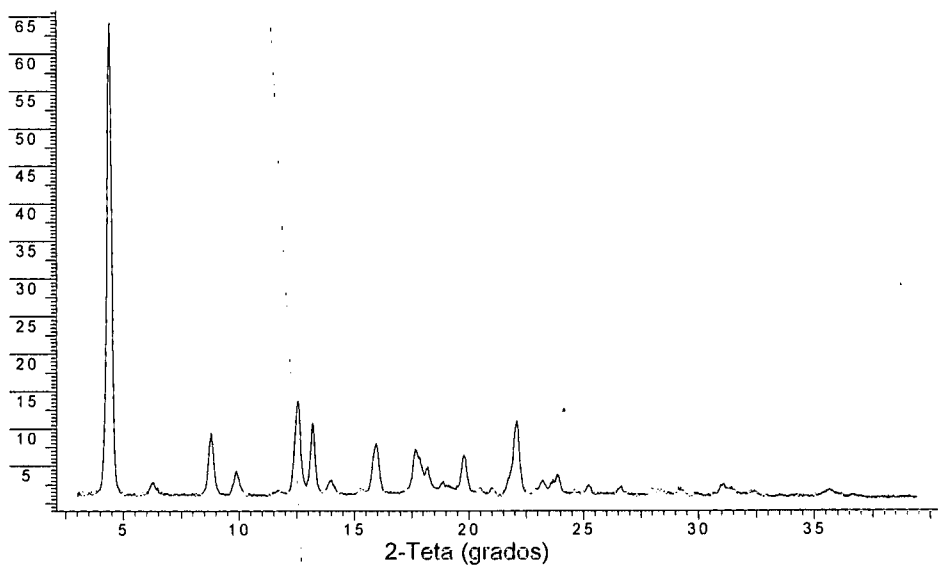
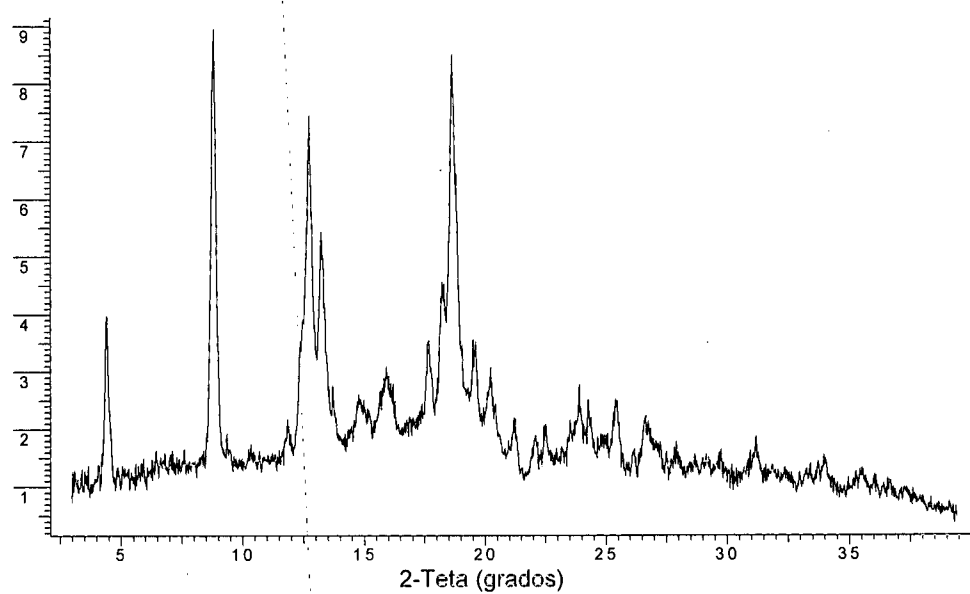


FIG. 1

3 / 3

Patrón de XRPD para la Sal de Monoclorhidrato**FIG. 3**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027435

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 16:23:15

RECIBIDO DE : OLARTEPAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VL PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332633	25/03/2011	6.026.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	PENTISTICO	CONCEPTO	VL UNIDARIO	VL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036968- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:11:18
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Evs: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 39



No. 11-036968- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:11:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE VII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL(

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 436/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 436/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 436/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 036968
	Solicitud internacional	PCT/US2009/056918
	Fecha inicio fase nacional	17/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08209

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11