

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090547- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:04:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO
(4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-
CICLOHEXIL)-ACÉTICO.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 05 de Abril de 2013

P2013/000056

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090547-00000-0000
 Fecha: 2013-04-08 12:04:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000056

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: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
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/US2011/054841

Fecha Octubre 05, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/047948 A1

Fecha Abril 12, 2012

6

Título (54) NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO (4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-CICLOHEXIL)-ACÉTICO.

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12; A61K 31/415; A61P 3/04.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 07, 2010

(31) Número de Solicitud

61/390,888

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha



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.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



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.



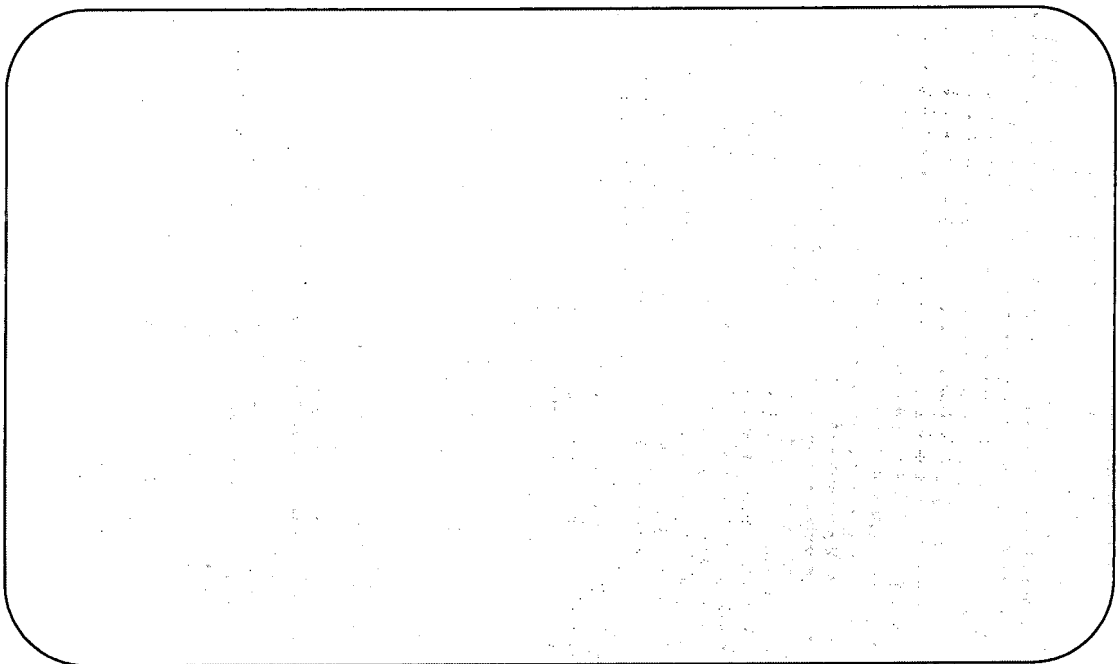
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



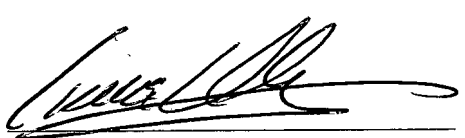
FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2011/054841

Paul, Allen SUTTON

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Michael J.GIRGIS

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jessica LIANG

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Mahavir PRASHAD

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Edwin Bernard VILLHAUER

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

A

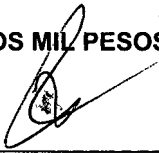
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0032223
		Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 11:50:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981796	05/04/2013	9.515.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			<u>\$500.000.00</u>
		=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090547- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:04:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 8 de 2013 - 11:50:15



No. 13-090547- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:04:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	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 486/00, 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 486/00)

☐	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 486/00)

☐	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 ☐

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
	Dependencia:	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			Planilla:
Radicador:			

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	13-90547-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexo en CD

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri 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, ambos 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.



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) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



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

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

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.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

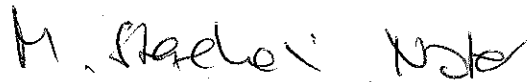
Attestation

- 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 Riehen, 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)



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

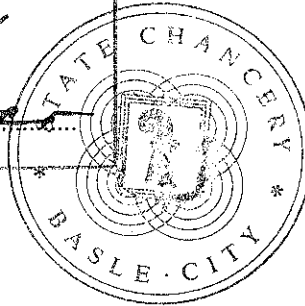
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2009/18584*

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 SUTTON, Paul Allen to NOVARTIS AG, dated 21 September 2011 (21.09.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GIRGIS, Michael J. to NOVARTIS AG, dated 21 September 2011 (21.09.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIANG, Jessica to NOVARTIS AG, dated 21 September 2011 (21.09.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PRASHAD, Mahavir to NOVARTIS AG, dated 22 September 2011 (22.09.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VILLHAUER, Edwin Bernard to NOVARTIS AG, dated 21 September 2011 (21.09.2011)



(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/054841

(22) International Filing Date:

5 October 2011 (05.10.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/390,888 7 October 2010 (07.10.2010) 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): **SUTTON, Paul, Allen** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **GIRGIS, Michael, J.** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **LIANG, Jessica** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **PRASHAD, Mahavir** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **VILLHAUER, Edwin, Bernard** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(74) Agent: **MATOVCIK, Lisa**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Patent Department, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(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, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, 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:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: NEW CRYSTALLINE FORMS OF THE SODIUM SALT OF (4-{4-[5-(6-TRIFLUOROMETHYL-PYRIDIN-3-YLAMINO)-PYRIDIN-2-YL]-PHENYL}-CYCLOHEXYL)-ACETIC ACID

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline forms of (4-{4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, sodium and their use in the treatment or prevention of a condition or a disorder associated with DGAT1 activity in animals, particularly humans. It also relates processes for making such novel crystalline forms.

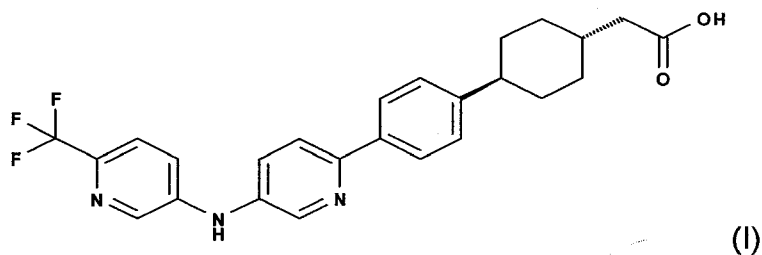


NEW CRYSTALLINE FORMS OF THE SODIUM SALT OF
(4-{4-[5-(6-TRIFLUOROMETHYL-PYRIDIN-3-YLAMINO)
)-PYRIDIN-2-YL]-PHENYL}-CYCLOHEXYL)-ACETIC ACID

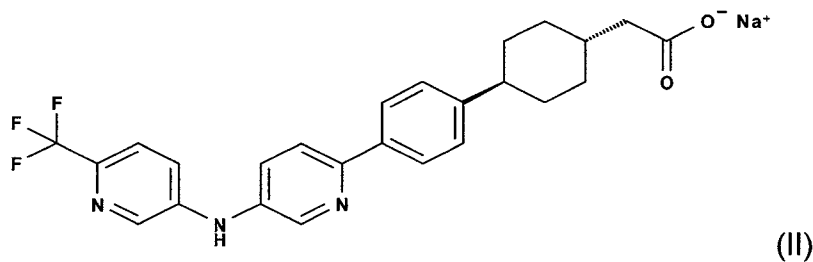
The present invention relates to novel crystalline forms of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid and
5 to pharmaceutical compositions comprising these solid forms, and to processes for making such novel forms. The invention further relates to the use of the novel crystalline forms and the compositions thereof, alone or in combination with one or more therapeutic agent, in the treatment of various conditions, particularly in the treatment of a condition or a disorder associated with DGAT1 activity.

10

WO 2007/126957 describes a genus of compounds which are disclosed to be inhibitors of DGAT1, and therefore useful in the treatment of a condition or a disorder such as inflammatory conditions such as obesity, diabetes and related metabolic disorders. Example 5-1 of said document discloses, the compound (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, having
15 the structural formula (I):



and its sodium salt (II)



20

PAT054402A

2

The procedure described therein for the synthesis of the compound of formula (II) produces a crystalline form which has been subsequently named as 'Modification A' or 'Form A'.

- 5 Modification A is hygroscopic, the extent of moisture uptake depending on the ambient relative humidity. Because the ambient humidity impacts the samples' final moisture content, there is batch-to-batch variability in moisture content. The sensitivity of moisture content to ambient humidity can also lead to variability in moisture content between batches produced at different sites and/or at different
- 10 times of the year. These in turn results in variability in Active Pharmaceutical Ingredient (API) content from batch to batch. In addition to posing quality control problems, these variabilities pose formulation difficulties, as individual batches need to be assayed to quantify the API content. Ideally, a more consistent product that is easier to formulate is required.

15

- In an attempt to produce a more consistent product, controlled re-hydration of the dried crystals of Modification A has been carried out after drying the crystalline form which is obtained after following the procedure described in Example 5-1. Thus, the dried solid is typically exposed to ambient air for at least 48 hours. In a commercial
- 20 production plant, such a re-hydration step decreases throughput significantly and thus impacts process costs and production times adversely. Additional equipment (e.g., a vessel serving as a source of water vapor for controlled rehydration) is needed, thus increasing processing costs further.

- 25 In addition to special requirements for manufacture, the hygroscopic nature of the material also requires that extra care should be taken when analyzing the pharmaceutical formulations for drug substance release.

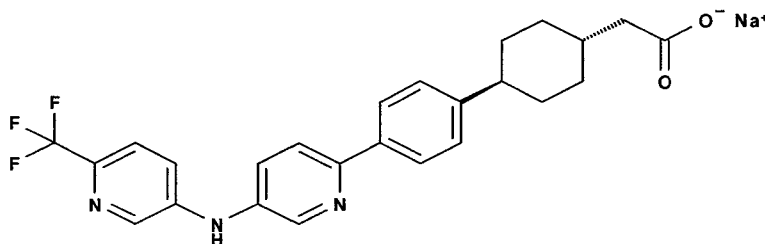
PAT054402A

3

- It is thus important to provide the compound of formula (II) in a physical form which can be reliably prepared and purified on a large scale. That physical form should ideally be stable and not degrade on storage. The physical form chosen must also be stable whilst the drug substance is being manufactured as a formulation which is
- 5 suitable for the intended route of administration chosen. In that respect, it may be necessary to consider physical properties of the physical form which lead to improved powder handling properties or higher bulk density. In particular, non-hygroscopicity is particularly important in order to obtain good flow characteristics.
- 10 The properties of the final product should also be predictable and reliably reproducible. For example, material which is obtained in an inconsistent manner, for example, where the water content differs from batch to batch, must be carefully monitored. This leads to added complications in the handling, manufacture, analysis and formulation of the drug substance.
- 15 Whilst one crystalline form may exhibit properties which are considered suitable, another form may also have properties which, with the right measures in place, can lead to its successful development into a drug. The decision as to whether a compound is suitable for commercialization thus depends on finding a crystalline
- 20 form of the compound which has the right balance of desirable characteristics.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 25 In one aspect, the present invention provides crystalline forms of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid



(II).

PAT054402A

4

Embodiments of these crystalline forms include those characterised herein as Modification B, Modification C, Modification D, Modification F, Modification G, Modification H, Modification I, Modification J, Modification L, Modification M, Modification N, and Modification O.

5

Each crystalline form may be characterised by an X-ray diffraction pattern as set forth in its corresponding Figure.

In another aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a crystalline form described herein, and one or more pharmaceutically acceptable carrier or excipient. The composition may comprise at least 90 weight % of the crystalline form of the compound of formula (II), based on the weight of the compound of formula(II) in the composition. In another aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises an additional therapeutic agent.

15

In a further aspect, there is provided a crystalline form or a pharmaceutical composition as described above, for use in treating or preventing a condition or disorder associated with DGAT1 activity. There is also provided as one aspect of the invention, the use of such a crystalline form or such a pharmaceutical composition for the manufacture of a medicament for treating or preventing a condition or disorder associated with DGAT1 activity.

In a further aspect, there is provided a method for treating or preventing a condition or disorder associated with DGAT1 activity, which method comprises administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a crystalline form, or a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition described herein.

In addition, there is provided a process for making any one of the crystalline forms, preferably Modification C.

30

PAT054402A

5

Further aspects and embodiments of the disclosure are set forth in the following description and claims.

5 BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows the sorption profile of Modification A.

Figure 2.1 to Figure 2.16 show the powder X-ray diffraction patterns of Modification A to Modification P respectively.

- 10 Figure 3 shows vacuum thermogravimetric analysis (VTGA) data of Modification A in a drying experiment: drying of Modification A (50 mbar, 50°C) and subsequent re-exposure to ambient conditions. The trace in black shows the mass of a sample of Modification A.

- Figure 4 shows vacuum thermogravimetric analysis (VTGA) data of Modification C in
15 a drying experiment: drying of Modification C(20 mbar, 50°C) and subsequent re-exposure to ambient conditions. The trace in black shows the mass of a sample of Modification C.

- Figure 5 shows the difference in hygroscopicity between Modification A and Modification C, as measured by a humidity microbalance. Modification A takes up
20 much more moisture compared to Modification C with increasing humidity.

Figure 6 shows the sorption profile at 25°C of Modification N.

Figure 7 shows the sorption profile at 25°C of Modification O.

Figure 8 shows the crystal shapes of Modification A and Modification C. Modification C has smaller crystals than Modification A.

25

DESCRIPTION

Definitions of various terms which are used herein are listed below.

PAT054402A

6

A particular crystalline form of the compound of formula (II) may be referred to as "crystalline form X", "crystal form X", "polymorph form X", "Modification X", or "H_X" where 'X' is the letter which is assigned to that particular crystalline form.

5

The term "crystalline form" as used herein include reference to anhydrous crystalline forms, partially crystalline forms, mixture of crystalline forms, hydrate crystalline forms and solvate crystalline forms.

10 The term "hydrate" as used herein refers to a crystalline form containing one or more water molecules in a three-dimensional periodic arrangement. It can include non-stoichiometric hydrates or stoichiometric hydrates, such as hemihydrates, monohydrates, dihydrates and trihydrates.

15 The term "solvate" as used herein refers to a crystalline form containing one or more solvent molecules other than water in a three-dimensional periodic arrangement.

The term "compound of the invention" refers to a solid form of the compound of formula (II), preferably Modifications as described in the Examples. It includes
20 anhydrous crystalline forms, partially crystalline forms, mixtures of crystalline forms, hydrate crystalline forms and solvate crystalline forms.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the
25 scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings or animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

PAT054402A

7

The present invention includes all crystalline and pharmaceutically acceptable isotopically-labelled forms of the compound of formula (II). In an isotopically-labelled form, one or more atoms are replaced by an atom or atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or

5 mass number which predominates in nature. Suitable isotopes include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H ; carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C ; nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N ; oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O . Certain isotopically-labelled compounds, such as those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H ,

10 and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with

15 positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy. Isotopically-labeled compounds can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate

20 isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

As used throughout the specification and in the claims, the term "treatment" embraces all the different forms or modes of treatment as known to those of the pertinent art and in particular includes preventive, curative, delay of progression and

25 palliative treatment.

Solid state physical properties

Different crystalline or amorphous forms may exhibit different solid state physical properties such as hygroscopicity, behaviour on compaction, stability during storage,

30 and flowability of the milled solid. These properties in turn affect the suitability of a

PAT054402A

8

particular solid state form as an active pharmaceutical for commercial production. For example, flowability affects the ease with which the material is handled during processing into a pharmaceutical product. When particles of the powdered compound do not flow past each other easily, a formulation specialist must take that

5 fact into account in developing a tablet or capsule formulation, which may necessitate the use of glidants such as colloidal silicon dioxide, talc, starch or tribasic calcium phosphate.

Different crystal forms or amorphous forms of the same drug may also have

10 substantial differences in such pharmaceutically important properties as dissolution rates and bioavailability. Dissolution rates are not only a consideration in formulating syrups, elixirs and other liquid medicaments, they may also have therapeutic consequences. For example, the rate of dissolution of an active ingredient in a patient's stomach fluid can have therapeutic consequences since it imposes an

15 upper limit on the rate at which an orally-administered active ingredient can reach the patient's bloodstream.

These practical physical characteristics are influenced by the conformation and orientation of molecules in the unit cell, which defines a particular polymorphic form of a substance. The polymorphic form may also give rise to thermal behaviour

20 different from that of the amorphous material or another polymorphic form. Thermal behaviour is measured in the laboratory by such techniques as capillary melting point, thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) and can be used to distinguish some polymorphic forms from others. A particular polymorphic form may also give rise to distinct spectroscopic properties that may be

25 detectable by single-crystal or powder X-ray crystallography, solid state ^{13}C NMR and ^{19}F NMR spectrometry and infrared spectrometry. Methods used to characterize the crystal form also include infrared spectroscopy and melting point determination.

PAT054402A

9

CRYSTALLINE FORMS OF THE COMPOUND OF FORMULA (II)

The present invention provides a crystalline form of the compound of formula (II), preferably a crystalline form selected from the various modifications detailed herein, preferably Modifications B, C, D, F, G, H, I, L, M, N, and O.

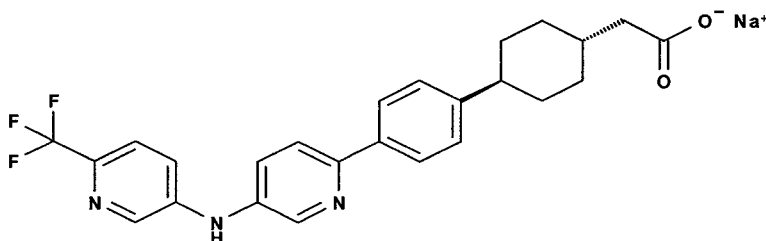
In one embodiment, the crystalline form is selected from Modification B, C, D, F, I, L, N, and O. In another embodiment, the crystalline form is an anhydrous form. In another embodiment, the crystalline form is Modification N or Modification O.

10

Each modification is characterised by its X-ray diffraction pattern with peaks as essentially depicted in the Figures. Thus, there is provided a crystalline form selected from the various modifications detailed herein, characterized in that said form has an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in the corresponding Figure. For instance, there is provided a crystalline form of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid

20 in the form of Modification C, characterized by a powder x-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 2.3;

Alternatively, each modification is characterised by an X-ray diffraction pattern with characteristic peaks as set forth in its corresponding Table. In further embodiments, the present invention provides any of the crystalline forms of the compound of



25

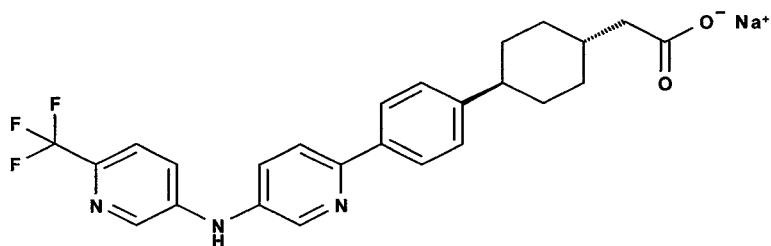
PAT054402A

10

formula (II) as described herein, wherein the angle variation is $\pm 0.3^\circ$ 2-theta, or $\pm 0.2^\circ$ 2-theta or $\pm 0.15^\circ$ 2-theta.

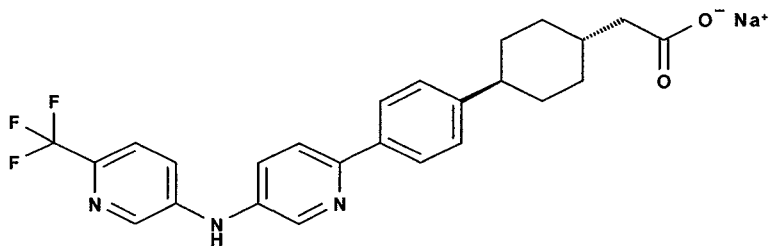
In further embodiments, the present invention provides any of the crystalline forms of the compound of formula (II), as described in the Examples, wherein the crystalline form is characterized by a powder diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from a group consisting of seven 2θ values as set out under each Example, at a temperature of about 22°C .

- 10 For instance, there is provided a crystalline form of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid



- 15 in the form of Modification C, characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22°C .

- 20 For instance, there is provided a crystalline form of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid



PAT054402A

11

in the form of Modification C, further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a
5 temperature of about 22° C.

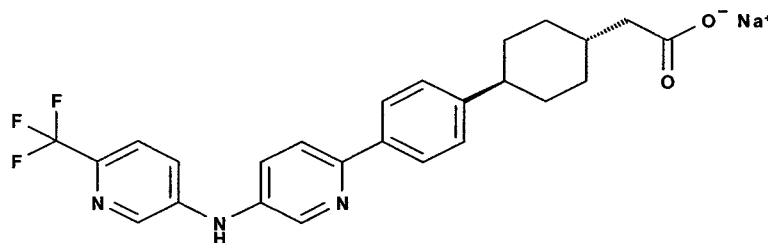
In further embodiments, the present invention provides any of the crystalline forms of the compound of formula (II), as described in the Examples, wherein the crystalline form is further characterized by a powder diffraction pattern comprising five or more
10 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from a group consisting of seven 2θ values as set out under each Example, at a temperature of about 22° C.

In further embodiments, the present invention provides any of the crystalline forms of the compound of formula (II), as described in the Examples, in the form of a specific
15 Modification,
characterized in that said form has at least one of the following characteristics:
(a) comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from a group consisting of seven 2θ values (± 0.1 degree), at a temperature of about 22° C, as set out for each Modification,
20 or an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in the Figure associated with that particular Modification;
(b) a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising peak(s), as set out for each Modification in the Examples section;
(c) a melting point, as set out for each Modification in the Examples section,
25 (d) a differential scanning calorimetry thermogram, as set out for each Modification in the Examples section.

Thus, for instance, there is provided a crystalline form of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid

PAT054402A

12



in the form of Modification C,

characterized in that said form has at least one of the following characteristics:

- 5 (a) comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22°C , or an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 2.1;

(b) a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising peaks at -67.6 and -66.0 (± 0.2)

10 ppm.;

(c) a melting point with an onset at 246.0°C (± 2.4) and a maximum at 250.1°C (± 2.5);

(d) a differential scanning calorimetry thermogram with an endotherm at 126°C (± 2.5).

15

In a further aspect of the invention, there is provided consisting essentially of each Modification, or a substantially pure form of each Modification, specially of Modification C. As used herein, "consisting essentially of each Modification" or "substantially pure," when used in reference to a crystalline form, means a

- 20 compound having a purity greater than 90 weight %, including greater than 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, and 99 weight %, and also including equal to about 100 weight % of the compound of formula (II), based on the weight of the compound.

The remaining material comprises other form(s) of the compound, and/or reaction impurities and/or processing impurities arising from its preparation. For example, a

25 crystalline form of the compound of formula (II) may be deemed substantially pure in that it has a purity greater than 90 weight %, as measured by means that are at this

PAT054402A

13

time known and generally accepted in the art, where the remaining less than 10 weight % of material comprises other form(s) of the compound of formula (II) and/or reaction impurities and/or processing impurities.

- 5 In other embodiments, there is provided a crystalline form comprising at least 80, 85, 90, 95% or 99% by weight of the Modification of interest.

There is also provided a crystalline form comprising at least 95% or 99% by weight of the Modification of interest. Thus, for instance, there is provided a crystalline form
10 comprising at least 95% or 99% by weight of each of the preferred Modifications, especially Modification C, N or O.

In a further aspect, the present invention provides a hydrate, monohydrate, trihydrate, or a semi-hydrate of the compound of formula (II).

15

In a further aspect, the present invention provides an anhydrous form of the compound of formula (II).

PREPARATION OF CRYSTALLINE FORMS OF THE COMPOUND OF FORMULA

20 **(II)**

In a further aspect, the present invention provides the use of Modification B to produce Modification A.

- 25 In a further aspect, the present invention provides the use of Modification A to produce Modification C.

PAT054402A

14

In a further aspect, the present invention provides the use of any of the crystalline forms described herein, to produce another crystalline form. Preferably, Modification A is used to produce another crystalline form, more preferably, to produce Modification C.

5

The present invention also provides a process for the preparation of Modification C wherein a compound of formula (II), e.g. in the form of Modification A is dispersed or slurried in a solvent system, the resulting slurry filtered and the residue obtained after filtration dried.

10

Alternatively, the solvent system may be a single solvent system, wherein the solvent includes THF, preferably anhydrous THF, acetone, butanol, ethanol and ethyl acetate.

- 15 The organic solvent system may also be a binary solvent system. Preferably, the binary solvent system is a combination of a strong solvent (i.e. a solvent in which the drug substance has a high solubility, e.g. >20 mg/ml, such as dimethyl sulfoxide (DMSO), methanol or ethanol; and a weak solvent (i.e. a solvent in which the drug substance is significantly less soluble, e.g. < 1 mg/ml, such as acetonitrile, t-butyl acetate, ethyl acetate, toluene, i-propyl acetate. Preferably the ratio of the strong solvent to the weak solvent is 1:4 to 1:1, more preferably 1:1.
- 20

- The binary solvent system may be an aqueous binary solvent system, wherein the water content is less than 8 wt%, preferably, 3-6 wt%, of the mass of dry starting material.
- 25

The solvent water content is critical for obtaining good conversion; when the solvent water content exceeds 8 wt% of the mass of the compound of formula (II), no

PAT054402A

15

conversion to Modification C occurs. Thus, the water content is preferably not more than 8 wt%, more preferably, 3-6 wt% of the mass of dry starting material.

The process may be carried out at room temperature or at higher temperatures, e.g.
5 at 45°C.

In one embodiment of the invention, Modification A particles are dispersed in tetrahydrofuran at 45°C to prepare Modification C.

10 In a further embodiment of the invention, Modification A particles are dispersed in acetonitrile/water (8 wt%) at room temperature to prepare Modification C.

Modification C may also be obtained using a process wherein a crystallization from a clear solution is used to prepare Modification C. This has the major advantage that
15 this would comply with requirements imposed by some drug regulatory authorities, e.g. the Food Drug Agency's Good Manufacturing Practices (GMP) requirements, in that a clarifying filtration from a clear solution is carried out in the drug substance production step itself, in order to remove any insoluble particles. In addition, the recrystallization process requires no addition of water and utilizes the water present
20 in the starting material, e.g. Modification A (8-10 wt%), making it inherently robust.

The present invention thus also provides a process for the preparation of Modification C using a recrystallisation method comprising the steps of
(a) dissolving the compound of formula (II) in a solvent system, wherein said solvent
25 system is either dimethyl sulfoxide (DMSO) or a mixture of tetrahydrofuran and ethanol;
(b) adding (i) a solvent which is selected from acetonitrile, toluene and methyl-t-butyl ether; or (ii) a mixture of water and a solvent which is selected from acetonitrile,

PAT054402A

16

toluene and methyl-t-butyl ether, wherein the water content is 0.25 to 3% v/v; or (iii) an anti-solvent such as heptane;

(c) filtering the mixture obtained at the end of step (b);

(d) optionally drying the crystals.

- 5 If desired, Modification C seed particles may be added to aid the crystallisation process.

The solubility of Modification A is relatively low in common process solvents. To achieve an acceptable throughput, it is thus important to utilize a solvent system that
10 can dissolve large amounts of Modification A solids. The solvent system may thus be a single organic solvent (e.g., DMSO, or methanol) or a mixture of two organic solvents.

In one embodiment, the organic solvent is a mixture of two organic solvents, more
15 preferably of tetrahydrofuran and ethanol. The ratios of the two organic solvents may vary, but is preferably one which gives superior process throughput and yield, e.g. a 1:1 v/v ratio).

Hence in a preferred embodiment, an equal volumetric ratio of THF/Ethanol is used,
20 preferably at room temperature.

The method may be carried out at room temperature or above. A higher temperature, preferably between 40-50°C, more preferably 45-50°C, is preferred as the level of impurities in the crystals obtained is considerably lower when the drug
25 substance is crystallized from higher temperatures.

PAT054402A

17

An anti-solvent such as *t*-butyl methyl ether, acetonitrile and heptanes may also be used in this process. Heptanes are preferred as they give a cleaner profile for the resulting solids.

5 ADMINISTRATION AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

The compounds of the invention will normally be administered orally, intravenously, subcutaneously, buccally, rectally, dermally, nasally, tracheally, bronchially, by any parenteral route, as an oral or nasal spray or via inhalation. Parenteral modes of administration include intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutaneous and intraarticular injections and infusions. Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of the compounds of the invention and methods for their preparation may be found, e.g. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition, (Mack Publishing Company, 1995).

15

The compounds of the invention may be administered orally. Advantageously, the compounds of the invention may be orally active, have rapid onset of activity and low toxicity. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

20

Examples of formulations suitable for oral administration are solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films, ovules, sprays and liquid formulations.

25

Examples of liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. These may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a

PAT054402A

18

carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

5

Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for
10 regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, preferably about 1-50%, of the active ingredient.

15 Suitable formulations for transdermal application include a therapeutically effective amount of a compound of the invention with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with
20 carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

The compounds may be administered alone or as compositions in combination with
25 pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carriers. The present invention thus provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention, alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers (excipients).

PAT054402A

19

Examples of such carriers or excipients include:

- a) a diluent, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;
- 5 b) a lubricant, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol;
- c) a binder, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone;
- d) a disintegrant, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent
- 10 mixtures; and/or
- e) an absorbant, a colorant, a flavor and/or a sweetener.

- Additional examples of useful excipients are described in the Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd edition, Edited by A.HOURS.Kibbe, Published by:
- 15 American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X, or Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th edition), Edited by Raymond C Rowe – Publisher: Science and Practice which are incorporated herewith by reference.

- Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of
- 20 administration, the compositions may be administered at varying doses. In general, the daily dose range of the compound of the invention lies within the range of from about 0.0001 mg/kg to about 100 mg/kg, preferably from about 0.001 mg/kg to about 50 mg/kg body weight of a subject in single or divided doses. On the other hand, it may be necessary to use dosages outside these limits in some cases.

25

In the case where an oral composition is employed, a suitable dosage range of the compound of the invention is, e.g. from about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg body weight of a subject in the composition per day, preferably from about 0.01 mg to

PAT054402A

20

about 2000 mg per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing from 0.01 mg to 2,000 mg, e.g. 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80 milligrams.

- 5 In one embodiment, the compound of the invention is used at a dose of 5-40 mg, of 10-40 mg, or of 20-40 mg. In another embodiment, the DGAT1 inhibitor is used at a dose of 5, 10, 15, 20, 25, 30 or 40 mg. In a preferred embodiment, the DGAT1 inhibitor is used at a dose of 5, 10, or 20 mg, based on the amount of the compound of formula (I).

10

It is to be understood that the doses quoted herein refer to the DGAT1-inhibitor itself. When a pharmaceutically acceptable salt of the DGAT1-inhibitor is used, the doses used will need to be adjusted accordingly.

- 15 The present invention further provides a pharmaceutical composition, preferably a tablet or a gelatine capsule, as herein described, comprising a second active ingredient (i.e. combination partner) as described below in the 'Combination therapy' section.

- 20 Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition as described herein as for use as a medicament. A pharmaceutical composition as described herein is also provided for use in the treatment of a disorder or a condition associated with DGAT1 activity. A pharmaceutical composition as described therein for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or a condition
- 25 associated with DGAT1 activity is also provided.

A method of preventing or treating a disorder or a condition associated with DGAT1 activity comprising administering a therapeutically effective amount of the composition to a subject in need of such a treatment is also provided.

PAT054402A

21

USE

As described herein above, the compounds of the present invention may be useful for the treatment or prevention of a disorder or a condition mediated by DGAT1
5 activity in animals, particularly humans.

Thus the present invention also provides a method for treating or preventing a condition or a disorder associated with DGAT1 activity, which method comprises administering a therapeutically effective amount of the compound of the invention to
10 a subject in need thereof.

Thus the present invention provides the use of a compound of the invention, alone or in combination with another therapeutic agent (see below) for the manufacture of a medicament for treating or preventing a conditions or a disorder associated with
15 DGAT1 activity in animals, particularly humans. A compound of the invention, alone or in combination with another therapeutic agent (see below) is also provided for use in treating or preventing a condition or a disorder associated with DGAT1 activity in animals, particularly humans.

20 Conditions or disorders associated with DGAT1 activity include metabolic disorders such as obesity, diabetes, anorexia nervosa, bulimia, cachexia, syndrome X, insulin resistance, hypoglycemia, hyperglycemia, hyperuricemia, hyperinsulinemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, dyslipidemia, mixed dyslipidemia, hypertriglyceridemia, chylomicronemia, familial chylomicronemia syndrome, and
25 nonalcoholic fatty liver disease; cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, arteriosclerosis, acute heart failure, congestive heart failure, coronary artery disease, cardiomyopathy, myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, hypotension,

PAT054402A

22

stroke, ischemia, ischemic reperfusion injury, aneurysm, restenosis, and vascular stenosis; neoplastic diseases, such as solid tumors, skin cancer, melanoma, lymphoma, and endothelial cancers, for example, breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, stomach cancer, other cancers of the gastrointestinal tract (for
5 example, esophageal cancer and pancreatic cancer), prostate cancer, kidney cancer, liver cancer, bladder cancer, cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer, and ovarian cancer; dermatological conditions, such as acne vulgaris. In yet another aspect, the present invention provides methods of using a compound or composition of the invention as an anorectic.

10

More preferably, the condition or disorder associated with DGAT1 activity is impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and obesity, chylomicronemia, or familial chylomicronemia syndrome.

15 **COMBINATION THERAPIES**

The treatment of prevention of the DGAT1-related a disorder or a condition listed above consists of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound described in this invention. The treatment may also include the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the
20 invention and a therapeutically effective amount of at least one further pharmaceutically active compound. Accordingly, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention and at least one additional therapeutic agent. The combination may also be administered simultaneously or sequentially in any order, separately or in a fixed combination (e.g.
25 in the same pharmaceutical composition).

In particular, a composition or product of the invention may further comprise a therapeutic agent selected from

PAT054402A

23

- a) antidiabetic agents, such as insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 and NN-57-05445; RXR ligands such as GW-0791 and AGN-194204; sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors such as T-1095; glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401; biguanides such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics; and DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as vildagliptin;
- b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rivastatin; squalene synthase inhibitors; FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid bile acid binding resins such as cholestyramine; fibrates; nicotinic acid and other GPR109 agonists; cholesterol absorption inhibitors such as ezetimibe; CETP inhibitors (cholesterol-ester-transfer-protein inhibitors), and aspirin;
- c) anti-obesity agents such as orlistat, sibutramine and Cannabinoid Receptor 1 (CB1) antagonists e.g. rimonabant; and
- d) anti-hypertensive agents, e.g., loop diuretics such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril and trandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors; ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; renin inhibitors such as ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 and RO-66-1168; β -adrenergic receptor blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol,

PAT054402A

24

bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil; aldosterone receptor antagonists; and aldosterone synthase inhibitors.

- 5 e) agonists of peroxisome proliferator-activator receptors, such as fenofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, the compounds specifically described in the patent application WO 2004/103995 i.e. compounds of examples 1 to 35 or compounds specifically listed in claim 21, or the compounds specifically described in the patent application WO 03/043985 i.e. compounds of
10 examples 1 to 7 or compounds specifically listed in claim 19 and especially (R)-1-{4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic or a salt thereof.

In each case in particular in the compound claims and the final products of the working examples, the subject matter of the final products, the pharmaceutical
15 preparations and the claims are hereby incorporated into the present application by reference to these publications and patent applications.

The weight ratio of the compound of the present invention to the further active ingredient(s) may be varied and will depend upon the effective dose of each
20 ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000: 1 to about 1: 1000, preferably about 200: 1 to about 1: 200. The herein described daily dosages are conveniently administered
25 once (once a day administration) or in divided dosages (e.g. divided for a twice daily administration).

The present invention also relates to the use of a combination as hereinabove described for the manufacture of a medicament for treating or preventing a condition
30 or a disorder associated with DGAT1 activity in animals, particularly humans. A

PAT054402A

25

combination as herein above described for use in the treatment or prevention of a condition or disorder associated with DGAT1 activity in animals, particularly humans. is also provided.

- 5 The present invention also provides a method for treating or preventing a condition or a disorder associated with DGAT1 activity, which method comprises administering daily to a subject in need thereof a combination as hereinabove described.

- Likewise, the present invention provides a method as defined above comprising co-
10 administration, e.g., concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound as defined in the claims and described above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second drug substance, said second drug substance being an anti-diabetic, a hypolipidemic agent, an anti-obesity agent or an anti-hypertensive agent, e.g., as indicated above.

15

EXAMPLES

The following abbreviations are used herein.

L	Litre
LOD	Loss on drying
mL	millilitre
r.h. or RH	Relative humidity
TG/DTA	Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis
THF	Tetrahydrofuran
VTGA	Vacuum thermogravimetric analysis

Other abbreviations used are those conventional in the art.

20

PAT054402A

26

Methodology, instruments and standards used**(i) Powder x-ray diffraction (PXRD)**

5

The powder X-ray diffraction pattern was determined using an Instrument Bruker D8 discovery diffractometer.

10 The X-ray diffraction pattern was recorded between 2° and 35° (2 theta) with Cu K radiation (45 kV, 40 mA). The measurements were performed at about 45 kV and 40 mA under the following conditions:

Scan rate: 0.5° (2 theta)/min

Chopper increment: 0.02°

Slits (from left to right): 2, 3, 0.3, 0.2 mm

15

PXRD-method

Instrument Bruker D8 discovery

IrradiationCuK (40 kV, 40 mA)

CuK₁ = 1.540598 Å

Scan range 3° - 40° (2 theta value)

Scan type: 2theta scan / detector scan (HI-STAR detector)

Step time 180 seconds

Step size 0.02 deg

Temperature 20°C to 25°C

PXRD profiles for the respective solid forms are shown in the Figures.

20 List of characteristic peaks are listed herein in the Tables below and described in the Figures. The peaks listed herein are given in degrees two theta ($\pm$ 0.1 degree).

PAT054402A

27

As will be appreciated by the skilled person, the relative intensities of the various peaks within the Tables given below may vary due to a number of factors such as for example orientation effects of crystals in the X-ray beam or the purity of the material being analysed or the degree of crystallinity of the sample. The peak positions may also shift for variations in sample height but the peak positions will remain substantially as defined in given Tables. The skilled person will also appreciate that measurements using a different wavelength will result in different shifts according to the Bragg equation - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Such alternative PXRD patterns generated by use of alternative wavelengths are nevertheless representations of the same material.

(ii) Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis (TG/DTA)

Differential scanning calorimetry was conducted for each crystalline form using a TA Instruments™ model Q1000. For each analysis, the DSC cell/sample chamber was purged with 100 ml/min of ultra-high purity nitrogen gas. The instrument was calibrated with high purity indium. The heating rate was 10°C per minute in the temperature range between 25 and 300°C. The heat flow, which was normalized by sample weight, was plotted versus the measured sample temperature. The data were reported in units of watts/gram ("W/g"). The plot was made with the endothermic peaks pointing down. The endothermic melt peak (melting point) was evaluated for extrapolated onset temperature.

TG/DTA-method	
Instrument	Seiko TG/DTA
Temperature range	rt – 295°C
Scan rate	10°/min
Nitrogen flow	100 ml/min

As used herein, the terms "a concentration of a given modification in a given solvent (X), another solvent (Y) is added" means the solution obtained after the

PAT054402A

28

given modification is dissolved in the former solvent (X) to a high concentration (>75 mg/ml) and the latter solvent (Y) is added to initiate crystallization.

(iii) ^{19}F solid state NMR

- 5 ^{19}F solid state NMR was run on a 500 MHz Bruker NMR Spectrometer with the following parameters:

HFX 4mm "MAS" Probe;

^{19}F frequency is 470.55 MHz;

^1H high power ("spinal64" sequence for rigid solids) decoupled ^{19}F NMR;

- 10 Magic Angle Spinning speed: 10 KHz; 4mm MAS rotor;

Number of scans 4.

Reference used is trichlorofluoromethane (CCl_3F). The fluorine signal is 0.0 ppm. The peaks listed for ^{19}F solid state NMR spectra are given in ppm (± 0.2 ppm).

15 **Reference Example 1 Modification A (also referred to as Form A)**

Modification A may be prepared according to the procedure described in Example 5-1 of WO 2007/126957.

Alternative procedure for preparing Modification A (also referred to as Form A)

20

Alternatively, Modification A may be prepared according to the following procedure.

A 2-L flask is charged with 42.83 g of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, sodium salt, (as obtained in Example 5-1 of WO 2007/126957), 1246 mL of ethyl acetate, and 38.5 mL of water. The

- 25 suspension is heated to 40 °C and stirred at 40 ± 2 °C for 8 hours. The suspension is filtered and the cake washed with 300 mL of ethyl acetate. The cake is collected

PAT054402A

29

and dried at 50 °C under vacuum for 16 hours until LOD < 0.5%. After removing from the vacuum dryer, the powder is exposed to ambient conditions for several hours to allow hydration. 40.53 g of Modification A are obtained as a hygroscopic off-white to white solid.

5

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification A gives the pattern shown in Figure 2.1. The characteristic peaks (± 0.1 degree) are given in the Table below.

10 Table : X-ray diffraction pattern for sodium salt crystalline form A (Modification A)

No.	Angle 2 θ (degrees) (± 0.1 degree)	Relative Intensity (%)I
1	5.1	57.7
2	7.7	32.7
3	10.2	7.1
4	12.8	4.8
5	15.4	12.3
6	16.2	5.8
7	16.7	6.1
8	17.2	13.9
9	17.8	15.5
10	18.6	7.5
11	20.5	7.5
12	22.4	7.4
13	22.8	3.6
14	23.7	3.1
15	24.5	11.0
16	25.7	8.1
17	26.8	7.7
18	28.9	7.1
19	30.1	3.3
20	31.2	5.2

The x-ray diffraction changes with hydration level with Modification A. The above x-ray pattern is obtained under ambient conditions, i.e. at a temperature between 20 °C and 25 °C, and a relative humidity between 40% and 65%.

15

PAT054402A

30

DSC data showing the melting transitions of Modification A are displayed below. The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C $\pm$ 2.4	Maximum °C $\pm$ 2.5	Area (Δ H) mJ/mg
A	259.4°C	264.0°C	19.3

- 5 The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost. Modification A shows two endotherms at 41°C to 67°C that are indicative of this crystalline form.

10 Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
A	9.1	41°C, 67°C

Properties of Modification A

- Modification A is obtained as a crystalline hydrate which may contain 0% to 17%,
 15 moisture. The absorption-desorption isotherms of form A is plotted in Fig. 1. Each plateau defines a separate crystal form defined by distinctively different x-ray diffraction powder patterns. The plateau at about 12% weight change (form A) shows the relative humidity range for which modification A is stable. Form A is stable over a humidity range ranging from 30% to 60% relative humidity, so this form
 20 would exist under most ambient conditions. Typically, it is found to contain a water level of approximately 8%-12%.

- Modification A is very hygroscopic. The extent of moisture uptake depends on the ambient relative humidity, with more uptake occurring at higher ambient relative
 25 humidity (Figure 1-solid line). Figure 1 (dotted line) also shows that mass loss due

PAT054402A

31

to desorption of water after rehydration can also occur as relative humidity decreases.

Physical stability

5

Modification A converts to another form in samples that have not been refrigerated. Modification A shows a reversible powder diffraction pattern change over the short term and an irreversible change over the long run.

Modification M is produced by complete dehydration of modification A. Figure 1
10 shows that modification M is only stable below 10% relative humidity. Form H is stable only between 10% and 30% relative humidity and form G is stable in the relative humidity range of 60% to 90%.

Vacuum thermogravimetric analysis(VTGA) of Modification A

15

The wet solid obtained by filtering the crystallization slurry is placed in a cup placed in a cell (*i.e.*, a small chamber) and suspended from a microbalance; vacuum is applied to the cell, and the chamber is subsequently heated. The sample mass is monitored and recorded continuously, indicating when the sample drying is complete
20 and if moisture uptake occurs when the cell is opened to the ambient atmosphere. Figure 3 shows the drying of Modification A in a VTGA experiment. After applying vacuum (giving 50 mbar of absolute pressure) and heating the sample in the chamber to 50°C, the sample mass decreases to a steady value after about 18 hours, indicating that drying is complete; upon opening the cell (pressure =1000
25 mbar, temperature drops to ambient value), the sample mass increases steadily due to moisture uptake, finally reaching a plateau at *ca.* 90 hours (total mass gain at that point being 10.4%) . This shows that Modification A is highly hygroscopic. This also shows that the process for making modification A is more dependent of the ambient humidity than, say, for modification C (see below).

PAT054402A

32

The VTGA data also show that modification A takes several hours to dry and must be rehydrated to generate the target modification. The rehydration step may take several days on a production scale. In contrast, drying modification C (see below)

5 takes 10% of the time it takes for modification A and rehydration is not necessary.

Example 2: Modification B (hydrate) (also referred to as crystalline form B)

1 g Modification A is dissolved in a mixture of methanol / i-propyl acetate / water

10 (5:10:0.1). The solution is evaporated to 75% volume rapidly. The solids are collected and dried at room temperature. Modification B is a crystalline hydrate.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification B gives the pattern shown in Figure 2.2. The characteristic peaks are given in the Table below.

15 **Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification B**

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.2	48.2
2	7.7	31.3
3	10.4	8.2
4	13.0	11.7
5	15.6	5.7
6	18.2	4.7
7	20.2	4.0
8	20.9	10.8
9	22.1	8.8
10	22.4	4.8
11	24.2	17.9
12	26.2	16.8

PAT054402A

33

13	28.8	10.3
14	31.1	4.1
15	31.5	6.4
16	34.3	5.1
17	37.0	3.4

Modification B is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of

- 5 5.2, 7.7, 13.0, 20.9, 24.2, 26.2 and 28.8, at a temperature of about 22° C.

Modification B is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of

- 10 5.2, 7.7, 13.0, 20.9, 24.2, 26.2 and 28.8, at a temperature of about 22° C.

DSC data showing the melting transitions of Modification B are displayed below.

The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative

- 15 physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C ± 2.4	Maximum °C ± 2.5	Area (ΔH) mJ/mg
B	260.3°C	256.7°C	16.0

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

- 20 Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
B	6.9	64.7°C, 82.6°C

PAT054402A

34

Example 3: Modification C (hydrate) (also referred to as Form C)

- 5 Modification A is dissolved in a mixture of ethanol/ethyl acetate (1:1) to give a clear solution. Equilibration after several hours gives a precipitate. Filtration gives Modification C.

10 When characterized by powder X-ray diffraction, Modification C gives the pattern shown in Figure 2.3. The characteristic peaks are given in the Table below. The main characteristic peaks are at 5.9 and 17.0 degrees two theta (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) at a temperature of about 22°C.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification C

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.2	24		18	21.4	20
2	5.9	66		19	22.2	26
3	7.4	20		20	22.5	46
4	8.0	17		21	22.9	26
5	9.5	26		22	23.6	47
6	10.7	28		23	24.6	27
7	11.8	23		24	24.9	26
8	13.2	21		25	26.4	34
9	14.3	22		26	26.8	40
10	15.0	20		27	27.6	27
11	16.0	23		28	28.4	56
12	17.0	100		29	28.6	28
13	18.3	31		30	29.4	23
14	19.1	47		31	30.0	37
15	19.6	66		32	30.9	21
16	20.7	23		33	32.6	21
17	21.1	27		34	33.4	20

15

Modification C is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group

PAT054402A

35

consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22° C.

Modification C is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern

- 5 comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22° C.

- 10 Modification C is characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising peaks at -67.6 and -66.0 (± 0.2) ppm. The major peak in the solid state ^{19}F NMR spectrum is at -67.6 (± 0.2) ppm.

DSC data showing the melting transitions of Modification C are displayed below.

- 15 The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C ± 2.4	Maximum °C ± 2.5	Area (ΔH) mJ/mg
C	246.0°C	250.1°C	13.1

- 20 Modification A shows two endotherms at 41°C to 67°C that are indicative of this crystalline form. On the other hand, the water loss transition of modification C only occurs at 126°C, which indicates that water is much more tightly bound which gives this modification an advantage of being a more stable hydrate.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
A	9.1	41°C, 67°C
C	2.8	126°C

PAT054402A

36

Properties of Modification C

Physical stability

5

Modification C is also suitable for development due to its good physical stability under ambient conditions (it does not change into another form under ambient conditions). It does not lose water until heated over 85°C, making it very stable.

On complete dehydration, its powder pattern is also largely maintained. It only
10 converts to another modification, at high relative humidity (converting to Modification L at greater than 80% relative humidity).

Vacuum thermogravimetric analysis(VTGA) of Modification C

- 15 The wet solid obtained by filtering the crystallization slurry is placed in a cup placed in a cell (*i.e.*, a small chamber) and suspended from a microbalance; vacuum is applied to the cell, and the chamber is subsequently heated. The sample mass is monitored and recorded continuously, indicating when the sample drying is complete and if moisture uptake occurs when the cell is opened to the ambient atmosphere.
- 20 Figure 4 shows the drying of Modification C in a VTGA experiment. After applying vacuum (giving 50 mbar of absolute pressure) and heating the sample in the chamber to 50°C, the sample mass decreases to a steady value after about less than 1 hour, indicating that drying is complete; upon opening the cell (pressure =1000 mbar, temperature drops to ambient value), the sample mass does not
25 change.

In contrast to Modification A, drying modification C (see below) takes 10% less time, it takes for modification A and rehydration is not necessary.

PAT054402A

37

Humidity microbalance analysis

A humidity microbalance analysis (VTI) of Modification C also shows that it does not lose or gain moisture when exposed at 25°C to variations in humidity (Table below and Fig. 5).

Table: Sorption characteristics of Modifications C, O, N and A (at 25°C)

% residual humidity	Mass uptake (% water absorbed)			
	C	O	N	A
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	0.0	0.0	0.1	3.9
50	0.1	-0.5	0.7	12.0
60	0.2	-0.5	0.9	12.0
70	0.4	-0.5	1.0	17.3
79	0.8	-0.4	3.7	17.5
90	12.0	4.3	18.2	17.4
95	15.6	13.3	19.1	17.1

- Figure 5, which shows mass uptake at 25°C as a function of ambient moisture content based on humidity microbalance measurements, indicates that Modification A (Form A) adsorbs significant amounts of moisture at relative humidities as low as 10%. In contrast, Form C moisture uptake is very small, only increasing significantly at relative humidity >80%. Thus, Modification C retains a stable weight from 0% relative humidity to 80% relative humidity while Modification A loses water with decreasing humidity and gains moisture with increasing humidity. With Modification C, a re-hydration step and the possible variability in water content between batches may thus be eliminated.
- Thus, the present invention provides a crystalline form in the form of Modification C, which remains dry at 25°C and at a relative humidity ranging from 0% to 80%.

PAT054402A

38

For the reasons above, Modification C has been found to be particularly amenable to handling and to production of, formulation into, and analysis of the drug substance. It is a form with good physical stability and can be manufactured consistently.

5 **Example 4: Modification D (hydrate)**

Hydration of modification B at 75% relative humidity or above converts modification B to modification D.

- 10 When characterized by powder X-ray diffraction, Modification D gives the pattern shown in Figure 2.4. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification D

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.0	22.0
2	7.5	13.6
3	10.1	4.3
4	12.6	5.9
5	15.1	7.2
6	15.8	3.2
7	16.7	4.3
8	17.6	4.7
9	19.1	3.5
10	19.7	3.6
11	20.2	9.8
12	23.6	3.8
13	25.2	5.0
14	27.8	3.0
15	30.4	3.3
16	32.9	2.5
17	35.6	2.8
18	38.3	2.0

- 15 Modification D is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group consisting of 5.0, 7.5, 12.6, 16.7, 17.6, and 20.2, at a temperature of about 22 °C .

PAT054402A

39

Modification D is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.0, 7.5, 12.6, 16.7, 17.6, and 20.2, at a temperature of about 22 °C .

Modification D is characterized by a solid state ^{19}F spectrum comprising a peak at -64.5 (± 0.2) ppm.

- 10 The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
D	12.4	84.5°C

15

Example 5: Modification E (hydrate)

Method 1: preparation of Modification E

- 20 From a concentration of Modification A in methanol with 5% water, i-propyl acetate is added. The solution is equilibrated for 2 hours and solids are collected.

Method 2: preparation of Modification E

- From a concentration of Modification A in methanol with 5% water at 50°C, the solution is slowly evaporated to 25% of starting volume or once solids are formed.
- 25 The system is allowed to equilibrate for 2 hours then the solids are collected.

PAT054402A

40

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification E gives the pattern shown in Figure 2.5. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification E

5

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	4.8	20.9		12	21.6	4.5
2	7.3	5		13	22.7	9.4
3	9.8	3.4		14	23.3	5.3
4	12.2	4.1		15	24.7	14.3
5	15.3	12		16	27.0	7.1
6	15.8	9.3		17	27.1	7.5
7	16.9	13.4		18	29.0	4.1
8	17.8	5.7		19	30.7	4.4
9	19.3	4.3		20	31.9	5
10	19.7	6.6		21	34.7	3.8
11	21.0	5.7				

Modification E is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group consisting of 4.8, 15.8, 16.9, 19.7, 22.7, 24.7, 27.1, at a temperature of about 22° C.

10

Modification E is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group consisting of 4.8, 15.8, 16.9, 19.7, 22.7, 24.7, 27.1, at a temperature of about 22° C.

15

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

PAT054402A

41

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
E	9.5	52.0°C, 69.6°C

Example 6: Modification F (monohydrate)

5

i-Propyl acetate is added to a concentration of Modification A in methanol. The solution is equilibrated with slow evaporation for 24 hours and the solids collected.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification F gives the pattern
10 shown in Figure 2.6. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification F

No.	2 θ ($\pm$ 0.1 degree)	Intensity
1	4.7	15.9
2	7.1	4.0
3	9.5	6.1
4	11.9	8.3
5	15.7	8.7
6	16.0	8.7
7	16.8	5.2
8	17.3	11.8
9	18.0	6.1
10	19.2	4.4
11	19.9	3.0
12	22.8	2.7
13	24.1	5.2
14	24.6	3.4
15	26.5	2.9
16	27.0	3.2
17	28.9	3.7
18	31.4	2.5
19	32.4	2.3
20	33.9	3.4

PAT054402A

42

Modification F is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.7, 9.5, 11.9, 15.7, 16.0, 17.3, 18.0, at a temperature of about 22 ° C.

- 5 Modification F is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.7, 9.5, 11.9, 15.7, 16.0, 17.3, 18.0, at a temperature of about 22 ° C.
- 10 Modification F is characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising a peak at -65.7 (± 0.2) ppm.

DSC data showing the melting transitions of Modification F are displayed below.

The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative

- 15 physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C ± 2.4	Maximum °C ± 2.5	Area (ΔH) mJ/mg
F	251.0°C	255.5°C	

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
F	3.5	90°C

20

Example 7: Modification G (Hydrate)

Hydration of Modification A at 75% relative humidity or above converts Modification

- 25 A to modification G.

PAT054402A

43

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification G gives the pattern shown in Figure 2.7. The characteristic peaks are given in the Table below.

5 Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification G

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	4.8	52.5
2	7.1	24.0
3	9.5	3.2
4	14.3	10.3
5	15.4	5.0
6	16.6	9.5
7	17.0	5.6
8	17.6	11.6
9	18.1	7.0
10	19.1	7.7
11	23.7	4.6
12	25.6	3.4
13	26.4	6.0
14	31.2	3.6

Modification G is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.8, 7.1, 14.3, 16.6, 17.6, 18.1, 19.1, at a temperature of about 22°C.

10

Modification G is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.8, 7.1, 14.3, 16.6, 17.6, 18.1, 19.1, at a temperature of about 22°C.

15

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

20

PAT054402A

44

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
G	11.7	84.5°C, 95.4°C

Example 8: Modification H (hydrate)

5

Dehydration of Modification A at 20% relative humidity or less converts Modification A to modification H.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification H gives the pattern
10 shown in Figure 2.8. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification H

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	4.7	37.9
2	7.1	10.1
3	9.5	5.9
4	11.9	18.8
5	15.6	8.2
6	16.2	6.8
7	16.7	8.5
8	17.0	7.3
9	17.6	11.8
10	19.1	6.5
11	21.0	5.9
12	21.6	4.5
13	22.6	6.3
14	23.9	12.4
15	24.5	7.4
16	26.3	5.6
17	27.6	3.7
18	28.7	6.7
19	31.2	4.0
20	33.6	7.0

PAT054402A

45

Modification H is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.7, 7.1, 11.9, 17.6, 19.1, 23.9, 33.6, at a temperature of about 22°C.

- 5 Modification H is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.7, 7.1, 11.9, 17.6, 19.1, 23.9, 33.6, at a temperature of about 22°C.
- 10 The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA.

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
H	3	68.3°C

Example 9: Modification I (Trihydrate)

15

To a concentration of Modification A in methanol (with 1% water), i-propyl acetate is added. The solution is equilibrated with slow evaporation for 24 hours and the solids are collected.

- 20 When characterized by powder X-ray diffraction, Modification I gives the pattern shown in Figure 2.9. The characteristic peaks are given in the Table below.

25

PAT054402A

46

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification I

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	4.6	25.1		14	21.8	4.4
2	6.9	8		15	22.2	9.7
3	9.2	5.3		16	23.0	6.2
4	11.5	3.8		17	24.0	10.1
5	13.8	3.9		18	24.8	3
6	15.4	16.9		19	26.0	4.3
7	16.3	17.5		20	26.3	3.8
8	16.9	21		21	28.2	4.6
9	17.3	10.3		22	30.5	4.4
10	18.4	6		23	32.0	6.9
11	19.2	5		24	33.2	3.5
12	21.1	3.3		25	34.9	4.8
13	21.5	5.4		26	36.1	3.8

Modification I is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four
 5 or more 2 θ values (± 0.1 degree) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.6, 15.4, 16.3, 16.9, 17.3, 22.2, 24.0, at a temperature of about 22°C.

Modification I is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2 θ values (± 0.1 degree) (CuK α $\lambda=1.5418$ Å) selected from
 10 the group consisting of 4.6, 15.4, 16.3, 16.9, 17.3, 22.2, 24.0, at a temperature of about 22°C.

Modification I is characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising a peak at -65.7 (± 0.2) ppm.
 15

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

PAT054402A

47

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
I	9.5	52°C, 90°C

Example 10: Modification J (hydrate)

5

Modification A is equilibrated in ethyl acetate/methanol (10:1) with 2% water for 48 hours.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification J gives the pattern
10 shown in Figure 2.10. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification J

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.0	4.2		17	22.1	7.9
2	5.9	11		18	22.5	7.9
3	7.4	3.4		19	22.8	5.1
4	9.6	2.8		20	23.5	13.5
5	10.8	3.9		21	24.5	4.7
6	11.7	3.7		22	26.4	5
7	13.1	3.7		23	26.8	4.9
8	15.0	4.1		24	27.6	5.2
9	15.9	7.1		25	28.3	7.2
10	16.7	14.1		26	28.5	7
11	17.0	16.9		27	29.2	4.1
12	17.7	5.3		28	30.0	4.2
13	18.3	9.7		29	31.1	3.9
14	19.0	10.7		30	31.9	3.3
15	19.6	18		31	32.6	3.6
16	21.1	7		32	22.1	3.2

Modification J is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four
15 or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group
consisting of 5.9, 16.7, 17.0, 18.3, 19.0, 19.6, 23.5 at a temperature of about 22°C.

PAT054402A

48

Modification J is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 16.7, 17.0, 18.3, 19.0, 19.6, 23.5 at a temperature of
5 about 22°C.

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
J	3.1	41°C, 120°C

10

Example 11: Modification K (hydrate)

Modification A is dissolved in ethanol (> 30 mg/ml) and THF added to give a final
15 solvent ratio of 1:5, equilibrate is carried out for 4 hours to give Modification K.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification K gives the pattern shown in Figure 2.11. The characteristic peaks are given in the Table below.

20

25

PAT054402A

49

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification K

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.9	7.5		17	21.2	5
2	6.1	6.6		18	22.4	8.2
3	7.0	3		19	23.3	3.8
4	9.3	3.3		20	23.6	5.5
5	10.8	3.3		21	24.6	3.1
6	11.8	2.9		22	25.6	3.2
7	13.3	2.7		23	26.4	3.3
8	14.0	4.1		24	26.8	3.1
9	15.3	7.4		25	27.7	4.3
10	16.1	6.4		26	28.3	4.2
11	16.7	8.6		27	28.6	3.8
12	17.0	9.2		28	28.9	3.2
13	18.7	16.4		29	30.0	2.6
14	19.0	7.9		30	31.0	2.6
15	19.6	11.6		31	32.5	2.4
16	20.1	7.2		32	34.1	2.3

Modification K is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four
 5 or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group
 consisting of 5.9, 16.7, 17.0, 18.7, 19.0, 19.6, 22.4, at a temperature of about 22°C.

Modification K is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern
 comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from
 10 the group consisting of 5.9, 16.7, 17.0, 18.7, 19.0, 19.6, 22.4, at a temperature of
 about 22°C.

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and
 thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.
 15

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
K	2.4	134.5°C

PAT054402A

50

Modification K has low hygroscopicity.

Example 12: Modification L (hydrate)

5

Hydration of Modification C at >90% relative humidity converts Modification C into modification L. The powder pattern of form Modification L shows only minor changes with drying.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification L gives the pattern
10 shown in Figure 2.12. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification L

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	5.1	130.4
2	7.6	42.9
3	10.1	5.8
4	12.5	5.4
5	15.1	25.5
6	15.8	50.3
7	16.7	20.1
8	20.1	9.9
9	20.9	7.5
10	22.3	14.8
11	24.2	27.1
12	25.2	20.3
13	26.4	17.1

15

Modification L is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.1, 7.6, 15.1, 15.8, 16.7, 24.2, 25.2, at a temperature of about 22°C.

PAT054402A

51

Modification L is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.1, 7.6, 15.1, 15.8, 16.7, 24.2, 25.2, at a temperature of about 22°C.

5

Modification L is characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising peaks at -64.7 (± 0.2) ppm.

10 DSC data showing the melting transitions of Modification L are displayed below. The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C ± 2.4	Maximum °C ± 2.5	Area (ΔH) mJ/mg
L	241.6°C	245.1°C	

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

15 Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
L	14.9%	65°C

Example 13: Modification M (anhydrous)

20 Completely dehydrating Modification A by heating at 60°C yields modification M. When characterized by powder X-ray diffraction, Modification M gives the pattern shown in Figure 2.13. The characteristic peaks are given in the Table below.

PAT054402A

52

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification M

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	2.6	65.6
2	5.1	51.8
3	7.6	11.3
4	8.1	3.9
5	10.0	6.5
6	11.4	2.7
7	12.5	17.2
8	15.9	12.5
9	17.0	11.3
10	17.5	25.2
11	21.3	5.4
12	21.9	5.2
13	22.5	6.6
14	23.1	10.0
15	23.5	4.3
16	24.1	3.4
17	24.6	3.2
18	25.1	3.9
19	27.3	2.6
20	29.3	2.6

Modification M is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four
5 or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group
consisting of 2.6, 5.1, 7.6, 12.5, 15.9, 17.0, 15.5, at a temperature of about 22°C.

Modification M is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern
comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from
10 the group consisting of 2.6, 5.1, 7.6, 12.5, 15.9, 17.0, 15.5, at a temperature of about
22°C.

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and
thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

PAT054402A

53

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
M	0	None

Example 14: Modification N (anhydrous)

5

2.33 g of a mixture of Modification A and G and 15.0 g of tetrahydrofuran (THF) and 15.0 g of ethanol 200 proof are charged to a 250 ml round bottom flask. An agitator is started at about 250 rpm with positive nitrogen pressure and the system is heated 60 °C in about 15 min (water content of the hot solution was 0.27 %wt by Karl Fischer determination). A slurry of Modification C slurry (in heptane) is added to the solution at 60°C and equilibrated for about 30 min to obtain a white slurry. To the reactor, 26.0 g of heptanes are added slowly over about 2 hours. A thick white slurry is produced. The batch is then cooled to about 20 °C in about 1 hour and stirred for about 1 hour. The batch is filtered and washed with 50 g of THF. The wet cake is dried with N₂ for about 15 min and then in a vacuum oven at 30 °C/ 40 cm Hg under compressed air purge overnight to yield 1.93 g (yield 83%) of white particles of modification N.

Modification N is particularly suitable for industrial scale-up. It is a crystalline anhydrous form. It also has low hygroscopicity and only starts to gain moisture at 70% relative humidity, as shown by a humidity microbalance analysis (VTI) carried out on Modification N which is exposed at 25°C to variations in humidity (see Table in Example 3, and Fig. 6).

Thus, the present invention provides a crystalline form in the form of Modification N, which remains dry at 25°C and at a relative humidity ranging from 0% to 70%.

PAT054402A

54

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification N gives the pattern shown in Figure 2.14. The characteristic peaks are given in the Table below.

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification N

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	6.2	11.7		11	21.9	7.5
2	8.3	13.7		12	22.8	2.8
3	13.1	3.7		13	24.1	3.2
4	13.5	4.2		14	25.0	9.8
5	15.0	2.8		15	25.9	3.3
6	16.6	62.6		16	27.5	2.6
7	18.9	4.4		17	28.2	3.1
8	19.6	34.2		18	29.4	7.7
9	21.2	13.9		19	30.8	2.4
10	21.6	5.3		20	32.2	3

5

Modification N is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 6.2, 8.3, 16.6, 19.6, 21.2, 25.0, 29.4, at a temperature of about 22°C.

10 Modification N is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 6.2, 8.3, 16.6, 19.6, 21.2, 25.0, 29.4, at a temperature of about 22°C.

15 Modification N is an anhydrous form and is thus particularly suitable for industrial scale-up.

DSC data showing the melting transitions of Modification N are displayed below.

The melting point and peak area of a compound are often indicative of relative

20 physical stability between different crystalline forms.

Form	Onset/ °C $\pm$ 2.4	Maximum °C $\pm$ 2.5	Area (ΔH) mJ/mg
------	---------------------	-------------------------	------------------------------

PAT054402A

55

N	245.9°C	250.0°C	2.0 mJ/mg
---	---------	---------	-----------

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

5

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
N	0.3	None

10 **Example 15: Modification O (anhydrous)**

Dried Modification A is dissolved in ethanol; the solution is then evaporated slowly with a nitrogen flow.

- 15 When characterized by powder X-ray diffraction, Modification O gives the pattern shown in Figure 2.15. The characteristic peaks are given in the Table below.

20

25

PAT054402A

56

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification O

No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2 θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	4.3	17.7		18	23.0	6.5
2	6.5	6.9		19	23.9	5.7
3	8.7	10.9		20	24.4	5.1
4	10.9	9.6		21	24.7	6.2
5	13.1	4.4		22	25.3	4
6	13.7	3.5		23	26.0	4.9
7	15.2	18.3		24	27.2	5
8	17.1	8.2		25	28.3	3.8
9	17.8	26.8		26	29.4	5.2
10	18.5	10.3		27	30.8	3.5
11	19.1	16.4		28	31.6	3.7
12	19.6	10.9		29	32.3	3.5
13	20.4	6.8		30	33.1	4
14	21.1	4.7		31	33.8	4.3
15	21.4	6.5		32	35.1	3.5
16	22.1	4.8		33	36.2	3.2
17	22.5	4.9		34	37.1	3.1

- Modification O is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group
- 5 consisting of 4.3, 8.7, 15.2, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6, at a temperature of about 22°C.

- Modification O is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2 θ values ($\pm$ 0.1 degree) (CuK α λ =1.5418 Å) selected from the group consisting of 4.3, 8.7, 15.2, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6, at a temperature of
- 10 about 22°C.

- Modification O is characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising peaks at -65.9 and -64.4 ($\pm$ 0.2) ppm. The major peak is at -65.9 ($\pm$ 0.2) ppm.
- 15 Modification O is particularly suitable for industrial scale-up. It is a crystalline anhydrous form. It also has low hygroscopicity and only starts to gain moisture at 80% relative humidity, as shown by a humidity microbalance analysis (VTI) carried out on Modification O which is exposed at 25°C to variations in humidity (see Table in Example 3, and Fig. 7).

PAT054402A

57

Thus, the present invention provides a crystalline form in the form of Modification O, which remains dry at 25°C and at a relative humidity ranging from 0% to 80%.

- 5 The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
O	1.2	None
P	10.9	65°C

10 **Example 16: Modification P (hydrate)**

Modification A is equilibrated in acetonitrile/ethanol (2:1) for 72 hours.

When characterized by powder X-ray diffraction, Modification P gives the pattern shown in Figure 2.16. The characteristic peaks are given in the Table below.

15

Table: List of characteristic PXRD peaks of Modification P

No.	2θ (+ 0.1 degree)	Intensity		No.	2θ (+ 0.1 degree)	Intensity
1	3.9	3.9		18	21.9	6
2	4.6	17.8		19	22.5	2.4
3	5.8	2.8		20	23.3	5.8
4	6.9	20.8		21	23.4	5.7
5	9.1	14.1		22	23.9	4.2
6	11.4	3		23	24.2	4.3
7	13.3	2.8		24	24.5	3.3
8	13.7	2.8		25	25.9	3.7
9	14.8	3.3		26	26.4	3.6
10	15.2	3.4		27	27.1	3.4

PAT054402A

58

11	16.0	6.8		28	27.7	6.4
12	17.1	7.1		29	28.7	3.5
13	17.7	16.9		30	30.0	3.1
14	18.4	6.9		31	31.8	2.7
15	19.3	17.7		32	32.5	3.4
16	19.9	19		33	33.6	3.5
17	21.2	6.6		34	34.7	3.4

Modification P is characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.6, 6.9, 9.1, 17.1, 17.7, 19.3, 19.9 at a temperature of about 22°C.

5

Modification P is further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 4.6, 6.9, 9.1, 17.1, 17.7, 19.3, 19.9 at a temperature of about 22°C.

10

The data listed below show the total water loss (LOD by thermogravimetry (TG)) and thermal transitions (DTA signals) show the temperature at which the water is lost.

Table: Water loss as a function of temperature as measured by TG/DTA

Form	Loss On Drying (LOD) (%)	LOD (thermal transitions)
P	10.9	65°C

15

Example 17: Process for preparing Modification C by a slurry method

1.1149 g of Modification A solid, 0.089 g of distilled water and 10 mL of acetonitrile are added to a glass vial. The mixture is stirred vigorously at 20°C for 18 hours.

20

PAT054402A

59

The mixture is filtered using vacuum and the wet cake is dried in a VTGA cell at approximately 50°C and 20 mbar for approximately 5 hours.

A stable mass is achieved after drying, but no mass change occurs upon opening
5 the cell to the ambient environment, indicating that no moisture uptake occurred (30%-56 % relative humidity) and showing clearly that Form C is not hygroscopic. The sample that is removed from the VTGA can be analyzed by powder X-ray diffraction, Karl Fisher and Gas Chromatography (GC). The PXRD analysis showed that the dried solid was highly crystalline Form C. Karl Fisher analysis indicated that
10 the dried solid contained 3.3% water (theoretical water content for monohydrate is 3.6 wt%). The relative acetonitrile level in the dried sample, based on GC analysis, was approximately 6.9 ppm, well below the relative acetonitrile specification of 410 ppm for active pharmaceutical ingredients.

15 **Example 18: Alternative Process for preparing Modification C by a slurry method**

1.2137 g of Modification A solids and 15 mL of anhydrous THF, 99.9%, are added to a glass vial. The mixture is heated to 45°C with vigorous stirring. After slurrying at 45°C for approximately 19 hours, the sample is filtered by vacuum and the wet cake
20 is dried using the VTGA at approximately 50°C and 20 mbar for approximately 5 hours.

No mass gain was observed when the dried solid was exposed to air for approximately 15 hours at 20°C and 43-59 % relative humidity. Powder X-ray
25 diffraction analysis confirmed that the dried sample is highly crystalline Form C.

PAT054402A

60

Example 19: Alternative Process for preparing Modification C by a slurry method.

40.2 g of the compound of formula (II) and 483.22 g isopropyl alcohol (IPA) is
5 charged into 1L reactor. 8.4 mL water is charged. The slurry is stirred at 20°C for 16
hours and then filtered through a Büchner funnel. The wet cake is washed with IPA
and dried at 50°C under vacuum (25 mbar) for 16hrs to obtain 37.8g white powder,
Hc form. Yield 94.7%

10 **Example 20: Process for preparing Modification C by a recrystallisation method**

2.0 g of Modification A, 17 mL of THF and 17 mL of 200-proof ethanol are added to a
jacketed 100-mL glass reactor equipped with an overhead stirrer. The mixture is
15 heated to approximately 50°C with vigorous agitation to obtain a clear solution. To
the warm solution, 3 mL of heptanes are added. In a small glass vial, 0.02 g of seed
particles (Modification C, prepared from a previous batch) are added to 1 mL of
heptanes, and the slurry is sonicated for approximately 1 minute. The seed slurry is
then added to the warm solution to obtain a turbid solution at 50°C. To the turbid
20 solution, 35 mL of heptanes are added as follows. First, 5 mL of heptanes are
added over a 30-min period, followed by 75-min hold. Subsequently, an additional
30m L of heptanes are added over 1.5 hours. The resulting thick slurry is cooled to
10°C in 50 minutes. The slurry is filtered by vacuum, and the wet cake is washed
with 25 mL of anhydrous THF and dried at 65°C and 10 mbar. Powder X-ray
25 diffraction of the dried product indicated that it was composed of highly crystalline
Form C. Based on Karl Fisher analysis, the dried solid contained 3.6% water.
Relative solvent analysis by GC indicated that the dried solid contained 6.8 ppm of
ethanol, 184.2 ppm of THF and 2517 ppm of heptanes. A dynamic vapor absorption
experiment using the dried product confirmed that it has much lower hygroscopicity

PAT054402A

61

than Modification A, with a mass uptake of only 0.3% moisture from 0 to 80% relative humidity.

Example 21: Tablet comprising a DGAT1 inhibitor.

5

The following are examples of a representative pharmaceutical dosage form suitable for use in the present invention:

10 Uncoated tablet comprising a DGAT1 inhibitor, (5 mg of active ingredient, based on free acid of Compound 1)

Ingredients	mg/tab
trans-(4-{4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, sodium salt	5.26
Microcrystalline Cellulose	86.24
15 Crospovidone	7.0
Colloidal silicon dioxide	0.5
Magnesium Stearate	1.0
Total weight	100mg

20 Uncoated tablet comprising a DGAT1 inhibitor (based on 10 mg of active ingredient, based on free acid of Compound 1)

Ingredients	mg/tab
trans-(4-{4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, sodium salt	10.51
25 Microcrystalline Cellulose	172.49
Crospovidone	14.0
Colloidal silicon dioxide	1.0
Magnesium Stearate	2.0
30 Total weight	200mg

PAT054402A

62

Preparation process

trans-(4-{4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid, sodium salt along with Microcrystalline Cellulose (partial), and Crospovidone (intragranular) are mixed in a low shear mixer. The mixed contents, along with remaining Microcrystalline Cellulose are passed through an oscillating mill equipped with a suitable screen. The screened contents are mixed in a low shear mixer for a suitable amount of time. Colloidal silicon dioxide, screened through an appropriate screen is mixed with the blend from earlier step and the contents are mixed for a suitable amount of time. Magnesium Stearate, screened through a suitable screen size is added to the preblend and mixed for a suitable amount of time. The lubricated intragranular preblend is passed through a roller compaction system for densification at the optimized parameters for feed rate, roll speed and roll force. The ribbons from the process are collected and passed through an oscillating mill equipped with a suitable screen to get the desired milled material. The milled material is then mixed with extragranular prescreened Crospovidone and mixed in a low shear mixer for a suitable amount of time. To the mixture, prescreened Magnesium Stearate is added and mixed for a suitable amount of time. The final blend is then compressed to the desired tablet weight to achieve the optimized thickness, hardness and disintegration time.

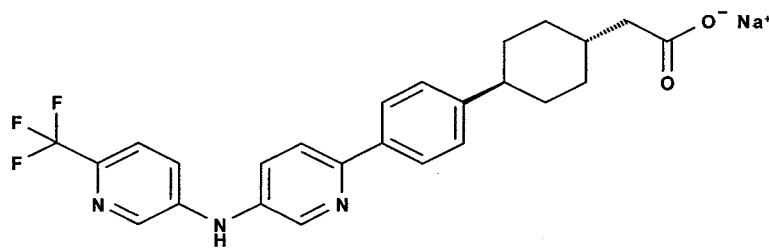
20

PAT054402A

63

CLAIMS

1. A crystalline form of the sodium salt of (4-{4-[5-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamino)-pyridin-2-yl]-phenyl}-cyclohexyl)-acetic acid of formula (II)



(II)

in the form of Modification B, C, D, F, I, L, N, or O.

2. A crystalline form according to claim 1 in the form of Modification C, N, or O.
- 10 3. A crystalline form according to claim 1 or 2 in the form of Modification C.
4. A crystalline form according to any one of the preceding claims which remains dry at 25°C and at a relative humidity ranging from 0% to 70%.
- 15 5. A crystalline form according to any one of the preceding claims which remains dry at 25°C and at a relative humidity ranging from 0% to 80%.
6. A crystalline form according to any one of the preceding claims comprising at least 80, 85, 90, 95% or 99% by weight of said Modification.
- 20 7. A crystalline form according to any one of the preceding claims comprising at least 95% or 99% by weight of said Modification.
- 25 8. A crystalline form according to any one of the preceding claims in the form of Modification C, characterized by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at

PAT054402A

64

5.9 and 17.0 degrees two theta (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å), or an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 2.3.

9. A crystalline form according to any one of claims 1-7, in the form of
5 Modification C, characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22° C.

10 10. A crystalline form according to any one of claims 1-7, in the form of Modification C, further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising five or more 2θ values (± 0.1 degree) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) selected from the group consisting of 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 and 30.0, at a temperature of about 22° C.

15

11. A crystalline form according to any one of claims 1-7, in the form of Modification C characterized by a solid state ^{19}F NMR spectrum comprising a peak at -67.6 (± 0.2) ppm.

20 12. A crystalline form according to any one of claims 1-7, in the form of Modification C characterized by a melting point with an onset at 246.0°C (± 2.4) and a maximum at 250.1°C (± 2.5).

13. A crystalline form according to any one of claims 1-7, in the form of
25 Modification C characterized by a differential scanning calorimetry thermogram with an endotherm at 126°C (± 2.5).

14. A pharmaceutical composition comprising a crystalline form, according to any one of the preceding claims, and one or more pharmaceutically acceptable carrier or
30 excipient.

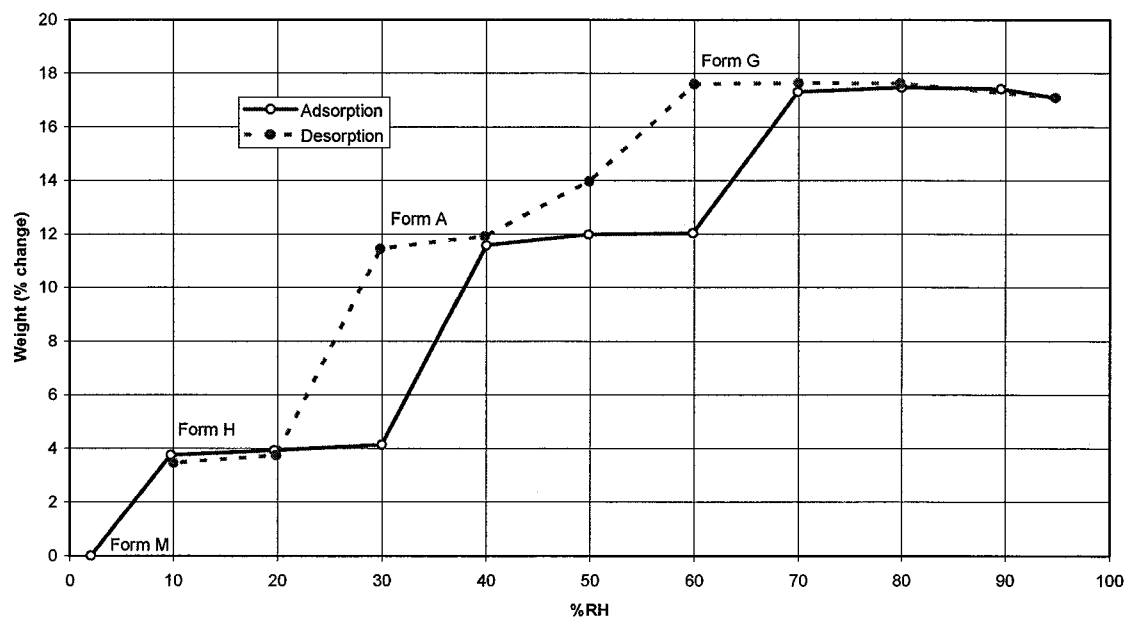
PAT054402A

65

15. A composition according to claim 14 comprising an additional therapeutic agent.
- 5 16. A crystalline form according to any one of claims 1-13, or a pharmaceutical composition according to claim 14 or 15, for use in treating or preventing a condition or disorder associated with DGAT1 activity.
- 10 17. A method for treating or preventing a condition or disorder associated with DGAT1 activity, which method comprises administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a crystalline form according any one of claims 1-13, or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14 or 15.
- 15 18. The method according to claim 17 wherein the subject is a mammal.
19. The use of a crystalline form according to any one of claims 1-13, or a pharmaceutical composition according to claim 14 or 15, for the manufacture of a medicament for treating or preventing a conditions or a disorder associated with
- 20 DGAT1 activity in animals, particularly humans.
20. A process for making Modification C comprising the steps of:
- (a) dissolving the compound of formula (II) in a solvent system, wherein said solvent system is either dimethyl sulfoxide (DMSO) or a mixture of tetrahydrofuran and
- 25 ethanol;
- (b) adding (i) a solvent which is selected from acetonitrile, toluene and methyl-t-butyl ether; or (ii) a mixture of and water and a solvent which is selected from acetonitrile, toluene and methyl-t-butyl ether, wherein the water content is 0.25 to 3% v/v; or (iii) an anti-solvent such as heptane;
- 30 (c) filtering the mixture obtained at the end of step (b);
- (d) optionally drying the crystals.

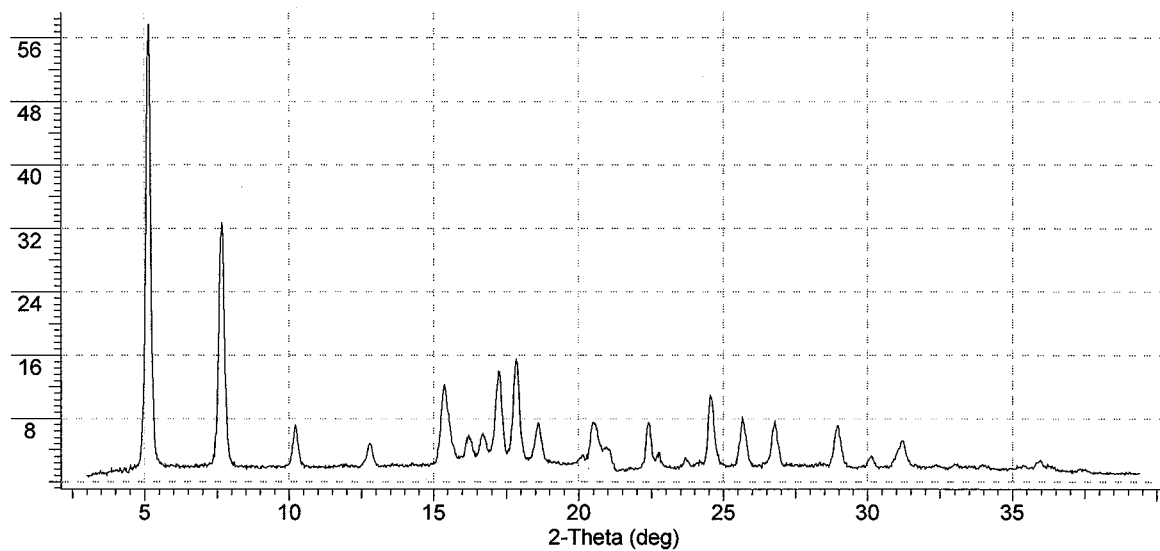
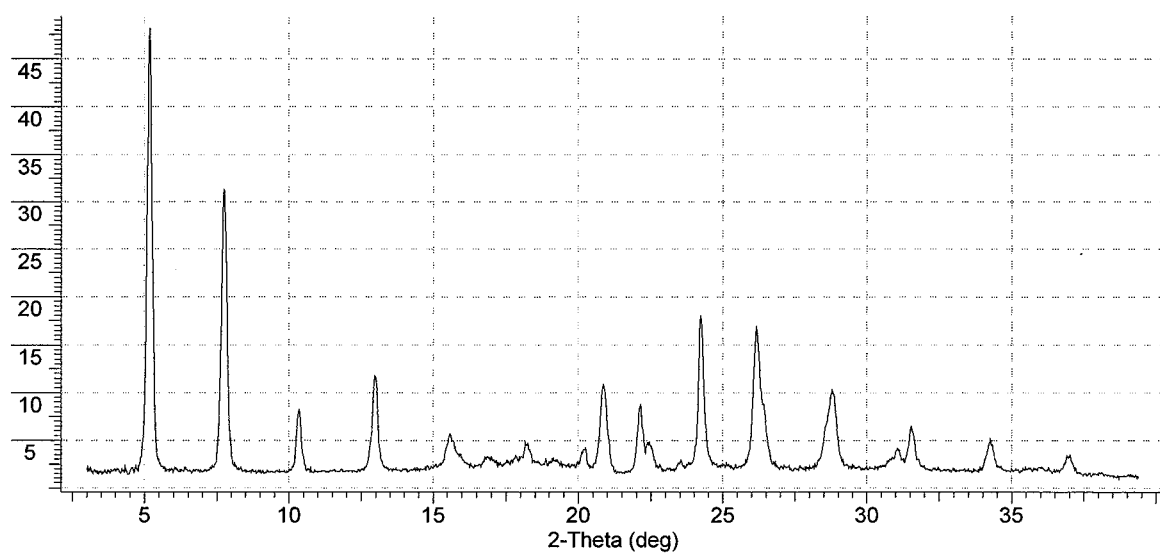
PAT054402A

Figure 1 Sorption results of Modification A



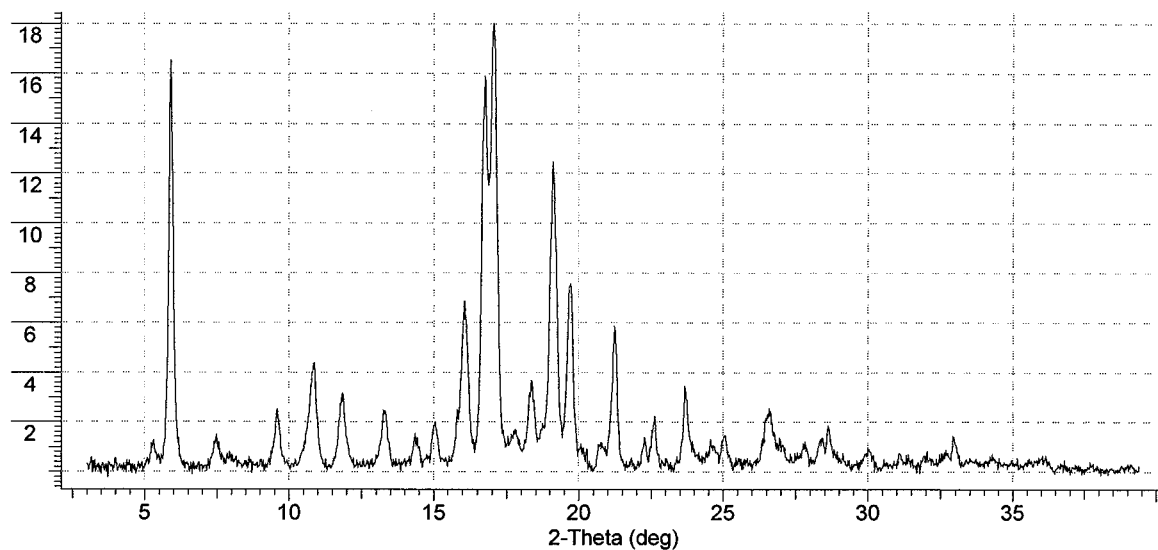
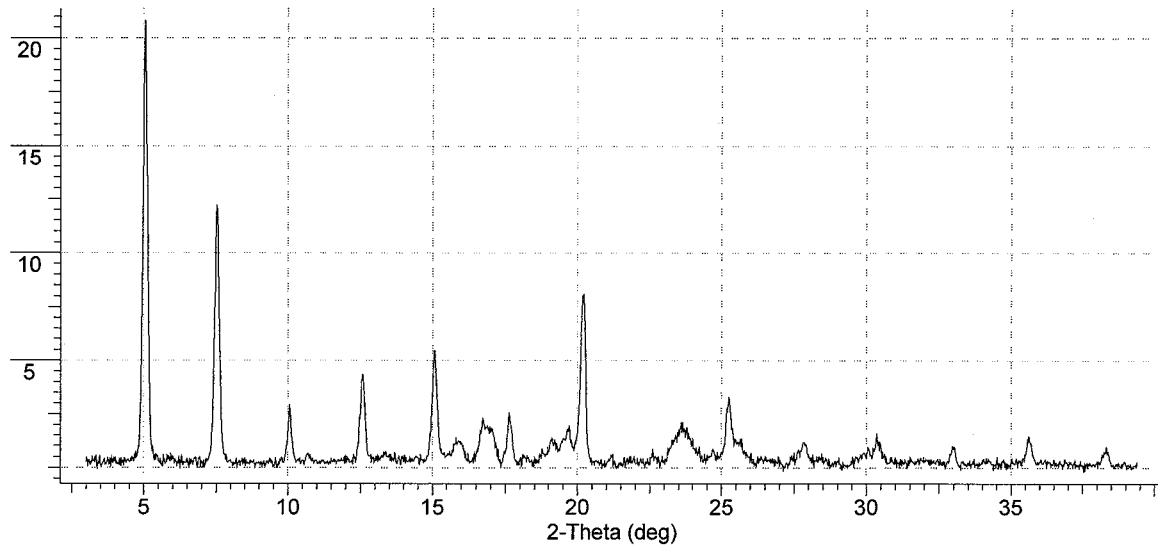
5

PAT054402A

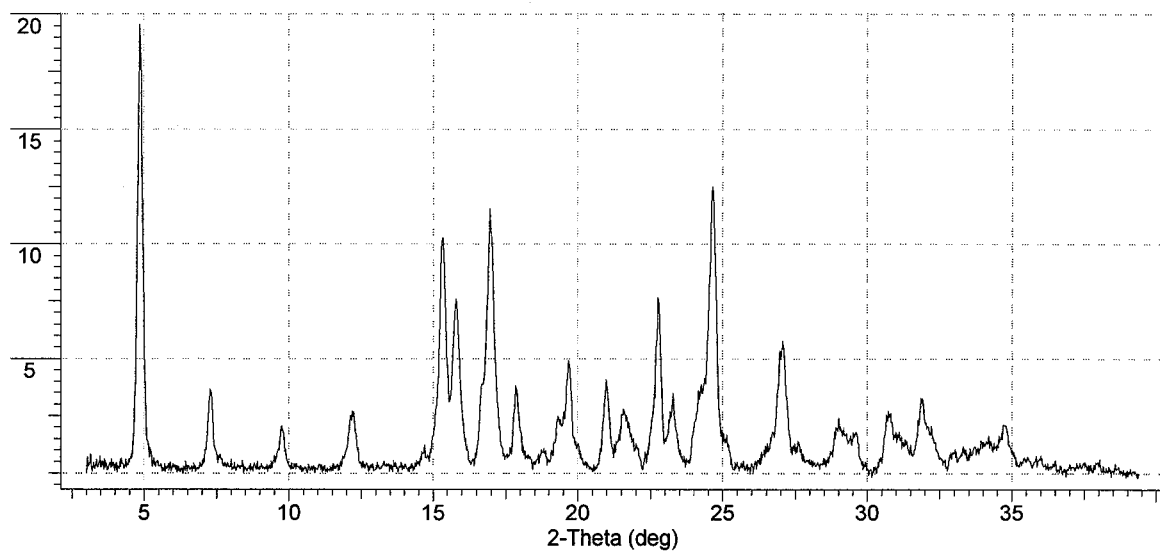
Figure 2.1 X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification AFigure 2.2: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification B

5

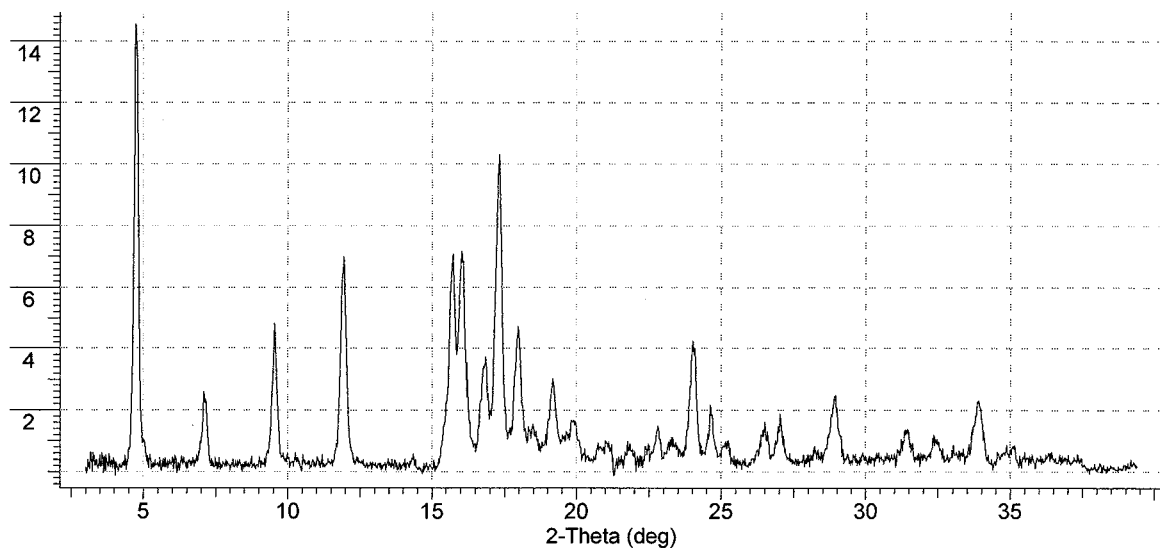
PAT054402A

Figure 2.3. X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification C**5 Figure 2.4: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification D**

PAT054402A

Figure 2.5 X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification E

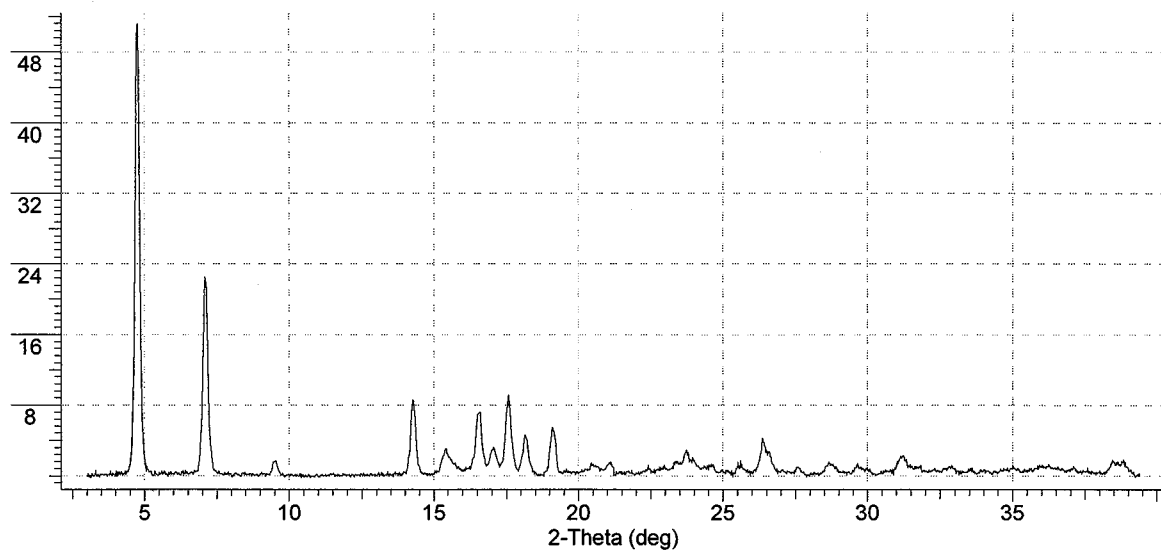
5

Figure 2.6. X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification F

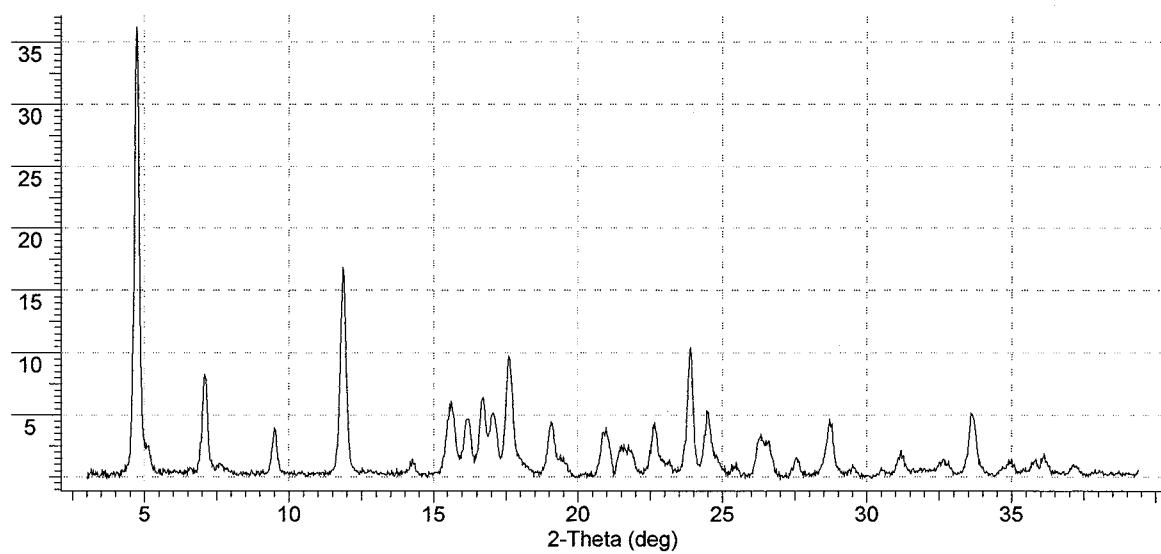
10

PAT054402A

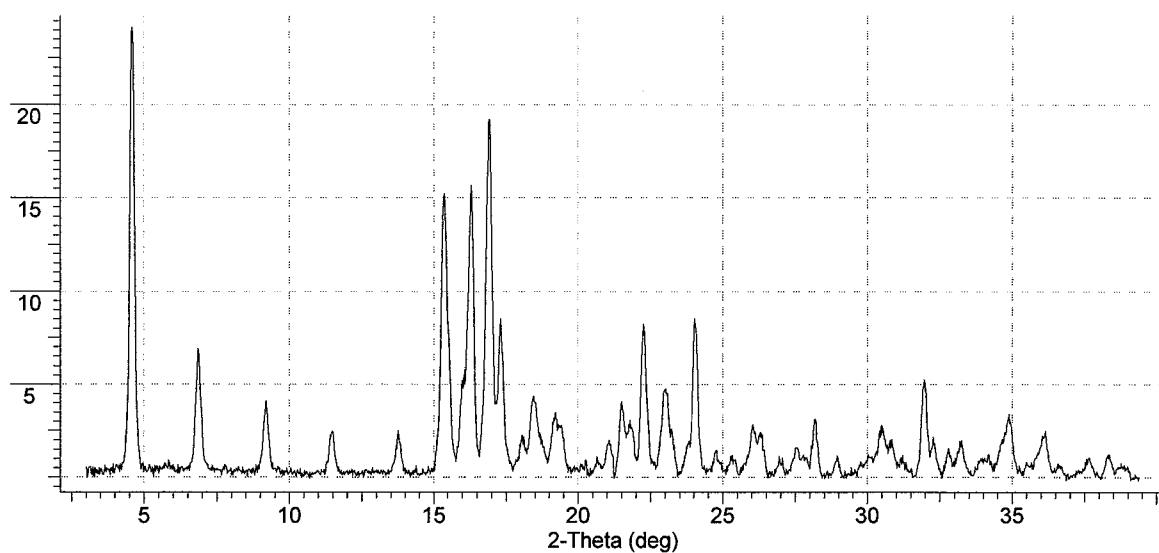
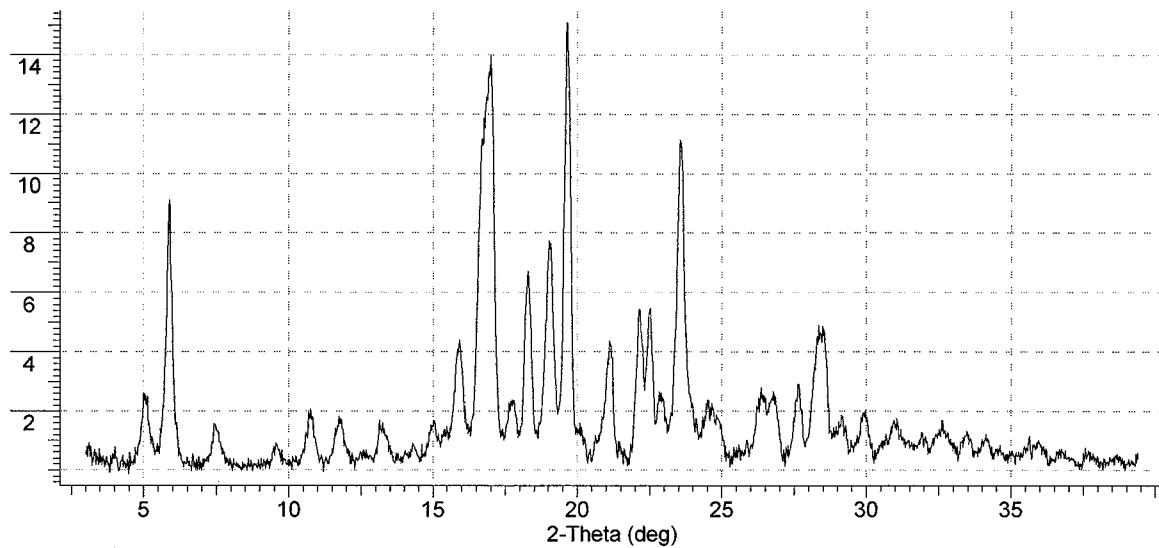
Figure 2.7: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification G



5 Figure 2.8: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification H

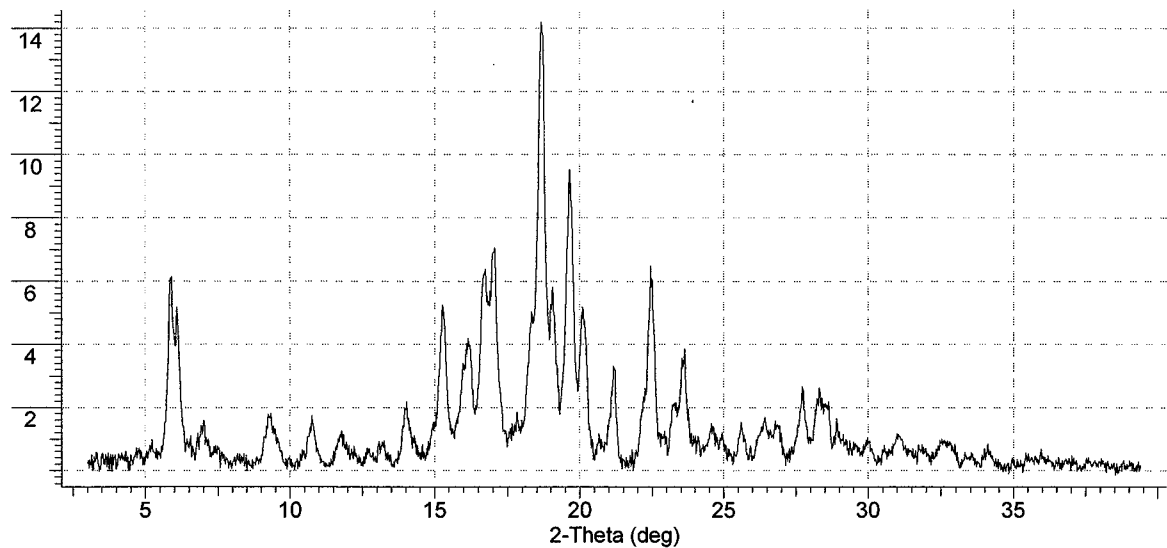


PAT054402A

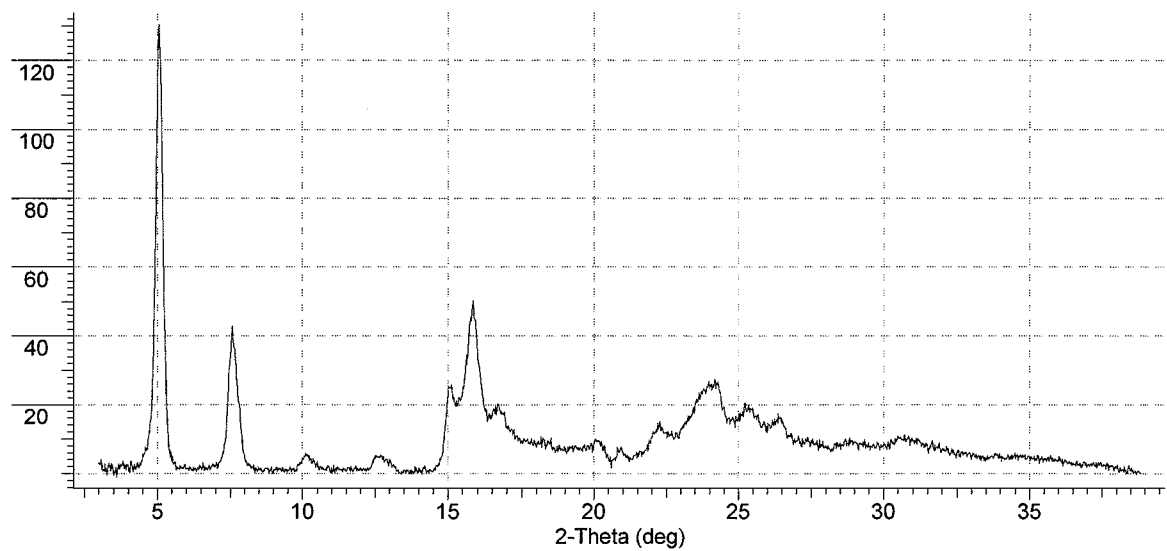
Figure 2.9: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification I**5 Figure 2.10: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification J**

PAT054402A

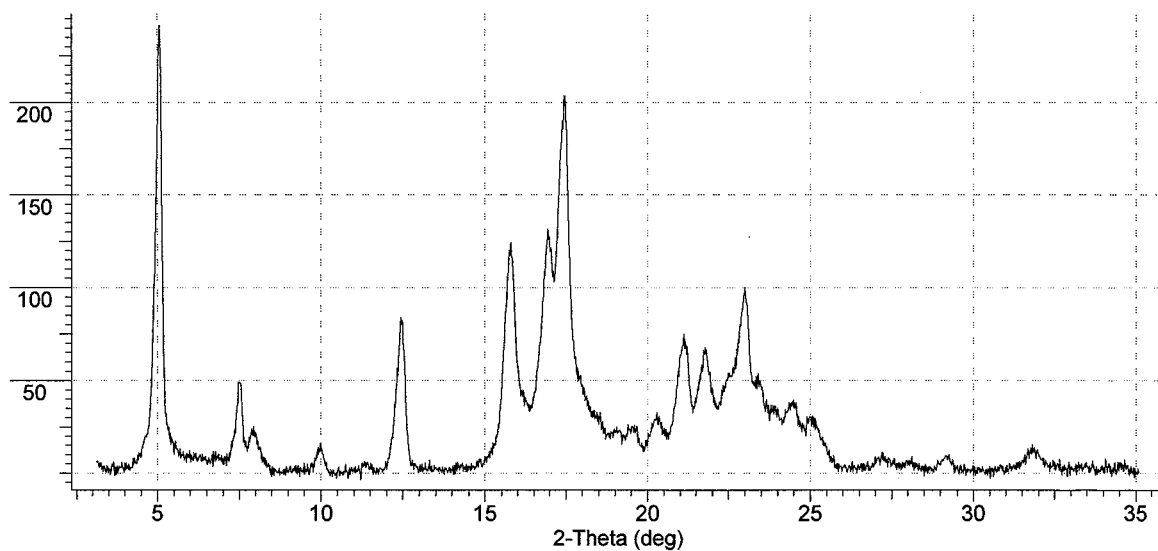
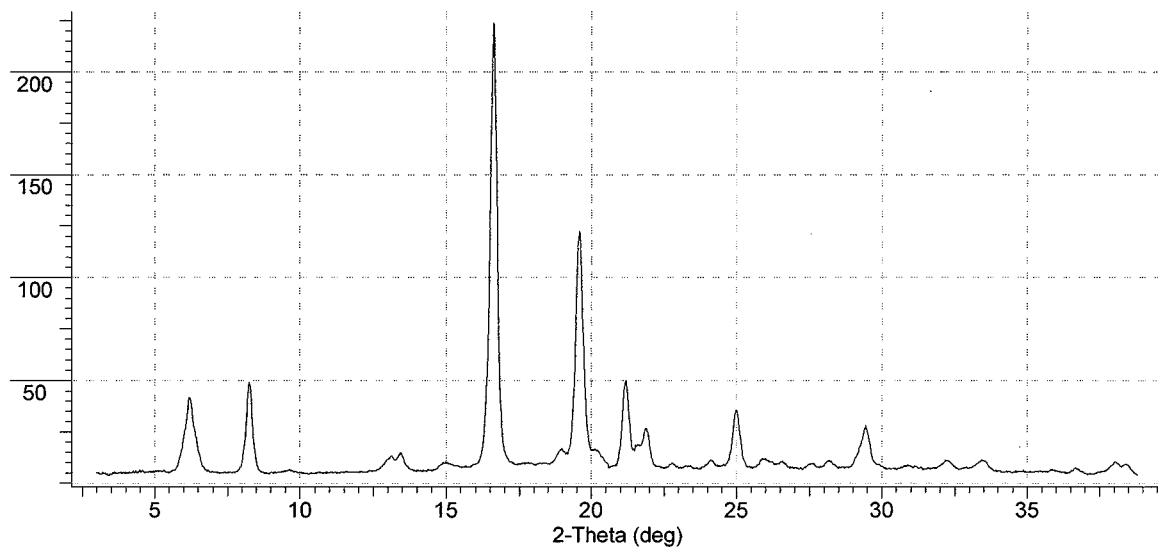
Figure 2.11: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification K



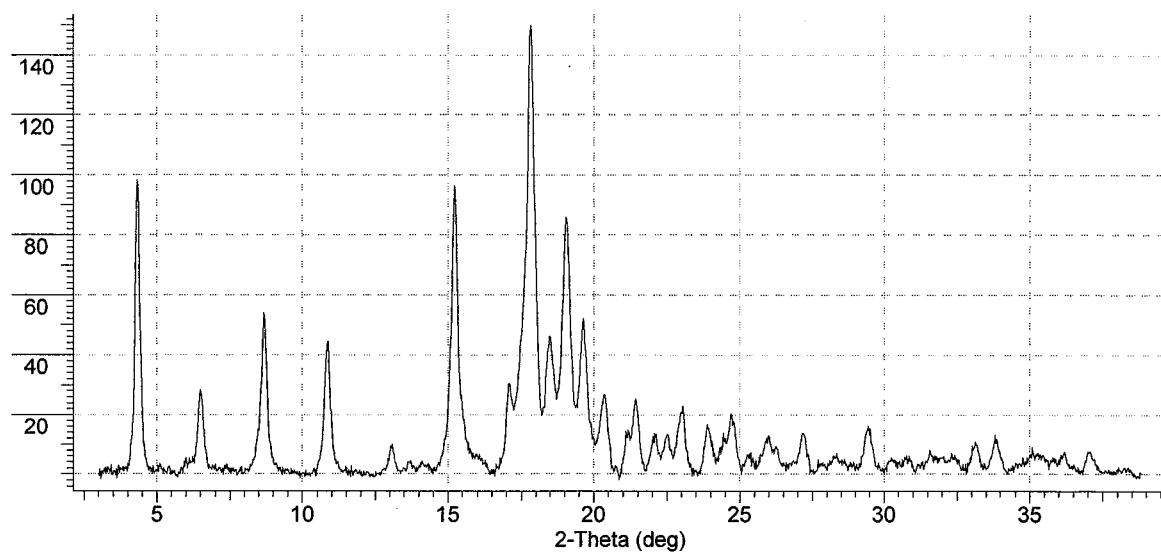
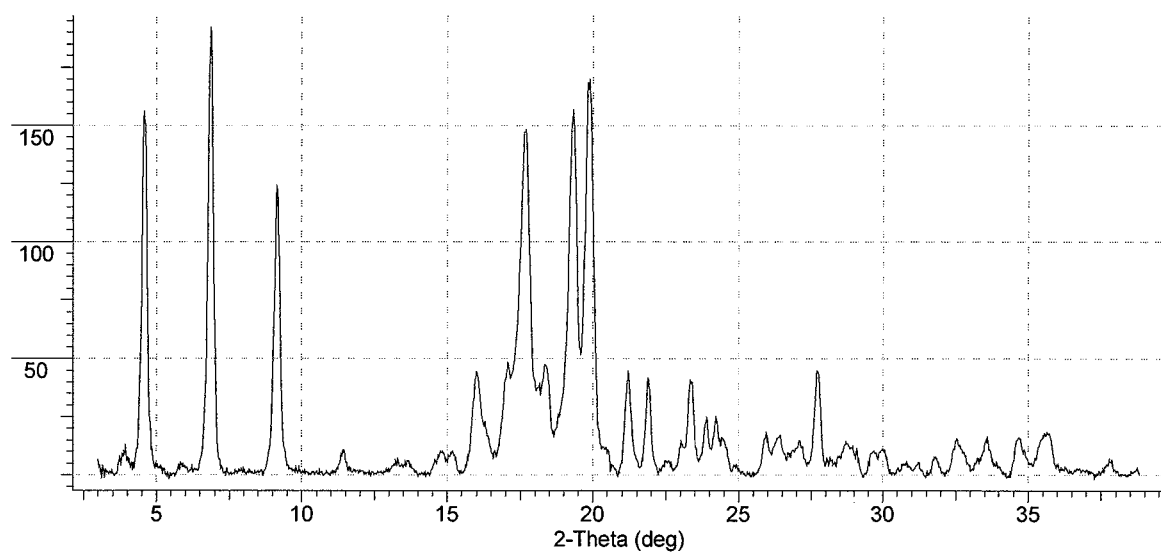
5 Figure 2.12: X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification L



PAT054402A

Figure 2.13 X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification M**5** Figure 2.14 X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification N

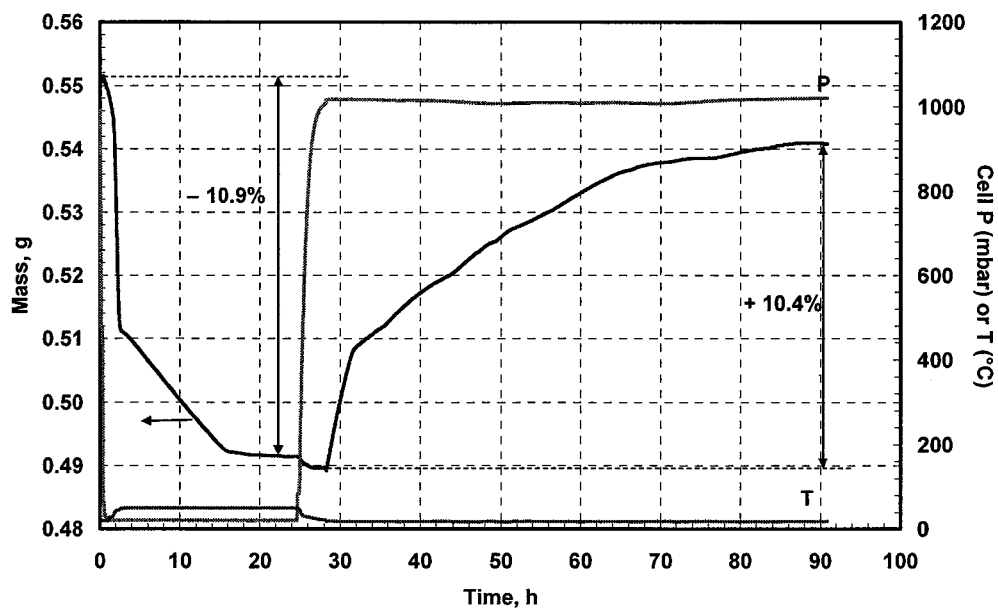
PAT054402A

Figure 2.15. X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification O**5 Figure 2.16 X-ray Powder Diffraction Pattern (PXRD) of Modification P**

PAT054402A

Figure 3:

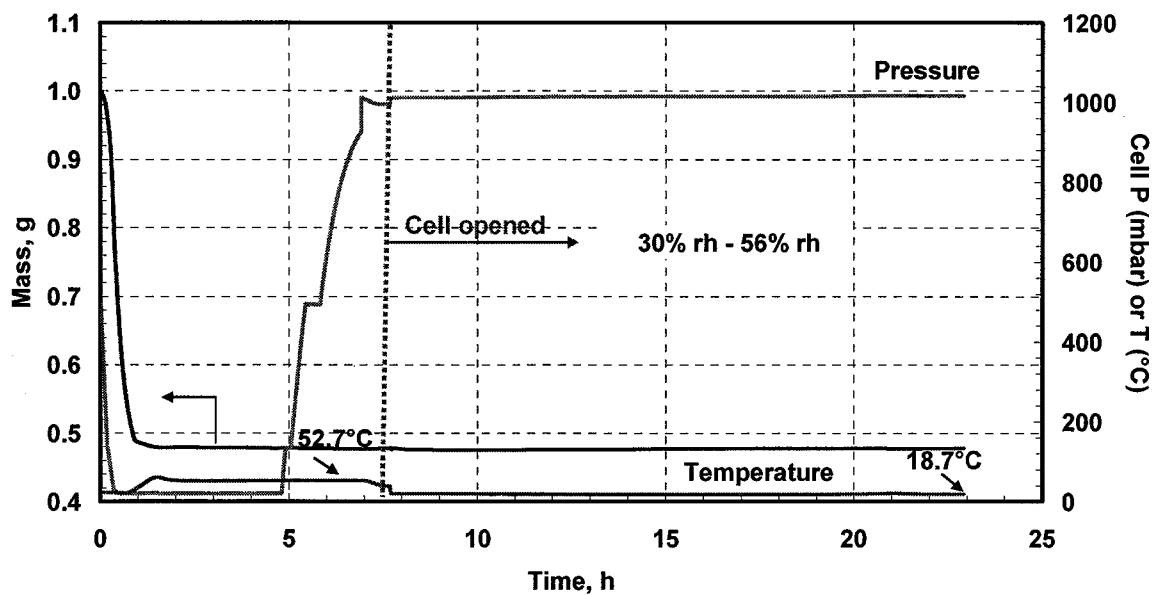
Vacuum thermogravimetric analysis (VTGA) experiment showing the effect of RH (relative humidity) on sample mass of Modification A (20 mbar, 50°C, 32% RH throughout run).



PAT054402A

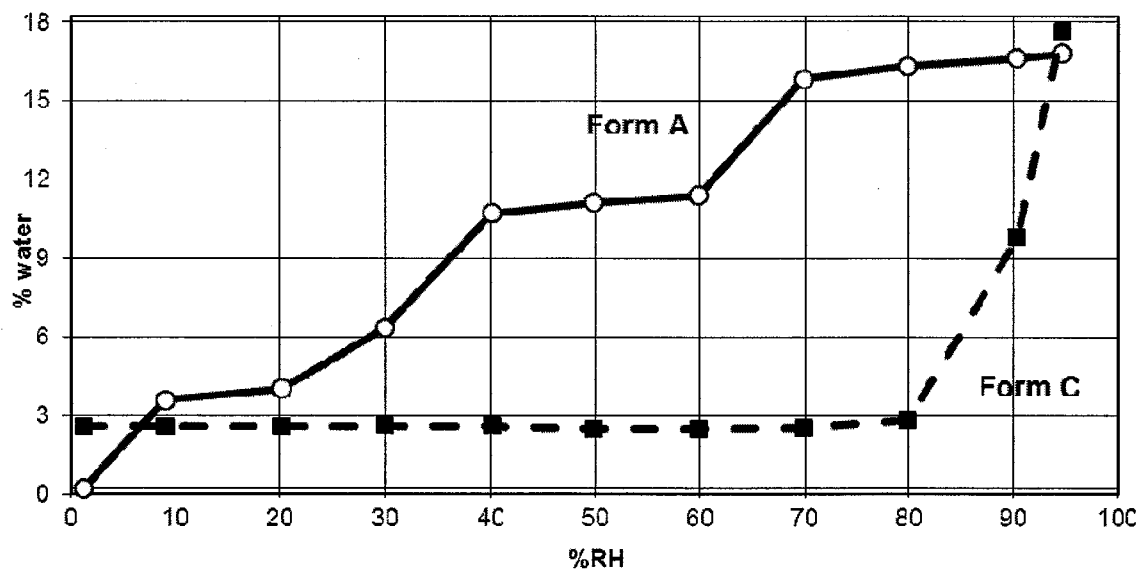
Figure 4: Vacuum thermogravimetric analysis (VTGA) experiment showing the effect of RH (relative humidity) on sample mass of wet cake of Modification C (in acetonitrile and water 8% wt. at 20°C for ~19 hrs.)

5

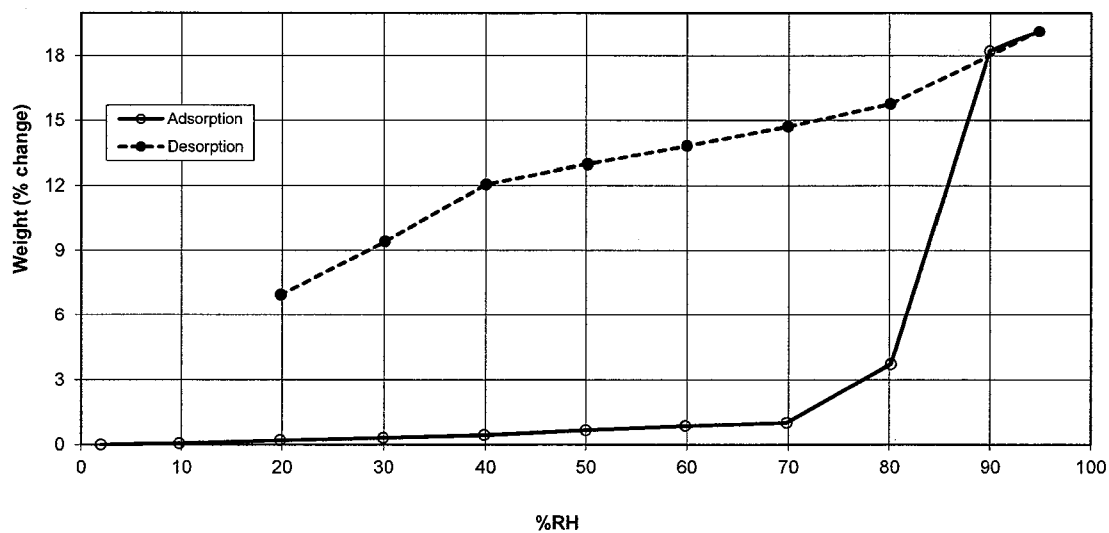


PAT054402A

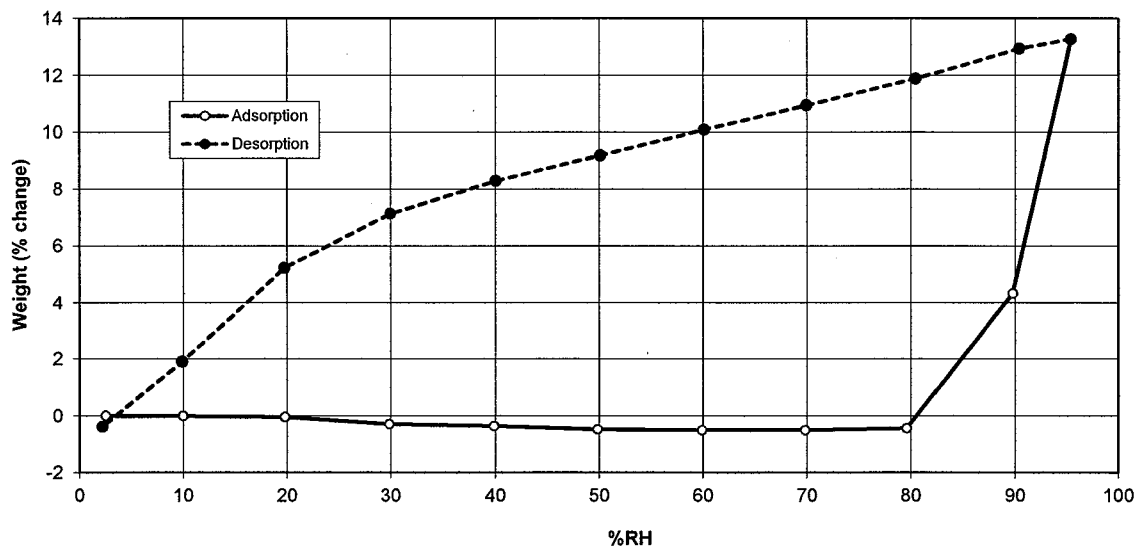
Figure 5 Sorption profile differences at 25°C between Modification A (Form A) and Modification C (Form C)



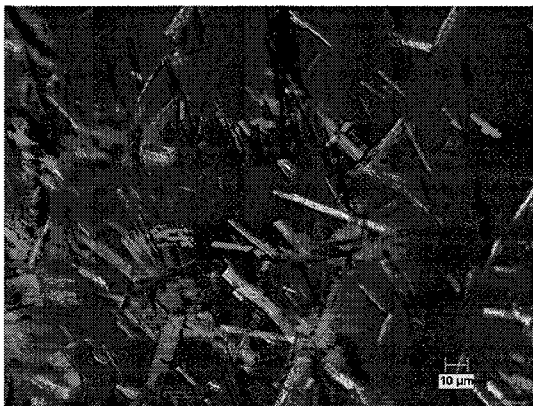
5 Figure 6 Sorption profile at 25°C of Modification N



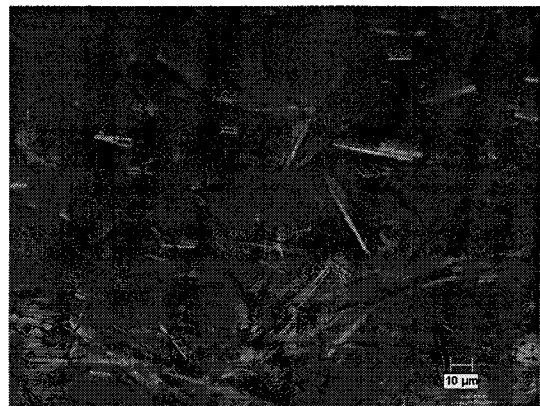
PAT054402A

Figure 7 Sorption profile at 25°C of Modification O

5

Figure 8 Crystal shapes of Modification A and Modification C

Modification A



Modification C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/054841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/415 A61P3/04
ADD.

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, 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.
A	WO 2007/126957 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SERRANO-WU MICHAEL H [US]) 8 November 2007 (2007-11-08) cited in the application page 4, 1st paragraph; example 5-1, page 106, lines 11, 12; -----	1-20



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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2012

Date of mailing of the international search report

29/02/2012

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

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/054841

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-13, 20(completely); 14-19(partially)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/054841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007126957	A2	08-11-2007	
		AR 060220 A1	04-06-2008
		AT 529405 T	15-11-2011
		AU 2007245059 A1	08-11-2007
		BR PI0710057 A2	02-08-2011
		CA 2647819 A1	08-11-2007
		CL 8852007 A1	23-05-2008
		CN 101415683 A	22-04-2009
		CR 10310 A	03-12-2008
		DK 2004607 T3	30-01-2012
		EC SP088782 A	31-10-2008
		EP 2004607 A2	24-12-2008
		EP 2301923 A1	30-03-2011
		EP 2402317 A1	04-01-2012
		EP 2402318 A1	04-01-2012
		EP 2402319 A1	04-01-2012
		EP 2402320 A1	04-01-2012
		EP 2404905 A1	11-01-2012
		EP 2418202 A1	15-02-2012
		HR 20120029 T1	31-01-2012
		JP 2009532355 A	10-09-2009
		KR 20080109784 A	17-12-2008
		MA 30340 B1	01-04-2009
		NZ 571203 A	22-12-2011
		PE 00582008 A1	18-03-2008
		RU 2008143057 A	10-05-2010
		SG 170813 A1	30-05-2011
		TW 200804316 A	16-01-2008
		US 2009247534 A1	01-10-2009
		WO 2007126957 A2	08-11-2007
		ZA 200807383 A	24-06-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 8-13, 20(completely); 1, 2, 4-7, 14-19(partially)
form C of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it, its use and preparation

2. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form A of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

3. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form B of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

4. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form D of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

5. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form F of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

6. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form I of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

7. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)
form L of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

8. claims: 1, 2, 4-7, 14-19(all partially)
form N of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

9. claims: 1, 2, 4-7, 14-19(all partially)
form O of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

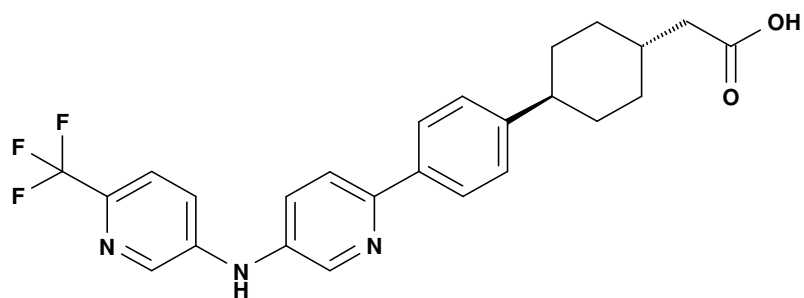
NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO
(4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-
FENIL}-CICLOHEXIL)-ACÉTICO

5

La presente invención se refiere a novedosas formas cristalinas de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético y a composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas sólidas, y a procesos para la elaboración de estas formas novedosas. La invención se refiere además al uso de las formas cristalinas novedosas y de las composiciones de las mismas, solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, en el tratamiento de diferentes condiciones, en particular en el tratamiento de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1.

La Publicación Internacional Número WO 2007/126957 describe un género de compuestos que se dan a conocer como inhibidores de DGAT1, y por consiguiente, son útiles en el tratamiento de una condición o de un trastorno, tales como condiciones inflamatorias, tales como obesidad, diabetes y trastornos metabólicos relacionados. El Ejemplo 5-1 de este documento da a conocer el compuesto de ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, que tiene la fórmula estructural (I):

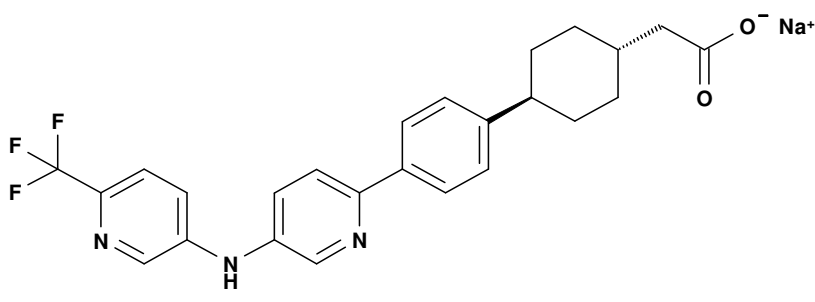
25



5

(I)

y su sal sódica (II):



10

(II)

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

15

La Modificación A es higroscópica, dependiendo el grado de absorción de humedad de la humedad relativa ambiental. Debido a que la humedad ambiental tiene un impacto sobre el contenido de humedad final de las muestras, hay una variabilidad de lote a lote en el contenido de humedad. La sensibilidad del contenido de humedad a la humedad ambiental también puede conducir a variabilidad en el contenido de humedad entre los lotes producidos en diferentes sitios y/o en diferentes tiempos del año. Esto a su vez da como resultado variabilidad en el contenido de ingrediente farmacéutico activo (API) de lote a lote. En adición a presentar problemas de control de

20

25

calidad, estas variabilidades presentan dificultades en la formulación, debido a que se necesita ensayar los lotes individuales para cuantificar el contenido de ingrediente farmacéutico activo (API). Idealmente, se requiere un producto más consistente que sea más fácil de formular.

En un intento por producir un producto más consistente, se ha llevado a cabo una rehidratación controlada de los cristales secos de la Modificación A después de secar la forma cristalina, la cual se obtiene después de seguir el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1. Por consiguiente, el sólido seco típicamente se expone al aire ambiental durante cuando menos 48 horas. En una planta de producción comercial, este paso de rehidratación disminuye la producción de una manera significativa y, por consiguiente, tiene un impacto sobre los costos del proceso y los tiempos de producción adversamente. Se necesita un equipo adicional (por ejemplo, un recipiente que sirva como una fuente de vapor de agua para la rehidratación controlada), el cual, por consiguiente, aumenta adicionalmente los costos del procesamiento.

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

Por consiguiente, es importante proporcionar el compuesto de la fórmula (II) en una forma física que se pueda preparar y purificar de una manera confiable a una gran escala. Esta forma física

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

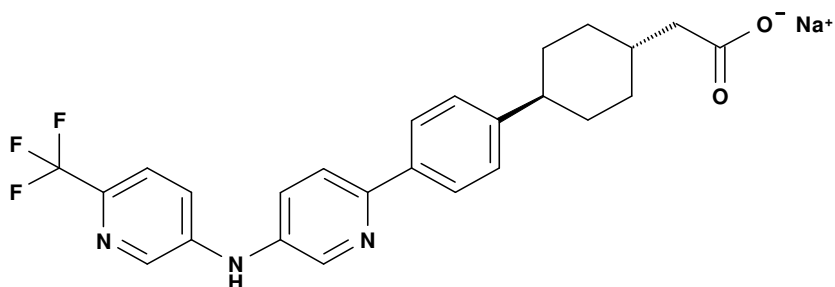
Las propiedades del producto final también deben ser predecibles y confiablemente reproducibles. Por ejemplo, el material que se obtiene de una manera inconsistente, por ejemplo, en donde el contenido de agua difiere de lote a lote, se debe monitorear cuidadosamente. Esto conduce a complicaciones adicionales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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona formas cristalinas de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético:

5



10

Las modalidades de estas formas cristalinas incluyen aquéllas caracterizadas en la presente como Modificación B, Modificación C, Modificación D, Modificación F, Modificación G, Modificación H, Modificación I, Modificación J, Modificación L, Modificación M, Modificación N, y Modificación O.

15

Cada forma cristalina se puede caracterizar mediante un patrón de difracción de rayos-X, como se estipula en su Figura correspondiente.

20

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

25

la composición farmacéutica comprende un agente terapéutico

adicional.

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

En un aspecto adicional, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina, o una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica descrita en la presente.

En adición, se proporciona un proceso para la elaboración de cualquiera de las formas cristalinas, de preferencia de la Modificación C.

Otros aspectos y modalidades de la divulgación se estipulan en la siguiente descripción y en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

Las Figuras 2.1 a 2.16 muestran los patrones de difracción en polvo de rayos-X de la Modificación A a la Modificación P,

respectivamente.

La Figura 3 muestra los datos de los análisis termogravimétricos al vacío (VTGA) de la Modificación A en un experimento de secado: el secado de la Modificación A (50 mbar, 50°C), y la subsiguiente re-exposición a las condiciones ambientales. El trazo en negro ilustra la masa de una muestra de la Modificación A.

La Figura 4 muestra los datos de los análisis termogravimétricos al vacío (VTGA) de la Modificación C en un experimento de secado: el secado de la Modificación C (20 mbar, 50°C), y la subsiguiente re-exposición a las condiciones ambientales. El trazo en negro muestra la masa de una muestra de la Modificación C.

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

La Figura 6 muestra el perfil de absorción a 25°C de la Modificación N.

La Figura 7 muestra el perfil de absorción a 25°C de la Modificación O.

La Figura 8 muestra las formas del cristal de la Modificación A y de la Modificación C. La Modificación C tiene cristales más pequeños que la Modificación A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En seguida se enlistan las definiciones de diferentes términos que se utilizan en la presente.

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

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

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

El término "solvato", como se utiliza en la presente, se refiere a una forma cristalina que contiene uno o más moléculas de solventes diferentes de agua en una configuración periódica tridimensional.

El término "el compuesto de la invención" se refiere a una forma sólida del compuesto de la fórmula (II), de preferencia las Modificaciones como se describen en los Ejemplos. Incluye las formas cristalinas anhidras, las formas parcialmente cristalinas, las mezclas de formas cristalinas, las formas cristalinas de hidrato, y las

formas cristalinas de solvato.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos o de los animales sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

La presente invención incluye todas las formas cristalinas y farmacéuticamente aceptables isotópicamente marcadas del compuesto de la fórmula (II). En una forma isotópicamente marcada, uno o más átomos son reemplazados por un átomo o átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que predomine en la naturaleza. Los isótopos adecuados incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O . Ciertos compuestos isotópicamente marcados, tales como aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es

decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo*, o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas
5 circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar en términos generales
10 mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado, en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

15 Como se utiliza a través de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento que son conocidos por los expertos en la técnica pertinente, e incluyen en particular el tratamiento preventivo, curativo, de demora del progreso, y paliativo.

20 **PROPIEDADES FÍSICAS EN ESTADO SÓLIDO**

Diferentes formas cristalinas o amorfas pueden exhibir diferentes propiedades físicas en estado sólido, tales como higroscopicidad, comportamiento al compactarse, estabilidad durante el almacenamiento, y fluibilidad del sólido molido. Estas propiedades
25 afectan a su vez a la idoneidad de una forma en estado sólido

particular como un producto farmacéutico activo para su producción comercial. Por ejemplo, la fluibilidad afecta a la facilidad con la cual se maneja el material durante el procesamiento para obtener un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen pasándose unas a otras fácilmente, un especialista en formulación debe tomar en cuenta ese hecho cuando desarrolle una formulación de tableta o cápsula, lo cual puede necesitar del uso de derrapantes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, o fosfato de calcio tribásico.

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

Estas características físicas prácticas son influenciadas por la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, la cual define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica también puede dar lugar a un comportamiento

térmico diferente de aquél del material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA), y calorimetría de exploración diferencial (DSC), y se puede utilizar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular también puede dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables mediante cristalografía de un solo cristal o en polvo de rayos-X, espectrometría de ^{13}C RMN y ^{19}F RMN en estado sólido y espectrometría infrarroja. Los métodos empleados para caracterizar la forma del cristal también incluyen espectroscopía infrarroja y determinación del punto de fusión.

FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO DE LA FÓRMULA (II)

La presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la fórmula (II), de preferencia una forma cristalina seleccionada a partir de las diferentes modificaciones detalladas en la presente, de preferencia las Modificaciones B, C, D, F, G, H, I, L, M, N, y O.

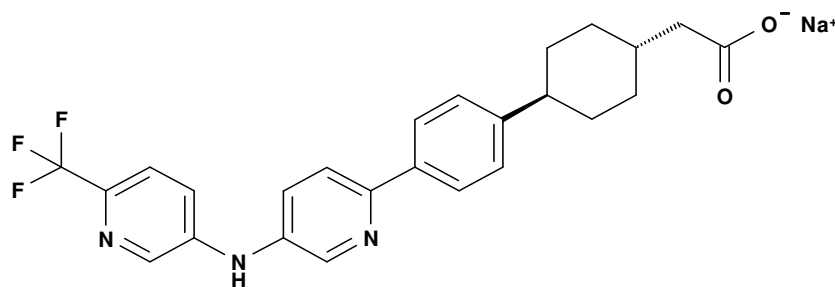
En una modalidad, la forma cristalina se selecciona a partir de las Modificaciones B, C, D, F, I, L, N, y O. En otra modalidad, la forma cristalina es una forma anhidra. En otra modalidad, la forma cristalina es la Modificación N o la Modificación O.

Cada modificación se caracteriza por su patrón de difracción de rayos-X con picos como se ilustran esencialmente en las Figuras. Por consiguiente, se proporciona una forma cristalina seleccionada a

partir de las diferentes modificaciones detalladas en la presente, caracterizada porque esta forma tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente de acuerdo con aquél mostrado en la Figura correspondiente. Por ejemplo, se proporciona una forma

5 cristalina de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético:

10



en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente de acuerdo con aquél mostrado en la Figura 2.3.

15 De una manera alternativa, cada modificación se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X con picos característicos como se estipulan en su Tabla correspondiente. En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe

20 en la presente, en donde la variación del ángulo es de $\pm 0.3^\circ$ 2-theta, o $\pm 0.2^\circ$ 2-theta, o $\pm 0.15^\circ$ 2-theta.

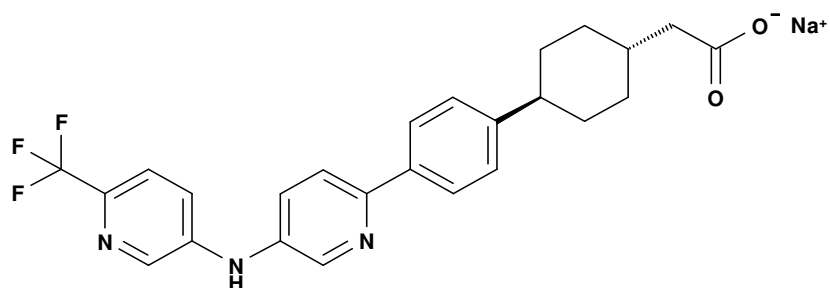
En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe en los Ejemplos, en donde la forma

25 cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que

comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å) seleccionados a partir de un grupo que consiste en siete valores 2θ como se estipulan bajo cada Ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

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

10



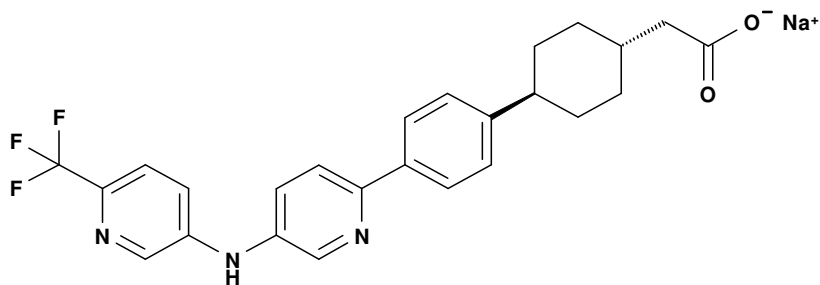
15

en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

20

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

25



en la forma de la Modificación C, caracterizada además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe en los Ejemplos, en donde la forma cristalina se caracteriza además mediante un patrón de difracción en polvo que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir de un grupo que consiste en siete valores 2θ como se estipulan bajo cada Ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (II), como se describe en los Ejemplos, en la forma de una Modificación específica,

caracterizada porque esta forma tiene cuando menos una de las siguientes características:

(a) comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir de un grupo que consiste en siete valores 2θ (± 0.1 grado), a una temperatura de aproximadamente 22°C , como se estipulan para cada Modificación,

o un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente de acuerdo con aquél mostrado en la Figura

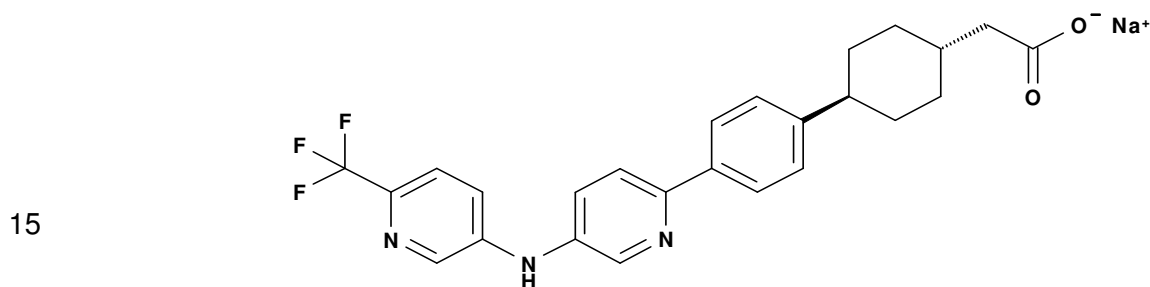
asociada con esa Modificación particular;

(b) un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido, el cual comprende picos como se estipulan para cada Modificación en la sección de Ejemplos;

5 (c) un punto de fusión como se estipula para cada Modificación en la sección de Ejemplos,

(d) un termograma de calorimetría de exploración diferencial, como se estipula para cada Modificación en la sección de Ejemplos.

Por consiguiente, por ejemplo, se proporciona una forma
10 cristalina de la sal sódica del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético:



en la forma de la Modificación C,

caracterizada porque esta forma tiene cuando menos una de las siguientes características:

20 (a) comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C , o un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente de acuerdo con aquél mostrado en la Figura 2.1;

25 (b) un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido, el cual

comprende picos en -67.6 y -66.0 (± 0.2) ppm;

(c) un punto de fusión con un establecimiento a 246.0°C (± 2.4), y un máximo a 250.1 °C (± 2.5);

(d) un termograma de calorimetría de exploración diferencial
5 con una endotermia a 126°C (± 2.5).

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

procesamiento.

En otras modalidades, se proporciona una forma cristalina que comprende cuando menos el 80, 85, 90, 95 por ciento o el 99 por ciento en peso de la Modificación de interés.

5 También se proporciona una forma cristalina que comprende cuando menos el 95 por ciento o el 99 por ciento en peso de la Modificación de interés. Por consiguiente, por ejemplo, se proporciona una forma cristalina que comprende cuando menos el 95 por ciento o el 99 por ciento en peso de cada una de las
10 Modificaciones preferidas, en especial de la Modificación C, N u O.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un hidrato, monohidrato, trihidrato, o un semi-hidrato del compuesto de la fórmula (II).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una
15 forma anhidra del compuesto de la fórmula (II).

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

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

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

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de las formas cristalinas descritas en la presente, para producir otra forma cristalina. De preferencia, la Modificación A
25 se utiliza para producir otra forma cristalina, más preferiblemente,

para producir la Modificación C.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de la Modificación C, en donde un compuesto de la fórmula (II), por ejemplo, en la forma de la Modificación A, se dispersa o se forma en una pasta acuosa en un sistema de solventes; la pasta acuosa resultante se filtra, y se seca el residuo obtenido después de la filtración.

De una manera alternativa, el sistema de solventes puede ser un sistema de un solo solvente, en donde el solvente incluye tetrahidrofurano, de preferencia tetrahidrofurano anhidro, acetona, butanol, etanol y acetato de etilo.

El sistema de solvente orgánico también puede ser un sistema de solvente binario. De preferencia, el sistema de solvente binario es una combinación de un solvente fuerte (es decir, un solvente en donde la sustancia de fármaco tenga una alta solubilidad, por ejemplo, >20 miligramos/mililitro, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), metanol, o etanol; y un solvente débil (es decir, un solvente en donde la sustancia de fármaco sea significativamente menos soluble, por ejemplo, < 1 miligramo/mililitro, tal como acetonitrilo, acetato de terbutilo, acetato de etilo, tolueno, acetato de isopropilo. De preferencia, la proporción del solvente fuerte al solvente débil es de 1:4 a 1:1, más preferiblemente de 1:1.

El sistema de solvente binario puede ser un sistema de solvente binario acuoso, en donde el contenido de agua sea menor del 8 por ciento en peso, de preferencia, del 3 al 6 por ciento en

peso, de la masa del material de partida seco.

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

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

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

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

La Modificación C también se puede obtener utilizando un proceso en donde se emplea una cristalización a partir de una solución transparente, para preparar la Modificación C. Esto tiene la
20 gran ventaja de que cumpliría con los requerimientos impuestos por algunas autoridades reguladoras de fármacos, por ejemplo, los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de la Agencia de Alimentos y Fármacos, en que se lleva a cabo una filtración aclaradora a partir de una solución transparente en el paso
25 de producción mismo de la sustancia de fármaco, con el objeto de

remover cualesquiera partículas insolubles. En adición, el proceso de recristalización no requiere de adición alguna de agua, y utiliza el agua presente en el material de partida, por ejemplo, la Modificación A (del 8 al 10 por ciento en peso), haciéndolo inherentemente robusto.

La presente invención, por consiguiente, también proporciona un proceso para la preparación de la Modificación C, empleando un método de recristalización, el cual comprende los pasos de:

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

(b) agregar (i) un solvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-terbutil-éter; o (ii) una mezcla de agua y un solvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-terbutil-éter, en donde el contenido de agua es del 0.25 al 3 por ciento por volumen/volumen; o (iii) un anti-solvente, tal como heptano;

(c) filtrar la mezcla obtenida al final del paso (b);

(d) opcionalmente secar los cristales.

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

La solubilidad de la Modificación A es relativamente baja en los solventes de proceso comunes. Para alcanzar una producción aceptable, por consiguiente, es importante utilizar un sistema de

solventes que pueda disolver grandes cantidades de sólidos de la Modificación A. El sistema de solventes, por consiguiente, puede ser un solo solvente orgánico (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), o metanol), o una mezcla de dos solventes orgánicos.

5 En una modalidad, el solvente orgánico es una mezcla de dos solventes orgánicos, más preferiblemente de tetrahidrofurano y etanol. Las proporciones de los dos solventes orgánicos pueden variar, pero es de preferencia una lo cual da una producción y rendimiento superior del proceso, por ejemplo, una proporción de 1:1
10 por volumen/volumen).

Por consiguiente, en una modalidad preferida, se utiliza una proporción volumétrica igual de tetrahidrofurano/etanol, de preferencia a temperatura ambiente.

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

20 También se puede utilizar un anti-solvente, tal como terbutil-metil-éter, acetonitrilo y heptanos en este proceso. Se prefieren los heptanos, debido a que éstos dan un perfil más limpio para los sólidos resultantes.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

25 Los compuestos de la invención normalmente se administrarán

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. De una manera conveniente, los compuestos de la invención, pueden ser oralmente activos, y pueden tener un rápido establecimiento de actividad y una baja toxicidad. La administración oral puede involucrar tragar, de tal manera que el compuesto entre al tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual, mediante la cual, el compuesto entra a la corriente sanguínea directamente a partir de la boca.

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

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

Las composiciones inyectables son de preferencia soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50 por ciento, del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al

paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera
5 de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

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

Los ejemplos de estos 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,
20 su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol;
- c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona;
- d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, ácido
25 algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

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

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

Dependiendo del trastorno y del paciente que se vaya a tratar y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en diferentes dosis. En general, el intervalo de dosis diaria del compuesto de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 0.0001 miligramos/kilogramo a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo, de preferencia de aproximadamente 0.001 miligramos/kilogramo a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso corporal de un sujeto en dosis individuales o divididas. Por otra parte, puede ser necesario emplear dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

En el caso en donde se emplea una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado del compuesto de la invención es, por ejemplo, de aproximadamente 0.001 miligramos/kilogramo a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal de un sujeto en la composición al día, de preferencia de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos al día. Para su

administración oral, las composiciones se proporcionan de preferencia en la forma de tabletas que contienen de 0.01 miligramos a 2,000 miligramos, por ejemplo, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80 miligramos.

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

Se debe entender que las dosis citadas en la presente se refieren al inhibidor del DGAT1 mismo. Cuando se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor del DGAT1, se necesitará
15 ajustar la dosis empleada de conformidad con lo anterior.

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

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente, para utilizarse como un medicamento. También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la
25 presente, para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una

condición asociada con la actividad del DGAT1. También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una condición asociada con la actividad del DGAT1.

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

USO

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

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

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más adelante), para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en

particular en los seres humanos. También se proporciona un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico (véase más adelante), para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos.

Las condiciones o los trastornos asociados con la actividad del DGAT1 incluyen trastornos metabólicos, tales como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar, y enfermedad de hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de arterias coronarias, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, embolia, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, restenosis, y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colo-rectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer esofágico y cáncer pancreático), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer

testicular, y cáncer de ovario; condiciones dermatológicas, tales como acné vulgaris. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para utilizar un compuesto o una composición de la invención como un anorético.

- 5 Más preferiblemente, la condición o el trastorno asociado con la actividad del DGAT1 es tolerancia deteriorada a la glucosa, Diabetes tipo 2 y obesidad, quilomicronemia, o síndrome de quilomicronemia familiar.

TERAPIAS DE COMBINACIÓN

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

- En particular, una composición o un producto de la invención
- 25 puede comprender además un agente terapéutico seleccionado a

partir de:

a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos
 5 del receptor de sulfonil-urea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445;
 10 ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagon-1),
 15 análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPP-IV (dipeptidil-peptidasa-IV), tales como vildagliptina;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por
 20 ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de sintasa de escualeno; Ligandos FXR (receptor farnesoide X), y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; resinas de enlace del ácido biliar
 25 de ácido nicotínico, tales como colestiramina; fibratos; ácido

nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol-éster), y aspirina;

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

 d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida;

10 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP,

15 tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina, tales como ditequireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -

20 adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina

25 y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores

de sintasa de aldosterona.

e) agonistas de los receptores del activador del proliferador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos
5 específicamente descritos en la Solicitud de Patente Número WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la Solicitud de Patente Número WO 03/043985, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1
10 a 7, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-bencen-sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

En cada caso, en particular en las reivindicaciones de los
15 compuestos y en los productos finales de los ejemplos de procesamiento, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud por referencia a estas publicaciones y solicitudes de patente.

20 La proporción en peso del compuesto de la presente invención a los ingredientes activos adicionales se puede variar, y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En términos generales, se utilizará una dosis efectiva de cada uno. Por consiguiente, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina
25 con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente

invención al otro agente estará en términos generales en el intervalo de aproximadamente 1,000:1 a aproximadamente 1:1,000, de preferencia de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las dosificaciones diarias descritas en la presente se administran
5 convenientemente una vez (administración una vez al día) o en dosificaciones divididas (por ejemplo, divididas para una administración dos veces al día).

La presente invención también se refiere al uso de una combinación como se describe anteriormente en la presente, para la
10 elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos. También se proporciona una combinación como se describe anteriormente en la presente, para utilizarse en el tratamiento o la prevención de una
15 condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, cuyo método comprende
20 administrar diariamente a un sujeto que lo necesite, una combinación como se describe anteriormente en la presente.

De la misma manera, la presente invención proporciona un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo, de una manera concomitante o en
25 secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe anteriormente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un anti-diabético, un agente hipolipídico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión, por ejemplo, como se indica anteriormente.

EJEMPLOS

Se utilizan las siguientes abreviaturas en la presente.

10	L	Litro
	LOD	Pérdida al secarse
	mL	mililitro
15	r.h. o RH	Humedad relativa
	TG/DTA	Análisis termogravimétrico/ térmico diferencial
	THF	Tetrahidrofurano
20	VTGA	Análisis termogravimétricos al vacío

Otras abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

Metodología, instrumentos y estándares utilizados

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

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

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

	Velocidad de exploración:	0.5° (2 theta)/minuto.
10	Incremento de la picadora:	0.02°
	Ranuras (de izquierda a derecha):	2, 3, 0.3, 0.2 milímetros

	Difracción en polvo de rayos-X (PXRD)
	Instrument Bruker D8 Discovery
15	Irradiación: CuK (40 kV, 40 mA)
	$\text{CuK}_1 = 1.540598 \text{ \AA}$
	Rango de exploración: $3^\circ - 40^\circ$ (valor 2 theta)
20	Tipo de exploración: Exploración 2Theta / exploración del detector (detector HI-STAR)
	Tiempo del paso: 180 segundos
25	Tamaño del paso: 0.02 grados

Difracción en polvo de rayos-X (PXRD)
Temperatura: de 20 °C a 25 °C

5 Los perfiles del patrón de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) para las formas sólidas respectivas se muestran en las Figuras.

 Los picos característicos se enlistan en la presente en las Tablas más adelante, y se describen en las Figuras. Los picos
10 enlistados en la presente se dan en grados dos theta (± 0.1 grado).

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

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

Se condujo la calorimetría de exploración diferencial para cada forma cristalina utilizando un TA Instruments^{MR} modelo Q1000. Para cada análisis, la celda/cámara de muestra de la calorimetría de exploración diferencial (DSC) se purgó con 100 mililitros/minuto de gas de nitrógeno de ultra-alta pureza. El instrumento se calibró con indio de alta pureza. La velocidad de calentamiento fue de 10°C por minuto en el intervalo de temperatura de entre 25°C y 300°C. Se graficó e flujo de calor, el cual se normalizó mediante el peso de la muestra, contra la temperatura de la muestra medida. Los datos se reportaron en unidades de watts/gramo (“W/g”). La gráfica se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo. El pico de la fusión endotérmica (punto de fusión) se evaluó para determinar la temperatura de establecimiento extrapolada.

15	Método de TG/DTA	
	Instrumento	Seiko TG/DTA
	Intervalo de temperatura	rt – 295 °C
20	Velocidad de exploración	10 °/minuto
	Flujo de nitrógeno	100 mililitros/minuto

Como se utilizan en la presente, los términos “a una concentración de una modificación dada en un solvente dado (X), se

le agrega otro solvente (Y)” significa que la solución obtenida después de la modificación dada, se disuelve en el primer solvente (X) a una alta concentración (>75 miligramos/mililitro), y se agrega éste último solvente (Y) para iniciar la cristalización.

5 **(iii) RMN ^{19}F en estado sólido**

La RMN ^{19}F en estado sólido se ejecutó en un Espectrómetro de RMN Bruker de 500 MHz con los siguientes parámetros:

Sonda "MAS" HFX de 4 milímetros;

La frecuencia de ^{19}F es de 470.55 MHz;

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

Velocidad de Rotación de Ángulo Mágico: 10 kHz; rotor MAS de 4 milímetros;

Número de exploraciones 4.

15 La referencia utilizada es tricloro-fluoro-metano (CCl_3F). La señal de flúor es de 0.0 ppm. Los picos enlistados para los espectros de RMN ^{19}F en estado sólido se dan en ppm (± 0.2 ppm).

Ejemplo de Referencia 1

20 **Modificación A (también referida como forma A)**

La Modificación A se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1 de la Publicación Internacional Número WO 2007/126957.

Procedimiento alternativo para la preparación de la Modificación

25 **A (también referida como forma A)**

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

Un matraz de 2 litros se carga con 42.83 gramos de ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica (como se obtiene en el Ejemplo 5-1 de la Publicación Internacional Número WO 2007/126957), 1,246 mililitros de acetato de etilo, y 38.5 mililitros de agua. La suspensión se calienta a 40°C, y se agita a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 8 horas. La suspensión se filtra, y la torta se lava con 300 mililitros de acetato de etilo. La torta se recolecta y se seca a 50°C al vacío durante 16 horas hasta una pérdida al secarse (LOD) < 0.5 por ciento. Después de remover de la secadora al vacío, el polvo se expone a las condiciones ambientales durante varias horas para permitir la hidratación. Se obtienen 40.53 gramos de la Modificación A como un sólido higroscópico grisáceo a blanco.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación A da el patrón mostrado en la Figura 2.1. Los picos característicos (± 0.1 grado) se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Patrón de difracción de rayos-X para la sal sódica de la forma cristalina A (Modificación A)

No.	Ángulo 2θ (grados) (± 0.1 grado)	Intensidad relativa (%) ^I
1	5.1	57.7

	No.	Ángulo 2θ (grados) (± 0.1 grado)	Intensidad relativa (%)I
5	2	7.7	32.7
	3	10.2	7.1
	4	12.8	4.8
	5	15.4	12.3
10	6	16.2	5.8
	7	16.7	6.1
	8	17.2	13.9
	9	17.8	15.5
15	10	18.6	7.5
	11	20.5	7.5
	12	22.4	7.4
	13	22.8	3.6
20	14	23.7	3.1
	15	24.5	11.0
25	16	25.7	8.1

5

No.	Ángulo 2θ (grados) (± 0.1 grado)	Intensidad relativa (%)I
17	26.8	7.7
18	28.9	7.1
19	30.1	3.3
20	31.2	5.2

10

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

15

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

20

Forma	Establecimiento / °C ± 2.4		Máximo °C ± 2.5		Área (ΔH) mJ/mg
A	259.4 °C		264.0 °C		19.3

25

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua

total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua. La Modificación A muestra dos endotermias de 41°C a 67°C que son
 5 indicativas de esta forma cristalina.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

10

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
A	9.1	41 °C, 67 °C

15 **Propiedades de la Modificación A**

La Modificación A se obtiene como un hidrato cristalino, el cual puede contener del 0 por ciento al 17 por ciento de humedad. Las isotermias de absorción-desorción de la forma A se grafican en la Figura 1. Cada planicie define una forma de cristal separada definida por patrones en polvo de difracción de rayos-X distintivamente diferentes. La planicie en un cambio de peso de aproximadamente el 12 por ciento (forma A) muestra el intervalo de humedad relativa para el cual es estable la modificación A. La forma A es estable sobre un intervalo de humedad del 30 por ciento al 60 por ciento de
 20 humedad relativa, de tal manera que esta forma existiría bajo la
 25

mayoría de las condiciones ambientales. Típicamente, se encuentra que contiene un nivel de agua de aproximadamente el 8 por ciento al 12 por ciento.

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

Estabilidad física

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

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

Análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) de la Modificación A

El sólido húmedo obtenido mediante filtración de la pasta acuosa de cristalización se coloca en una taza colocada en una

celda (es decir, una pequeña cámara), y se suspende de una microbalanza; se aplica vacío a la celda, y la cámara subsiguientemente se calienta. La masa de la muestra se monitorea y se registra continuamente, indicando cuando se completa el secado de la muestra, y si se presenta una absorción de humedad cuando se abre la celda a la atmósfera ambiental. La Figura 3 muestra el secado de La Modificación A en un experimento de análisis termogravimétrico al vacío (VTGA). Después de aplicar un vacío (que da 50 mbar de presión absoluta), y de calentar la muestra en la cámara hasta 50°C, la masa de la muestra disminuye hasta un valor continuo después de aproximadamente 18 horas, indicando que el secado está completo; después de abrir la celda (presión = 1,000 mbar, la temperatura cae hasta el valor ambiental), la masa de la muestra aumenta continuamente debido a la absorción de humedad, alcanzando finalmente una planicie en aproximadamente 90 horas (siendo la ganancia de masa total en ese punto del 10.4 por ciento). Esto muestra que la Modificación A es altamente higroscópica. Esto también muestra que el proceso para la elaboración de la Modificación A es más dependiente de la humedad ambiental que, digamos, para la Modificación C (véase más adelante).

Los datos del análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) también muestran que la Modificación A toma varias horas para secarse y se debe rehidratar para generar la modificación objetivo. El paso de rehidratación puede tomar varios días a una escala de producción. En contraste, el secado de la Modificación C (véase más

adelante) toma el 10 por ciento del tiempo que se necesita para la Modificación A, y no es necesaria la rehidratación.

Ejemplo 2:

Modificación B (hidrato) (también referida como la forma cristalina B)

1 gramo de la Modificación A se disuelve en una mezcla de metanol / acetato de isopropilo / agua (5:10:0.1). La solución se evapora hasta un volumen del 75 por ciento rápidamente. Los sólidos se recolectan y se secan a temperatura ambiente. La Modificación B es un hidrato cristalino.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación B da el patrón mostrado en la Figura 2.2. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación B

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	5.2	48.2
2	7.7	31.3
3	10.4	8.2
4	13.0	11.7

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	5	15.6	5.7
5	6	18.2	4.7
	7	20.2	4.0
	8	20.9	10.8
10	9	22.1	8.8
	10	22.4	4.8
	11	24.2	17.9
	12	26.2	16.8
15	13	28.8	10.3
	14	31.1	4.1
	15	31.5	6.4
20	16	34.3	5.1
	17	37.0	3.4

La Modificación B se caracteriza por un patrón de difracción en
 25 polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1

grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en:

5.2, 7.7, 13.0, 20.9, 24.2, 26.2 y 28.8, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

5 La Modificación B se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en:

5.2, 7.7, 13.0, 20.9, 24.2, 26.2 y 28.8, a una temperatura de
10 aproximadamente 22°C .

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestran las transiciones de fusión de la Modificación B se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes
15 formas cristalinas.

Forma	Establecimiento / $^\circ\text{C} \pm 2.4$		Máximo $^\circ\text{C} \pm 2.5$		Área (ΔH) mJ/mg
20 B	260.3 $^\circ\text{C}$		256.7 $^\circ\text{C}$		16.0

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial
25 (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla**Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial****(TG/DTA)**

5

10

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
B	6.9	64.7 °C, 82.6 °C

Ejemplo 3:**Modificación C (hidrato) (también referida como forma C)**

15

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

20

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación C da el patrón mostrado en la Figura 2.3. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla. Los principales picos característicos están a 5.9 y 17.0 grados dos theta (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), a una temperatura de aproximadamente

25

22°C.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)
característicos de la Modificación C

5	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	5.2	24		18	21.4	20
10	2	5.9	66		19	22.2	26
	3	7.4	20		20	22.5	46
	4	8.0	17		21	22.9	26
	5	9.5	26		22	23.6	47
15	6	10.7	28		23	24.6	27
	7	11.8	23		24	24.9	26
	8	13.2	21		25	26.4	34
	9	14.3	22		26	26.8	40
20	10	15.0	20		27	27.6	27
	11	16.0	23		28	28.4	56
	12	17.0	100		29	28.6	28
25	13	18.3	31		30	29.4	23

No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
14	19.1	47	31	30.0	37
15	19.6	66	32	30.9	21
16	20.7	23	33	32.6	21
17	21.1	27	34	33.4	20

La Modificación C se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación C se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación C se caracteriza por un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido, el cual comprende picos en -67.6 y -66.0 (± 0.2) ppm. El pico mayor en el espectro de RMN ^{19}F en estado sólido está en -67.6 (± 0.2) ppm.

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que

muestran las transiciones de fusión de la Modificación C se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

5

Forma	Establecimiento / °C ± 2.4		Máximo °C ± 2.5		Área (ΔH) mJ/mg
C	246.0 °C		250.1 °C		13.1

10

La Modificación A muestra dos endotermias de 41°C a 67°C que son indicativas de esta forma cristalina. Por otra parte, la transición de la pérdida de agua de la Modificación C solamente se presenta a 126°C, lo cual indica que el agua se enlaza mucho más estrechamente, lo cual da a esta modificación la ventaja de ser un

15

hidrato más estable.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial

(TG/DTA)

20

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
A	9.1	41 °C, 67 °C
C	2.8	126 °C

25

Propiedades de la Modificación C

Estabilidad física

La Modificación C también es adecuada para su desarrollo debido a su buena estabilidad física bajo las condiciones ambientales (no cambia en otra forma bajo las condiciones ambientales). No pierde agua hasta que se calienta sobre 85°C, haciéndola muy estable.

Después de la deshidratación completa, también se mantiene en gran parte su patrón en polvo. Solamente se convierte hasta otra modificación, en una alta humedad relativa (convirtiéndose hasta la Modificación L a más del 80 por ciento de humedad relativa).

Análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) de la Modificación C

El sólido húmedo obtenido mediante la filtración de la pasta acuosa de cristalización se coloca en una taza colocada en una celda (es decir, una pequeña cámara), y se suspende de una microbalanza; se aplica vacío a la celda, y subsiguientemente la cámara se calienta. La masa de la muestra se monitorea y se registra continuamente, indicando cuando se completa el secado de la muestra, y si se presenta una absorción de humedad cuando se abre la celda a la atmósfera ambiental. La Figura 4 muestra el secado de la Modificación C en un experimento de análisis termogravimétrico al vacío (VTGA). Después de aplicar un vacío (que da 50 mbar de presión absoluta), y de calentar la muestra en la cámara hasta 50°C, la masa de la muestra disminuye hasta un valor continuo después de aproximadamente menos de 1 hora, indicando

que el secado está completo; después de abrir la celda (presión = 1,000 mbar, la temperatura cae hasta el valor ambiental), la masa de la muestra no cambia.

En contraste con la Modificación A, el secado de la Modificación C (véase más adelante) toma el 10 por ciento menos del tiempo que toma para la Modificación A, y no es necesaria la rehidratación.

Análisis de la microbalanza de humedad

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

Tabla

Características de absorción de las Modificaciones C, O, N y A (a 25°C)

15

20

25

	Absorción de la masa (% de agua absorbida)			
% humedad residual	C	O	N	A
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	0.0	0.0	0.1	3.9
50	0.1	-0.5	0.7	12.0
60	0.2	-0.5	0.9	12.0

5		Absorción de la masa (% de agua absorbida)			
	% humedad residual	C	O	N	A
	70	0.4	-0.5	1.0	17.3
	79	0.8	-0.4	3.7	17.5
	90	12.0	4.3	18.2	17.4
10	95	15.6	13.3	19.1	17.1

La Figura 5, la cual muestra la absorción de la masa a 25°C como una función del contenido de humedad ambiental basándose en las mediciones de la microbalanza de humedad, indica que la

15 Modificación A (Forma A) adsorbe cantidades significativas de humedad en humedades relativas tan bajas como del 10 por ciento. En contraste, la absorción de humedad de la forma C es muy pequeña, aumentando solamente de una manera significativa en una

20 humedad relativa >80 por ciento. Por consiguiente, la Modificación C conserva un peso estable del 0 por ciento de humedad relativa al 80 por ciento de humedad relativa, mientras que la Modificación A pierde agua al disminuir la humedad, y gana humedad cuando se incrementa la humedad. Con la Modificación C, por consiguiente, se

25 puede eliminar un paso de re-hidratación y la posible variabilidad en el contenido de agua entre los lotes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma cristalina en la forma de la Modificación C, la cual permanece seca a 25°C y en una humedad relativa en el intervalo del 0 por ciento al 80 por ciento.

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

10 **Ejemplo 4: Modificación D (hidrato)**

La hidratación de la Modificación B en el 75 por ciento de humedad relativa o mayor, convierte la Modificación B hasta la Modificación D.

15 Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación D da el patrón mostrado en la Figura 2.4. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) **característicos de la Modificación D**

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	5.0	22.0
2	7.5	13.6

	No.	2θ(+ 0.1 grado)	Intensidad
5	3	10.1	4.3
	4	12.6	5.9
	5	15.1	7.2
	6	15.8	3.2
10	7	16.7	4.3
	8	17.6	4.7
	9	19.1	3.5
	10	19.7	3.6
15	11	20.2	9.8
	12	23.6	3.8
	13	25.2	5.0
	14	27.8	3.0
20	15	30.4	3.3
	16	32.9	2.5
	17	35.6	2.8
25	18	38.3	2.0

La Modificación D se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.0, 7.5, 12.6, 16.7, 17.6, y 20.2, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

La Modificación D se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.0, 7.5, 12.6, 16.7, 17.6, y 20.2, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

La Modificación D se caracteriza por un espectro de ^{19}F en estado sólido que comprende un pico en $-64.5 (\pm 0.2) \text{ ppm}$.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
D	12.4	84.5°C

Ejemplo 5: Modificación E (hidrato)

Método 1: Preparación de la Modificación E

A partir de una concentración de la Modificación A en metanol con agua al 5 por ciento, se agrega acetato de isopropilo. La solución se equilibra durante 2 horas, y se recolectan los sólidos.

Método 2: Preparación de la Modificación E

A partir de una concentración de la Modificación A en metanol con agua al 5 por ciento a 50°C, la solución se evapora lentamente hasta el 25 por ciento del volumen inicial o una vez que se forman los sólidos. El sistema se deja equilibrar durante 2 horas, y entonces los sólidos se recolectan.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación E da el patrón mostrado en la Figura 2.5. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación E

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	4.8	20.9	12	21.6	4.5
2	7.3	5	13	22.7	9.4
3	9.8	3.4	14	23.3	5.3

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	4	12.2	4.1		15	24.7	14.3
5	5	15.3	12		16	27.0	7.1
	6	15.8	9.3		17	27.1	7.5
	7	16.9	13.4		18	29.0	4.1
10	8	17.8	5.7		19	30.7	4.4
	9	19.3	4.3		20	31.9	5
	10	19.7	6.6		21	34.7	3.8
15	11	21.0	5.7				

La Modificación E se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.8, 15.8, 16.9, 19.7, 22.7, 24.7, 27.1, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación E se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del

grupo que consiste en 4.8, 15.8, 16.9, 19.7, 22.7, 24.7, 27.1, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

15

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
E	9.5	52.0 °C, 69.6 °C

Ejemplo 6: Modificación F (monohidrato)

20

Se agrega acetato de isopropilo a una concentración de la Modificación A en metanol. La solución se equilibra con evaporación lenta durante 24 horas, y se recolectan los sólidos.

25

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación F da el patrón mostrado en la Figura 2.6. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla**Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)****característicos de la Modificación F**

5	No.	2θ ($\pm$ 0.1 grado)	Intensidad
	1	4.7	15.9
	2	7.1	4.0
10	3	9.5	6.1
	4	11.9	8.3
	5	15.7	8.7
	6	16.0	8.7
15	7	16.8	5.2
	8	17.3	11.8
	9	18.0	6.1
20	10	19.2	4.4
	11	19.9	3.0
	12	22.8	2.7
25	13	24.1	5.2

	No.	2θ ($\pm$ 0.1 grado)	Intensidad
	14	24.6	3.4
5	15	26.5	2.9
	16	27.0	3.2
	17	28.9	3.7
10	18	31.4	2.5
	19	32.4	2.3
	20	33.9	3.4

15 La Modificación F se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm$ 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.7, 9.5, 11.9, 15.7, 16.0, 17.3, 18.0, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

20 La Modificación F se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ ($\pm$ 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.7, 9.5, 11.9, 15.7, 16.0, 17.3, 18.0, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

25 La Modificación F se caracteriza por un espectro de ^{19}F RMN

en estado sólido que comprende un pico en $-65.7 (\pm 0.2)$ ppm.

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestran las transiciones de fusión de la Modificación F se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

Forma	Establecimiento / °C $\pm$ 2.4	Máximo °C $\pm$ 2.5	Área (ΔH) mJ/mg
F	251.0 °C	255.5 °C	

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
F	3.5	90 °C

Ejemplo 7: Modificación G (Hidrato)

La hidratación de la Modificación A con el 75 por ciento de humedad relativa o mayor, convierte la Modificación A hasta la Modificación G.

- 5 Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación G da el patrón mostrado en la Figura 2.7. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

10 **Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)**
característicos de la Modificación G

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	4.8	52.5
15	2	7.1	24.0
	3	9.5	3.2
	4	14.3	10.3
20	5	15.4	5.0
	6	16.6	9.5
	7	17.0	5.6
25	8	17.6	11.6

5 10	No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	9	18.1	7.0
	10	19.1	7.7
	11	23.7	4.6
	12	25.6	3.4
	13	26.4	6.0
	14	31.2	3.6

La Modificación G se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.8, 7.1, 14.3, 16.6, 17.6, 18.1, 19.1, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación G se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.8, 7.1, 14.3, 16.6, 17.6, 18.1, 19.1, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y

las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
G	11.7	84.5 °C, 95.4 °C

Ejemplo 8: Modificación H (hidrato)

La deshidratación de la Modificación A con el 20 por ciento de humedad relativa o menos, convierte la Modificación A hasta la Modificación H.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación H da el patrón mostrado en la Figura 2.8. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación H

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	4.7	37.9

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
5	2	7.1	10.1
	3	9.5	5.9
	4	11.9	18.8
10	5	15.6	8.2
	6	16.2	6.8
	7	16.7	8.5
	8	17.0	7.3
15	9	17.6	11.8
	10	19.1	6.5
	11	21.0	5.9
20	12	21.6	4.5
	13	22.6	6.3
25	14	23.9	12.4

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	15	24.5	7.4
5	16	26.3	5.6
	17	27.6	3.7
	18	28.7	6.7
10	19	31.2	4.0
	20	33.6	7.0

La Modificación H se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.7, 7.1, 11.9, 17.6, 19.1, 23.9, 33.6, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación H se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.7, 7.1, 11.9, 17.6, 19.1, 23.9, 33.6, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y

las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
H	3	68.3 °C

Ejemplo 9: Modificación I (Trihidrato)

A una concentración de la Modificación A en metanol (con agua al 1 por ciento), se le agrega acetato de isopropilo. La solución se equilibra con evaporación lenta durante 24 horas, y los sólidos se recolectan.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación I da el patrón mostrado en la Figura 2.9. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación I

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad	No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	4.6	25.1	14	21.8	4.4

	No.	2θ(+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ(+ 0.1 grado)	Intensidad
	2	6.9	8		15	22.2	9.7
5	3	9.2	5.3		16	23.0	6.2
	4	11.5	3.8		17	24.0	10.1
	5	13.8	3.9		18	24.8	3
	6	15.4	16.9		19	26.0	4.3
10	7	16.3	17.5		20	26.3	3.8
	8	16.9	21		21	28.2	4.6
	9	17.3	10.3		22	30.5	4.4
15	10	18.4	6		23	32.0	6.9
	11	19.2	5		24	33.2	3.5
	12	21.1	3.3		25	34.9	4.8
20	13	21.5	5.4		26	36.1	3.8

La Modificación I se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.6, 15.4, 16.3, 16.9, 17.3, 22.2, 24.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación I se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.6, 15.4, 16.3, 16.9, 17.3, 22.2, 24.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación I se caracteriza por un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido que comprende un pico en -65.7 (± 0.2) ppm.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial

(TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
I	9.5	52 °C, 90 °C

Ejemplo 10: Modificación J (hidrato)

La Modificación A se equilibra en acetato de etilo/metanol (10:1) con agua al 2 por ciento durante 48 horas.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación J da el patrón mostrado en la Figura 2.10. Los

picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)

característicos de la Modificación J

5	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	5.0	4.2		17	22.1	7.9
	2	5.9	11		18	22.5	7.9
10	3	7.4	3.4		19	22.8	5.1
	4	9.6	2.8		20	23.5	13.5
	5	10.8	3.9		21	24.5	4.7
15	6	11.7	3.7		22	26.4	5
	7	13.1	3.7		23	26.8	4.9
	8	15.0	4.1		24	27.6	5.2
20	9	15.9	7.1		25	28.3	7.2
	10	16.7	14.1		26	28.5	7
25	11	17.0	16.9		27	29.2	4.1

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	12	17.7	5.3		28	30.0	4.2
5	13	18.3	9.7		29	31.1	3.9
	14	19.0	10.7		30	31.9	3.3
	15	19.6	18		31	32.6	3.6
10	16	21.1	7		32	22.1	3.2

La Modificación J se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que
 15 consiste en 5.9, 16.7, 17.0, 18.3, 19.0, 19.6, 23.5 a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación J se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del
 20 grupo que consiste en 5.9, 16.7, 17.0, 18.3, 19.0, 19.6, 23.5 a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial
 25 (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

5

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
J	3.1	41 °C, 120 °C

10

Ejemplo 11: Modificación K (hidrato)

La Modificación A se disuelve en etanol (> 30 miligramos/mililitro), y se agrega tetrahidrofurano, para dar una proporción final de los solventes de 1:5, y la equilibración se lleva a cabo durante 4 horas para dar la Modificación K.

15

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación K da el patrón mostrado en la Figura 2.11. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación K

20

No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	5.9	7.5		17	21.2	5
2	6.1	6.6		18	22.4	8.2

25

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	3	7.0	3		19	23.3	3.8
5	4	9.3	3.3		20	23.6	5.5
	5	10.8	3.3		21	24.6	3.1
	6	11.8	2.9		22	25.6	3.2
10	7	13.3	2.7		23	26.4	3.3
	8	14.0	4.1		24	26.8	3.1
	9	15.3	7.4		25	27.7	4.3
	10	16.1	6.4		26	28.3	4.2
15	11	16.7	8.6		27	28.6	3.8
	12	17.0	9.2		28	28.9	3.2
	13	18.7	16.4		29	30.0	2.6
20	14	19.0	7.9		30	31.0	2.6
	15	19.6	11.6		31	32.5	2.4
25	16	20.1	7.2		32	34.1	2.3

La Modificación K se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 16.7, 17.0, 18.7, 19.0, 19.6, 22.4, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación K se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 16.7, 17.0, 18.7, 19.0, 19.6, 22.4, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
K	2.4	134.5°C

La Modificación K tiene una baja higroscopicidad.

Ejemplo 12: Modificación L (hidrato)

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

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación L da el patrón mostrado en la Figura 2.12. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación L

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
1	5.1	130.4
2	7.6	42.9
3	10.1	5.8
4	12.5	5.4
5	15.1	25.5
6	15.8	50.3
7	16.7	20.1
8	20.1	9.9

No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
9	20.9	7.5
10	22.3	14.8
11	24.2	27.1
12	25.2	20.3
13	26.4	17.1

La Modificación L se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.1, 7.6, 15.1, 15.8, 16.7, 24.2, 25.2, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación L se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1 grado) (CuK α λ = 1.5418 Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.1, 7.6, 15.1, 15.8, 16.7, 24.2, 25.2, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación L se caracteriza por un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido, el cual comprende picos en -64.7 ($\pm$ 0.2) ppm.

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestran las transiciones de fusión de la Modificación L se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con

frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

5

Forma	Establecimiento / °C ± 2.4	Máximo °C ± 2.5	Área (ΔH) mJ/mg
L	241.6 °C	245.1 °C	

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

15

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial

(TG/DTA)

20

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
L	14.9 por ciento	65 °C

Ejemplo 13: Modificación M (anhidra)

La deshidratación completa de la Modificación A mediante calentamiento a 60 °C proporciona la Modificación M.

25

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-

X, la Modificación M da el patrón mostrado en la Figura 2.13. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

5 **Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)**
característicos de la Modificación M

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	2.6	65.6
10	2	5.1	51.8
	3	7.6	11.3
	4	8.1	3.9
15	5	10.0	6.5
	6	11.4	2.7
	7	12.5	17.2
	8	15.9	12.5
20	9	17.0	11.3
	10	17.5	25.2
	11	21.3	5.4
25	12	21.9	5.2

5 10 15	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	13	22.5	6.6
	14	23.1	10.0
	15	23.5	4.3
	16	24.1	3.4
	17	24.6	3.2
	18	25.1	3.9
	19	27.3	2.6
	20	29.3	2.6

La Modificación M se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 2.6, 5.1, 7.6, 12.5, 15.9, 17.0, 15.5, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

La Modificación M se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 2.6, 5.1, 7.6, 12.5, 15.9, 17.0, 15.5, a una temperatura de aproximadamente 22 °C.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial

(TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
M	0	Ninguna

Ejemplo 14: Modificación N (anhidra)

2.33 gramos de una mezcla de las Modificaciones A y G, 15.0 gramos de tetrahidrofurano (THF), y 15.0 gramos de etanol prueba 200, se cargan en un matraz de fondo redondo de 250 mililitros. Se arranca un agitador a aproximadamente 250 revoluciones por minuto con presión positiva de nitrógeno, y el sistema se calienta a 60°C en aproximadamente 15 minutos (el contenido de agua de la solución caliente fue del 0.27 por ciento en peso mediante la determinación de Karl Fischer). Se agrega una pasta acuosa de la pasta acuosa de la Modificación C (en heptano) a la solución a 60°C y se equilibra

durante aproximadamente 30 minutos para obtener una pasta acuosa blanca. Al reactor se le agregan lentamente 26.0 gramos de heptanos durante aproximadamente 2 horas. Se produce una pasta acuosa blanca espesa. El lote se enfría entonces a aproximadamente 5 20°C en aproximadamente 1 hora, y se agita durante aproximadamente 1 hora. El lote se filtra y se lava con 50 gramos de tetrahidrofurano. La torta húmeda se seca con N₂ durante aproximadamente 15 minutos, y luego en un horno al vacío a 30°C/40 cmHg bajo purga de aire comprimido durante la noche, para 10 proporcionar 1.93 gramos (rendimiento del 83 por ciento) de partículas blancas de la Modificación N.

La Modificación N es particularmente adecuada para llevarse a una escala industrial. Es una forma cristalina anhidra. También tiene una baja higroscopicidad y solamente empieza a ganar humedad con 15 el 70 por ciento de humedad relativa, como se muestra mediante un análisis en la microbalanza de humedad (VTI) llevado a cabo sobre la Modificación N, la cual se expone a 25°C, a variaciones en la humedad (véase la Tabla del Ejemplo 3, y la Figura 6).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma 20 cristalina en la forma de la Modificación N, la cual permanece seca a 25°C y en una humedad relativa en el intervalo del 0 por ciento al 70 por ciento.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación N da el patrón mostrado en la Figura 2.14. Los 25 picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla**Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)****característicos de la Modificación N**

5	No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2 θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
10	1	6.2	11.7		11	21.9	7.5
	2	8.3	13.7		12	22.8	2.8
	3	13.1	3.7		13	24.1	3.2
	4	13.5	4.2		14	25.0	9.8
15	5	15.0	2.8		15	25.9	3.3
	6	16.6	62.6		16	27.5	2.6
	7	18.9	4.4		17	28.2	3.1
	8	19.6	34.2		18	29.4	7.7
20	9	21.2	13.9		19	30.8	2.4
	10	21.6	5.3		20	32.2	3

La Modificación N se caracteriza por un patrón de difracción en
 polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2 θ ($\pm$ 0.1

grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 6.2, 8.3, 16.6, 19.6, 21.2, 25.0, 29.4, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación N se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 6.2, 8.3, 16.6, 19.6, 21.2, 25.0, 29.4, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

La Modificación N es una forma anhidra y, por consiguiente, es particularmente adecuada para llevarse a una escala industrial.

Los datos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestran las transiciones de fusión de la Modificación N se exhiben en seguida. El punto de fusión y el área pico de un compuesto con frecuencia indican una estabilidad física relativa entre diferentes formas cristalinas.

Forma	Establecimiento / °C $\pm$ 2.4		Máximo °C $\pm$ 2.5		Área (ΔH) mJ/mg
N	245.9°C		250.0°C		2.0 mJ/mg

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

5	Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
	N	0.3	Ninguna

10 **Ejemplo 15: Modificación O (anhidra)**

La Modificación A secada se disuelve en etanol; la solución entonces se evapora lentamente con un flujo de nitrógeno.

15 Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación O da el patrón mostrado en la Figura 2.15. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla

Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD) característicos de la Modificación O

20	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	4.3	17.7		18	23.0	6.5
	2	6.5	6.9		19	23.9	5.7
25	3	8.7	10.9		20	24.4	5.1

	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	4	10.9	9.6		21	24.7	6.2
5	5	13.1	4.4		22	25.3	4
	6	13.7	3.5		23	26.0	4.9
	7	15.2	18.3		24	27.2	5
10	8	17.1	8.2		25	28.3	3.8
	9	17.8	26.8		26	29.4	5.2
	10	18.5	10.3		27	30.8	3.5
	11	19.1	16.4		28	31.6	3.7
15	12	19.6	10.9		29	32.3	3.5
	13	20.4	6.8		30	33.1	4
	14	21.1	4.7		31	33.8	4.3
20	15	21.4	6.5		32	35.1	3.5
	16	22.1	4.8		33	36.2	3.2
25	17	22.5	4.9		34	37.1	3.1

La Modificación O se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que
5 consiste en 4.3, 8.7, 15.2, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

La Modificación O se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del
10 grupo que consiste en 4.3, 8.7, 15.2, 17.8, 18.5, 19.1, 19.6, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

La Modificación O se caracteriza por un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido, el cual comprende picos en -65.9 y -64.4 (± 0.2) ppm. El pico mayor está en -65.9 (± 0.2) ppm.

15 La Modificación O es particularmente adecuada para llevarse a una escala industrial. Es una forma cristalina anhidra. También tiene una baja higroscopicidad, y solamente empieza a ganar humedad con el 80 por ciento de humedad relativa, como se muestra mediante un análisis en la microbalanza de humedad (VTI) llevado a cabo sobre
20 la Modificación O, la cual se expone a 25°C , con variaciones en la humedad (véase la Tabla del Ejemplo 3, y la Figura 7).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma cristalina en la forma de la Modificación O, la cual permanece seca a 25°C y en una humedad relativa en el intervalo del 0 por ciento al 80
25 por ciento.

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial

(TG/DTA)

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
O	1.2	Ninguna
P	10.9	65 °C

Ejemplo 16: Modificación P (hidrato)

La Modificación A se equilibra en acetonitrilo/etanol (2:1) durante 72 horas.

Cuando se caracteriza mediante difracción en polvo de rayos-X, la Modificación P da el patrón mostrado en la Figura 2.16. Los picos característicos se dan en la siguiente Tabla.

Tabla**Lista de los picos de difracción en polvo de rayos-X (PXRD)****característicos de la Modificación P**

5	No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad		No.	2θ (+ 0.1 grado)	Intensidad
	1	3.9	3.9		18	21.9	6
	2	4.6	17.8		19	22.5	2.4
10	3	5.8	2.8		20	23.3	5.8
	4	6.9	20.8		21	23.4	5.7
	5	9.1	14.1		22	23.9	4.2
15	6	11.4	3		23	24.2	4.3
	7	13.3	2.8		24	24.5	3.3
	8	13.7	2.8		25	25.9	3.7
20	9	14.8	3.3		26	26.4	3.6
	10	15.2	3.4		27	27.1	3.4
25	11	16.0	6.8		28	27.7	6.4

5	12	17.1	7.1		29	28.7	3.5
	13	17.7	16.9		30	30.0	3.1
	14	18.4	6.9		31	31.8	2.7
	15	19.3	17.7		32	32.5	3.4
	16	19.9	19		33	33.6	3.5
10	17	21.2	6.6		34	34.7	3.4

La Modificación P se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.6, 6.9, 9.1, 17.1, 17.7, 19.3, 19.9 a una temperatura de aproximadamente 22°C .

La Modificación P se caracteriza además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) seleccionados a partir del grupo que consiste en 4.6, 6.9, 9.1, 17.1, 17.7, 19.3, 19.9 a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Los datos enlistados en seguida muestran la pérdida de agua total (pérdida al secarse (LOD) mediante termogravimetría (TG)), y las transiciones térmicas (señales del análisis térmico diferencial (DTA)) muestran la temperatura a la cual se pierde el agua.

Tabla

Pérdida de agua como una función de la temperatura como se mide mediante termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

5

Forma	Pérdida al secarse (LOD) (%)	LOD (transiciones térmicas)
P	10.9	65°C

10

Ejemplo 17: Proceso para la preparación de la Modificación C mediante un método de pasta acuosa

15

1.1149 gramos de la Modificación A sólida, 0.089 gramos de agua destilada, y 10 mililitros de acetonitrilo, se agregan a un frasco de vidrio. La mezcla se agita vigorosamente a 20°C durante 18 horas. La mezcla se filtra utilizando un vacío, y la torta húmeda se seca en una celda VTGA a aproximadamente 50°C y 20 mbar durante aproximadamente 5 horas.

20

Se logra una masa estable después de secarse, pero no se presenta ningún cambio de masa después de abrir la celda al medio ambiente, indicando que no se presentó ninguna absorción de humedad (del 30 por ciento al 56 por ciento de humedad relativa), y que muestra claramente que la forma C no es higroscópica. La muestra que se remueve a partir del VTGA se puede analizar mediante difracción en polvo de rayos-X, Karl Fischer, y Cromatografía de Gases (GC). El análisis de difracción en polvo de

25

rayos-X (XRPD) mostró que el sólido seco fue la forma C altamente cristalina. El análisis Karl Fischer indicó que el sólido seco contenía el 3.3 por ciento de agua (el contenido teórico de agua para el monohidrato es del 3.6 por ciento en peso). El nivel relativo de acetoniitrilo en la muestra seca, basándose en el análisis de Cromatografía de Gases (GC), fue de aproximadamente 6.9 ppm, bien por debajo de la especificación relativa de acetoniitrilo de 410 ppm para los ingrediente farmacéutico activos.

Ejemplo 18: Proceso alternativo para la preparación de la Modificación C mediante un método de pasta acuosa

1.2137 gramos de la Modificación A sólida, y 15 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, 99.9 por ciento, se agregan a un frasco de vidrio. La mezcla se calienta a 45°C con agitación vigorosa. Después de de formar una pasta acuosa a 45°C durante aproximadamente 19 horas, la muestra se filtra al vacío, y la torta húmeda se seca utilizando el VTGA a aproximadamente 50°C y 20 mbar durante aproximadamente 5 horas.

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

Ejemplo 19: Proceso alternativo para la preparación de la Modificación C mediante un método de pasta acuosa.

40.2 gramos del compuesto de la fórmula (II), y 483.22 gramos

de alcohol isopropílico (IPA) se cargan en un reactor de 1 litro. Se cargan 8.4 mililitros de agua. La pasta acuosa se agita a 20°C durante 16 horas, y entonces se filtra a través de un embudo Büchner. La torta húmeda se lava con alcohol isopropílico (IPA), y se
5 seca a 50°C al vacío (25 mbar) durante 16 horas, para obtener 37.8 gramos de la forma Hc como un polvo blanco. Rendimiento del 94.7 por ciento

Ejemplo 20: Proceso para la preparación de la Modificación C mediante un método de recristalización

10 2.0 gramos de la Modificación A, 17 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y 17 mililitros de etanol prueba 200, se agregan a un reactor de vidrio encamisado de 100 mililitros equipado con un agitador superior. La mezcla se calienta a aproximadamente 50°C con agitación vigorosa para obtener una solución transparente.
15 A la solución tibia, se le agregan 3 mililitros de heptanos. En un frasco de vidrio pequeño, se agregan 0.02 gramos de partículas de siembra (Modificación C, preparada a partir de un lote anterior) a 1 mililitro de heptanos, y la pasta acuosa se sonica durante aproximadamente 1 minuto. Entonces se agrega la pasta acuosa de
20 siembra a la solución tibia para obtener una solución turbia a 50°C. A la solución turbia, se le agregan 35 mililitros de heptanos como sigue. Primero, se agregan 5 mililitros de heptanos durante un período de 30 minutos, seguido por un sostenimiento de 75 minutos. Subsiguientemente, se agregan 30 mililitros adicionales de heptanos
25 durante 1.5 horas. La pasta acuosa espesa resultante se enfría a

10°C en 50 minutos. La pasta acuosa se filtra al vacío, y la torta húmeda se lava con 25 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, y se seca a 65°C y 10 mbar. La difracción en polvo de rayos-X del producto seco indicó que estaba compuesto de la forma C altamente cristalina. Basándose en el análisis Karl Fischer, el sólido seco contenía el 3.6 por ciento de agua. El análisis de solvente relativo mediante Cromatografía de Gases (GC) indicó que el sólido seco contenía 6.8 ppm de etanol, 184.2 ppm de tetrahidrofurano, y 2,517 ppm de heptanos. Un experimento de absorción dinámica de vapor utilizando el producto seco confirmó que tiene una higroscopicidad mucho más baja que la Modificación A, con una absorción de la masa de solamente el 0.3 por ciento de humedad a partir del 0 al 80 por ciento de humedad relativa.

Ejemplo 21: Tableta que comprende un inhibidor de DGAT1.

Los siguientes son los Ejemplos de una forma de dosificación farmacéutica representativa adecuada para utilizarse en la presente invención:

Tableta no recubierta que comprende un inhibidor de DGAT1 (5 miligramos de ingrediente activo, basándose en el ácido libre del Compuesto 1)

Ingredientes	mg/tableta
trans-ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro- metil-piridin-3-il-amino)-piridin- 2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético,	
sal sódica	5.26

	Celulosa microcristalina	86.24
	Crospovidona	7.0
	Dióxido de silicio coloidal	0.5
	Estearato de magnesio	1.0
5	Peso Total	100 miligramos
<u>Tableta no recubierta que comprende un inhibidor de DGAT1</u> <u>(basándose en 10 miligramos de ingrediente activo, basándose en el</u> <u>ácido libre del compuesto 1)</u>		
	Ingredientes	mg/tableta
10	trans-ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro- metil-piridin-3-il-amino)-piridin- 2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica	10.51
	Celulosa microcristalina	172.49
15	Crospovidona	14.0
	Dióxido de silicio coloidal	1.0
	Estearato de magnesio	2.0
	Total peso	200 miligramos

Proceso de preparación

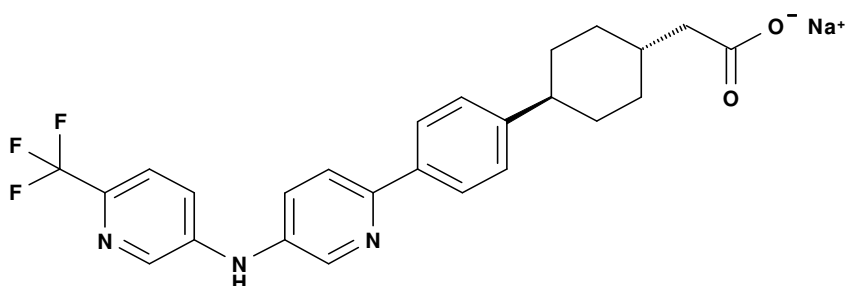
20 El *trans*-ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-
piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica, junto con celulosa
microcristalina (parcial), y Crospovidona (intragranular), se mezclan
en una mezcladora de bajo esfuerzo cortante. El contenido mixto,
junto con la celulosa microcristalina restante, se pasa a través de un
25 molino oscilatorio equipado con un tamiz adecuado. El contenido

tamizado se mezcla en una mezcladora de bajo esfuerzo cortante durante una cantidad de tiempo adecuada. El dióxido de silicio coloidal, tamizado a través de un tamiz apropiado, se une a la mezcla del paso anterior, y el contenido se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. A la pre-mezcla se le agrega estearato de magnesio, tamizado a través de un tamiz de un tamaño adecuado, y se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. La pre-mezcla intragranular lubricada se pasa a través de un sistema de compactación con rodillo para la densificación en los parámetros optimizados para la velocidad de alimentación, la velocidad del rodillo, y la fuerza del rodillo. Los listones a partir del proceso se recolectan y se pasan a través de un molino oscilatorio equipado con un tamiz adecuado para obtener el material molido deseado. El material molido se mezcla entonces con la crospovidona extragranular previamente tamizado, en una mezcladora de bajo esfuerzo cortante, durante una cantidad de tiempo adecuada. A la mezcla se le agrega estearato de magnesio previamente tamizado, y se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. La mezcla final se comprime entonces hasta el peso de la tableta deseado, para alcanzar el grosor, la dureza, y el tiempo de desintegración optimizados.

REIVINDICACIONES

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

5



10

(II)

en la forma de la Modificación B, C, D, F, I, L, N, u O.

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de la Modificación C, N, u O.

3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la forma de la Modificación C.

4. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual permanece seca a 25°C y en una humedad relativa en el intervalo del 0 por ciento al 70 por ciento.

5. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual permanece seca a 25°C y en una humedad relativa en el intervalo del 0 por ciento al 80 por ciento.

6. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende cuando menos el 80, 85, 90, 95 por ciento, o el 99 por ciento en peso de la Modificación mencionada.

25

7. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende cuando menos el 95 por ciento o el 99 por ciento en peso de la Modificación mencionada.

5 8. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos a 5.9 y 17.0 grados dos theta (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å), o por un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente de acuerdo con aquél mostrado en la Figura 2.3.

10 9. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de la Modificación C, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cuatro o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6,
15 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

10 10. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de la Modificación C, caracterizada además por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende cinco o más valores 2θ (± 0.1 grado) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418$ Å) seleccionados a partir del grupo que consiste en 5.9, 17.0, 19.6, 22.5, 23.6, 28.4 y 30.0, a una temperatura de aproximadamente 22°C.

25 11. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de la Modificación C,

caracterizada por un espectro de ^{19}F RMN en estado sólido que comprende un pico en $-67.6 (\pm 0.2)$ ppm.

12. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de la Modificación C, 5 caracterizada por un punto de fusión con un establecimiento a $246.0^{\circ}\text{C} (\pm 2.4)$, y un máximo a $250.1^{\circ}\text{C} (\pm 2.5)$.

13. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma de la Modificación C, caracterizada por un termograma de calorimetría de exploración 10 diferencial con una endotermia a $126^{\circ}\text{C} (\pm 2.5)$.

14. Una composición farmacéutica, la cual comprende una forma cristalina, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, la cual comprende un agente terapéutico adicional.

16. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, para utilizarse en el tratamiento o en la 20 prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1.

17. Un método para el tratamiento o la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una 25 cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15.

5 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el sujeto es un mamífero.

19. El uso de una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición o
10 de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos.

20. Un proceso para la elaboración de la Modificación C, el cual comprende los pasos de:

(a) disolver el compuesto de la fórmula (II) en un
15 sistema de solventes, en donde este sistema de solventes es ya sea sulfóxido de dimetilo (DMSO) o bien una mezcla de tetrahidrofurano y etanol;

(b) agregar (i) un solvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-terbutil-éter; o (ii) una mezcla de agua
20 y un solvente que se selecciona a partir de acetonitrilo, tolueno y metil-terbutil-éter, en donde el contenido de agua es del 0.25 al 3 por ciento por volumen/volumen; o (iii) un anti-solvente, tal como heptano;

(c) filtrar la mezcla obtenida al final del paso (b);

25 (d) opcionalmente secar los cristales.

RESUMEN

La presente invención se refiere a novedosas formas cristalinas del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica, y a su uso en el tratamiento o en la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos. También se refiere a procesos para la elaboración de estas formas cristalinas novedosas.

* * * * *

(12) 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
12 de abril de 2012 (12.04.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2012/047948 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2011/054841

(22) Fecha de Presentación Internacional:
5 de octubre de 2011 (05.10.2011)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
61/390,888 7-octubre-2010 (07.10.2010) 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):
SUTTON, Paul, Allen [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). **GIRGIS, Michael, J.** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). **LIANG, Jessica** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). **PRASHAD, Mahavir** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US). **VILLHAUER, Edwin, Bernard** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, Nueva Jersey 07936-1080 (US).

(74) Agente: **MATOVCIK, Lisa**; Novartis Pharmaceuticals Corporation, Departamento de Patentes, One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, NJ 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, 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, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, 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, RS, 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 que le sea otorgada una patente (Regla 4.17(ii))
- con respecto al derecho de la solicitante de reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))

(54) Título : **NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE LA SAL SÓDICA DEL ÁCIDO (4-{4-[5-(6-TRIFLUORO-METIL-PIRIDIN-3-IL-AMINO)-PIRIDIN-2-IL]-FENIL}-CICLOHEXIL)-ACÉTICO**

(57) Resumen: La presente invención se refiere a novedosas formas cristalinas del ácido (4-{4-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica, y a su uso en el tratamiento o en la prevención de una condición o de un trastorno asociado con la actividad del DGAT1 en animales, en particular en los seres humanos. También se refiere a procesos para la elaboración de estas formas cristalinas novedosas.

WO 2012/047948 A1

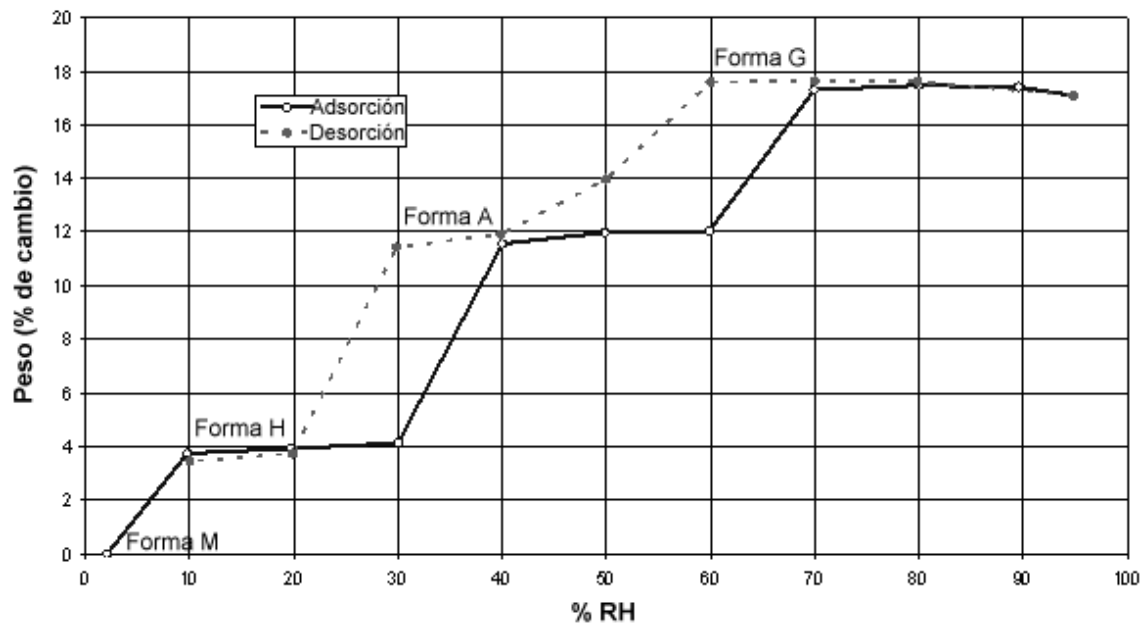
FIG. 1**Resultados de absorción de la Modificación A**

FIG. 2.1
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación A

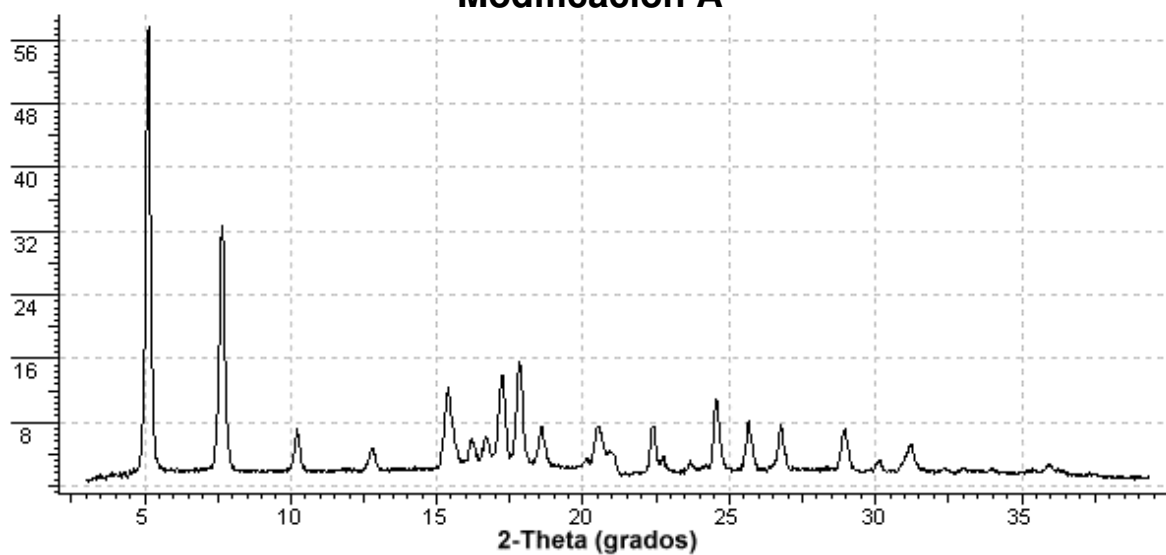


FIG. 2.2
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación B

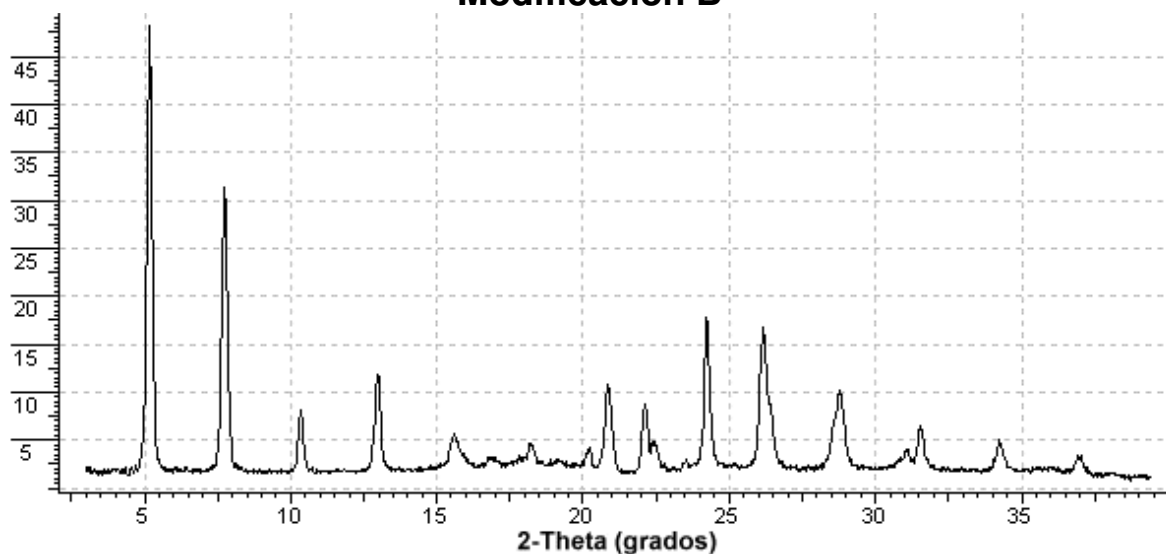


FIG. 2.3
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación C

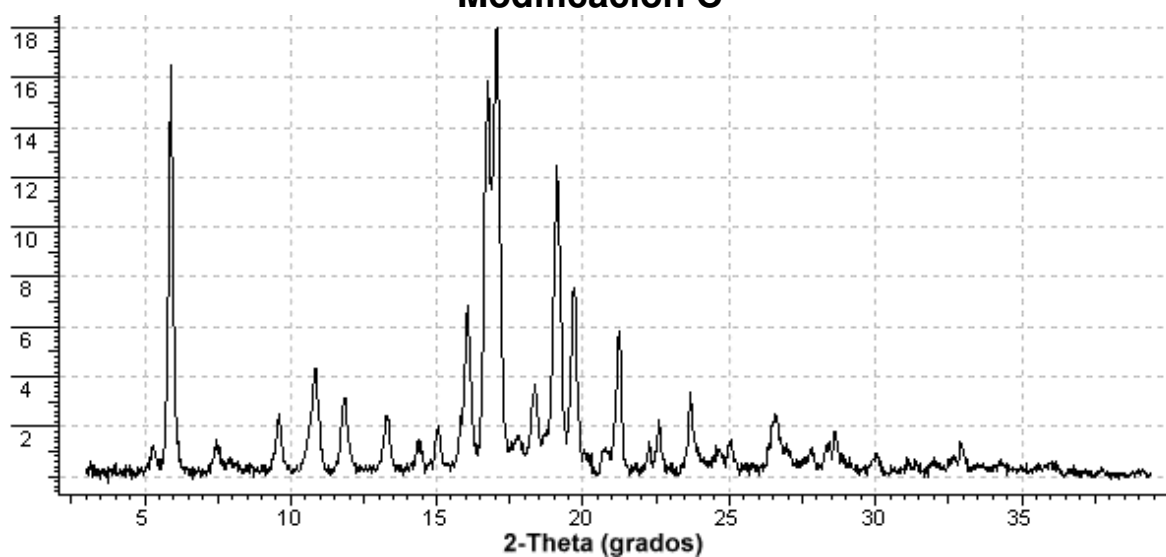


FIG. 2.4
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación D

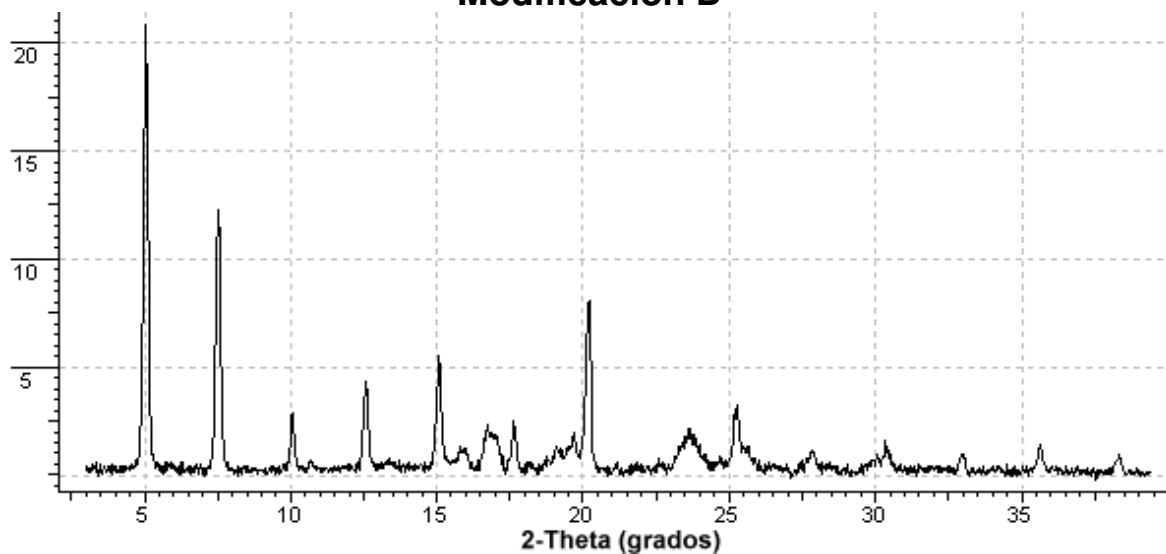


FIG. 2.5
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación E

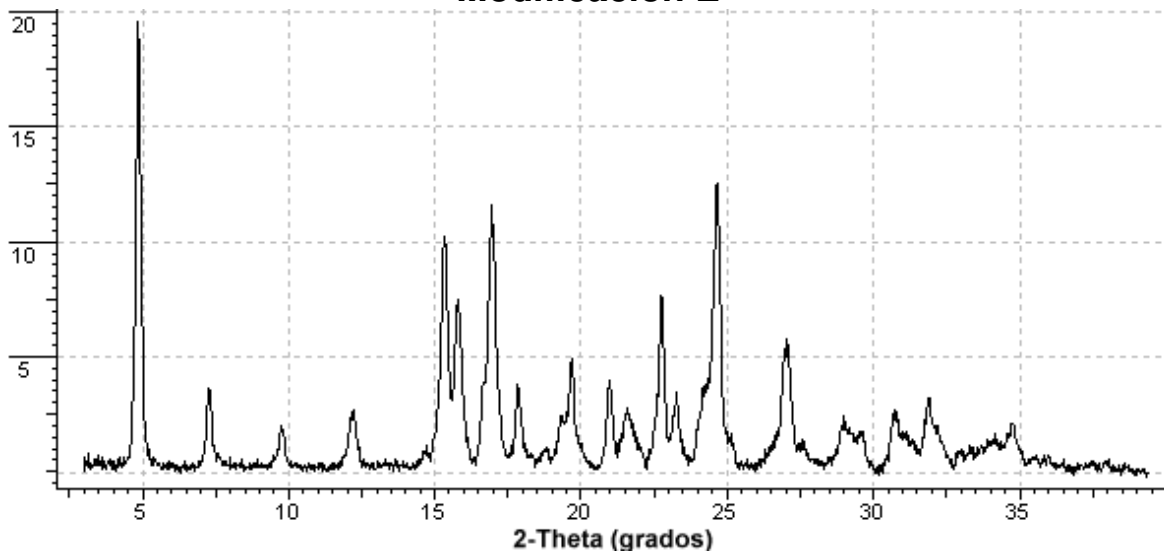


FIG. 2.6
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación F

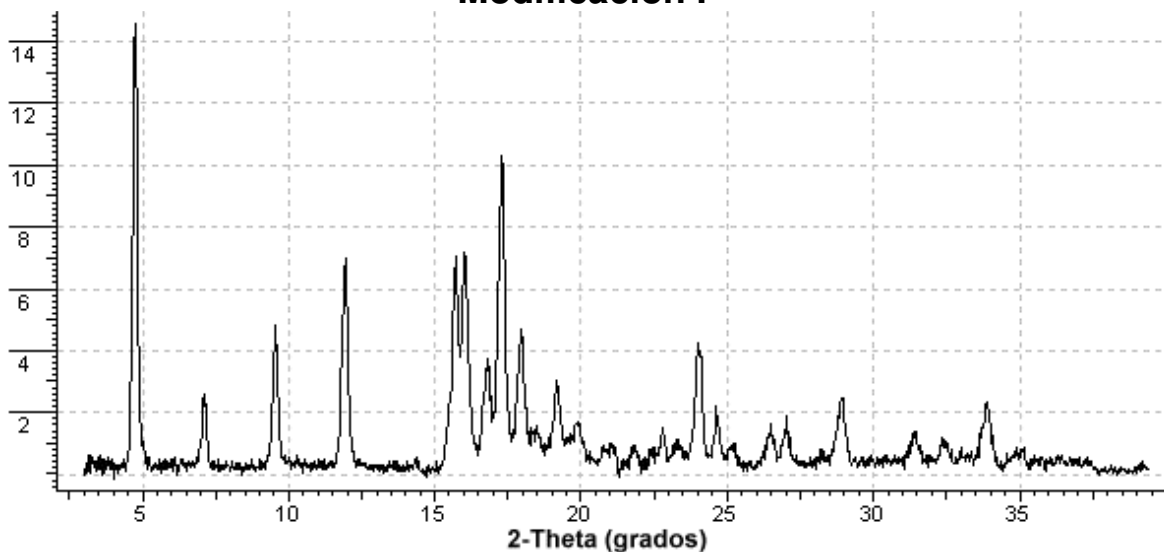


FIG. 2.7
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación G

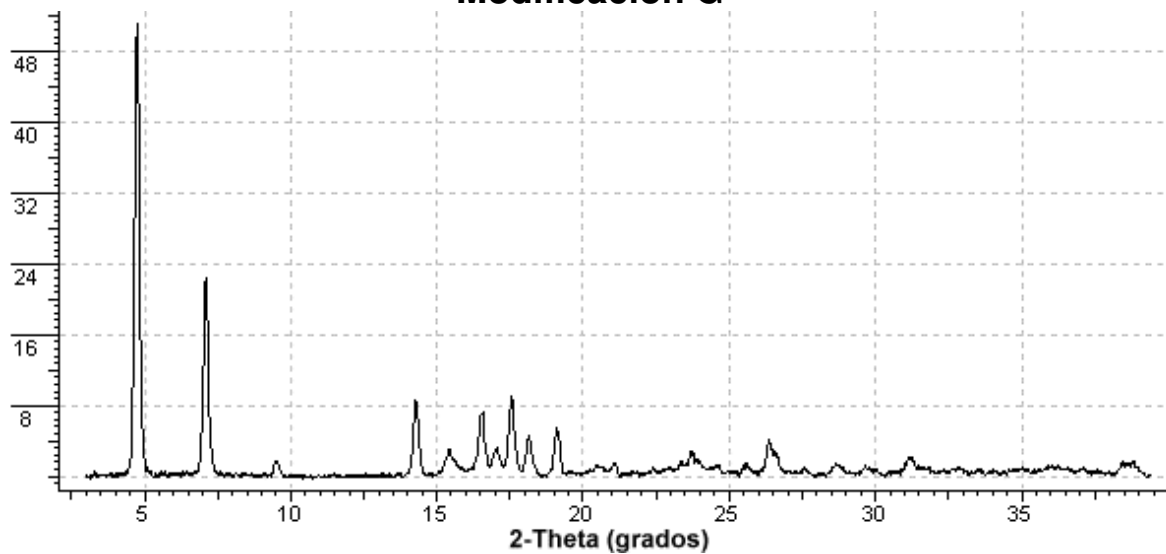


FIG. 2.8
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación H

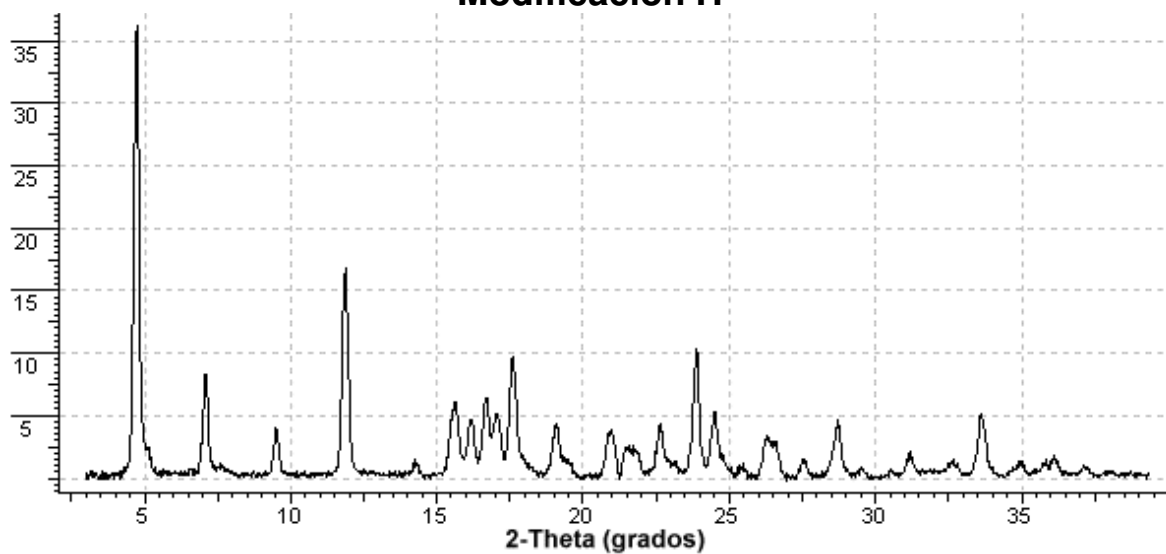


FIG. 2.9
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación I

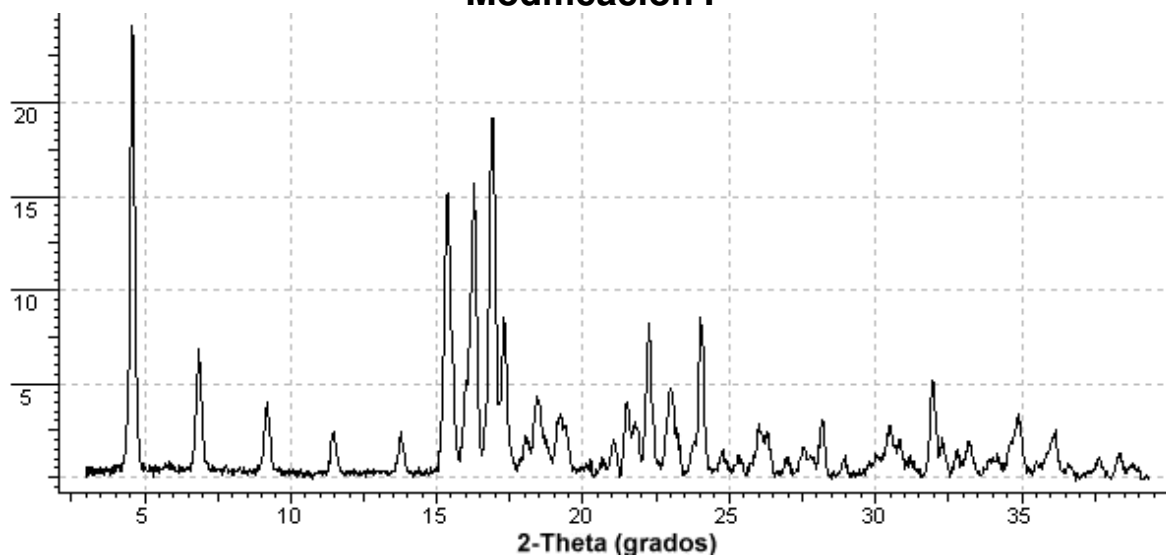


FIG. 2.10
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación J

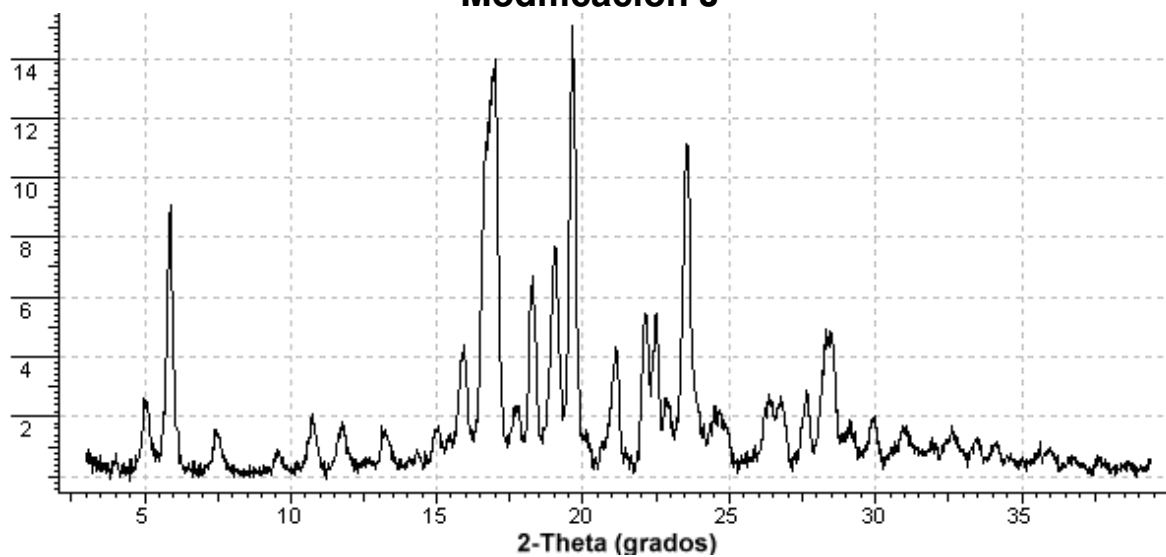


FIG. 2.11
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación K

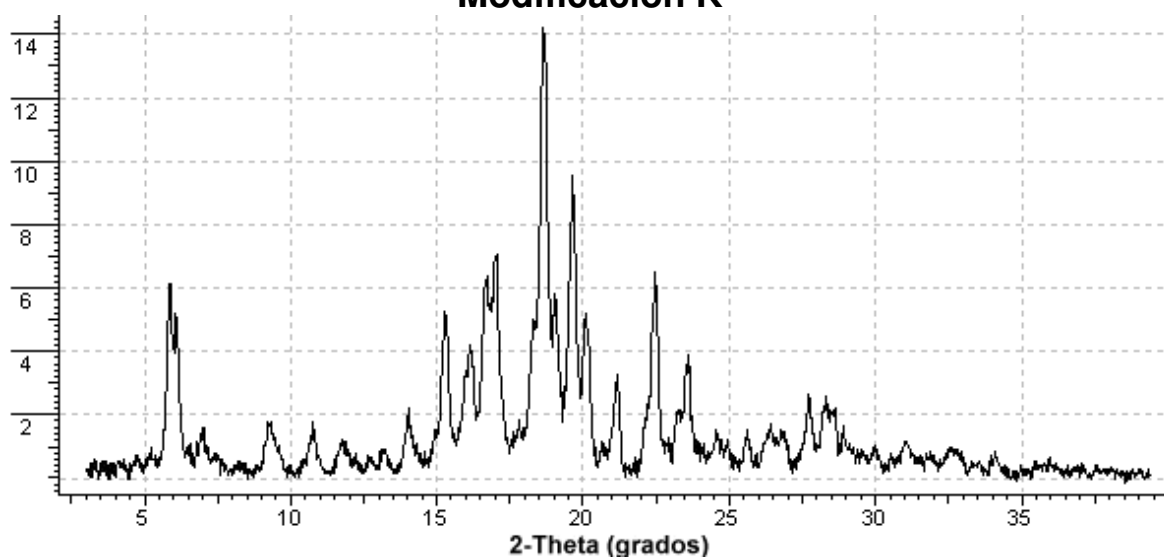


FIG. 2.12
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación L

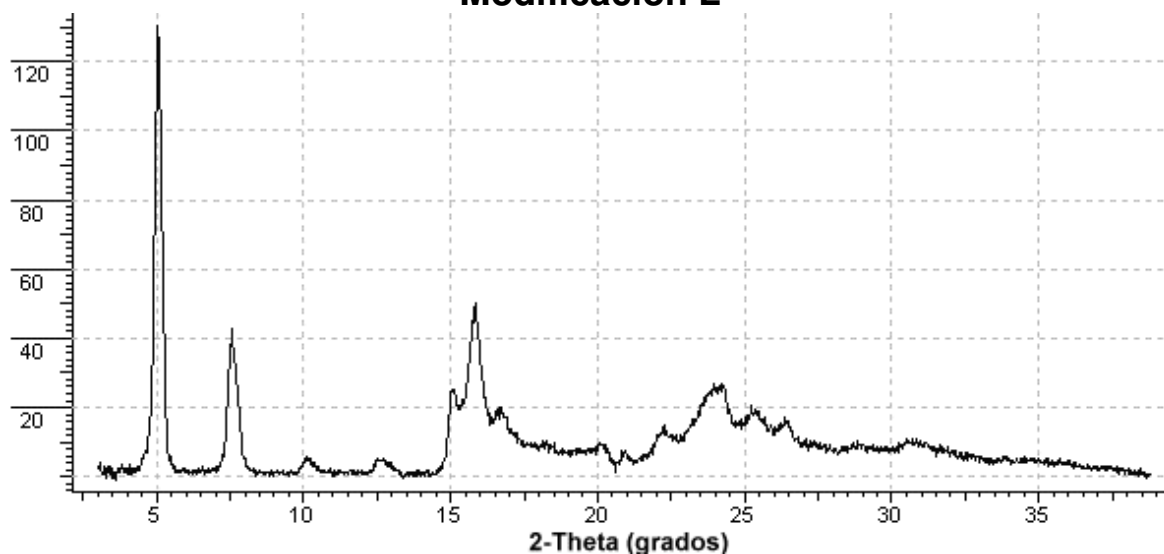


FIG. 2.13
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación M

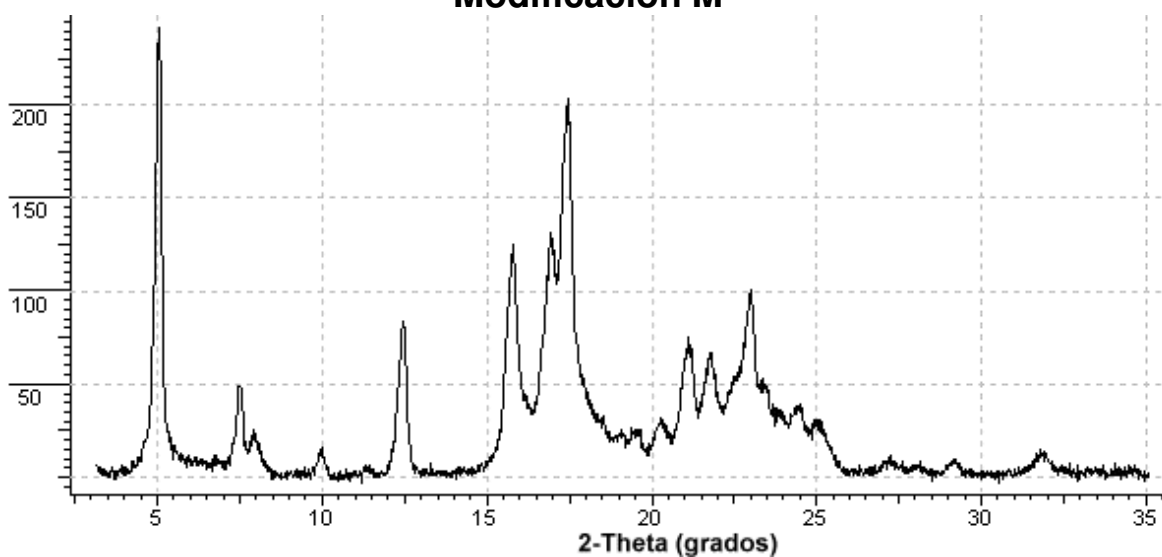


FIG. 2.14
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación N

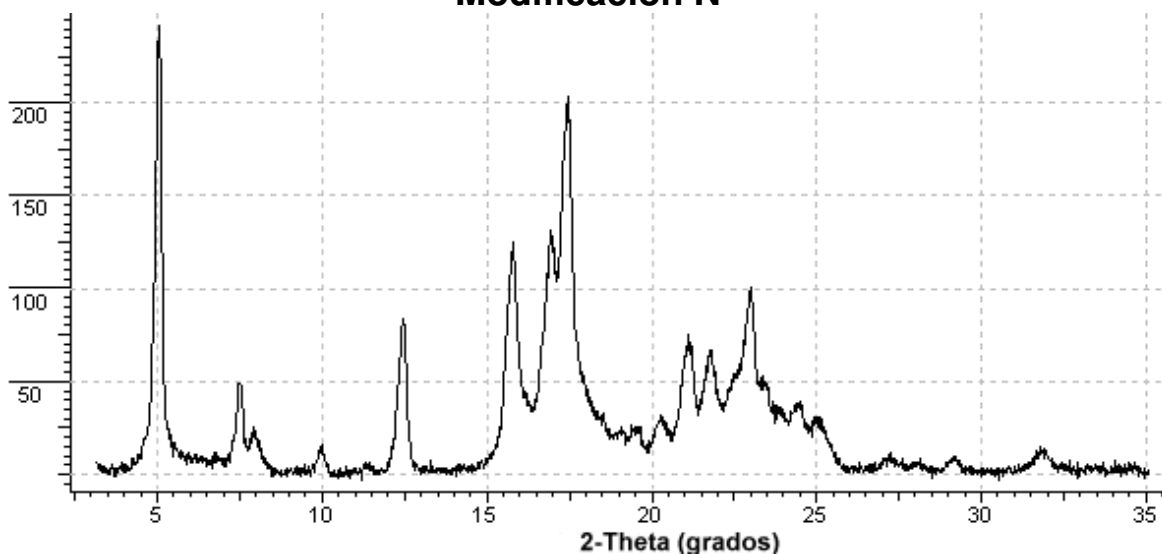


FIG. 2.15
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación O

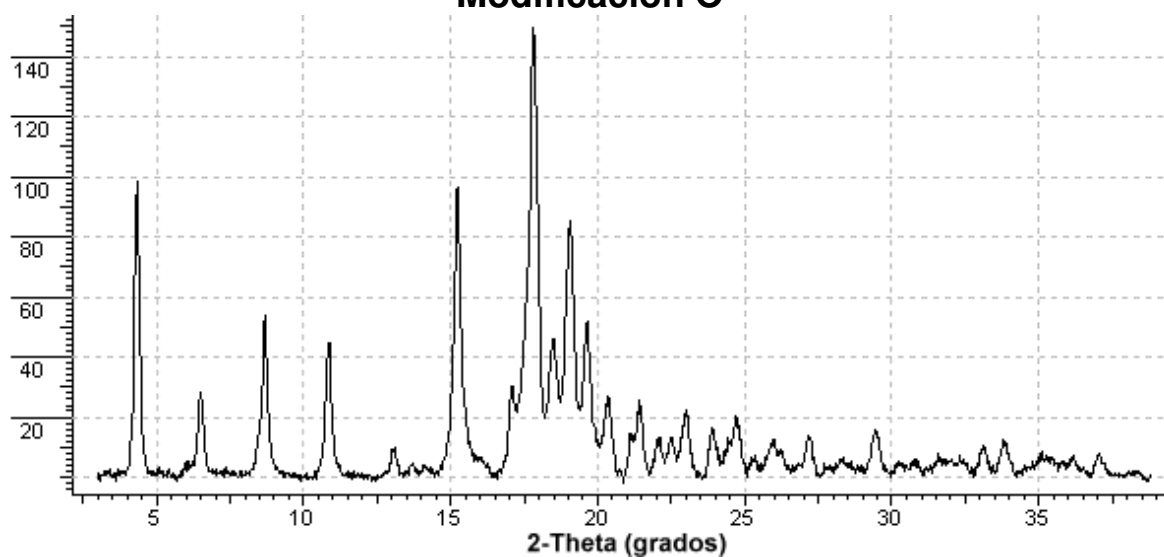


FIG. 2.16
Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X (PXRD) de la
Modificación P

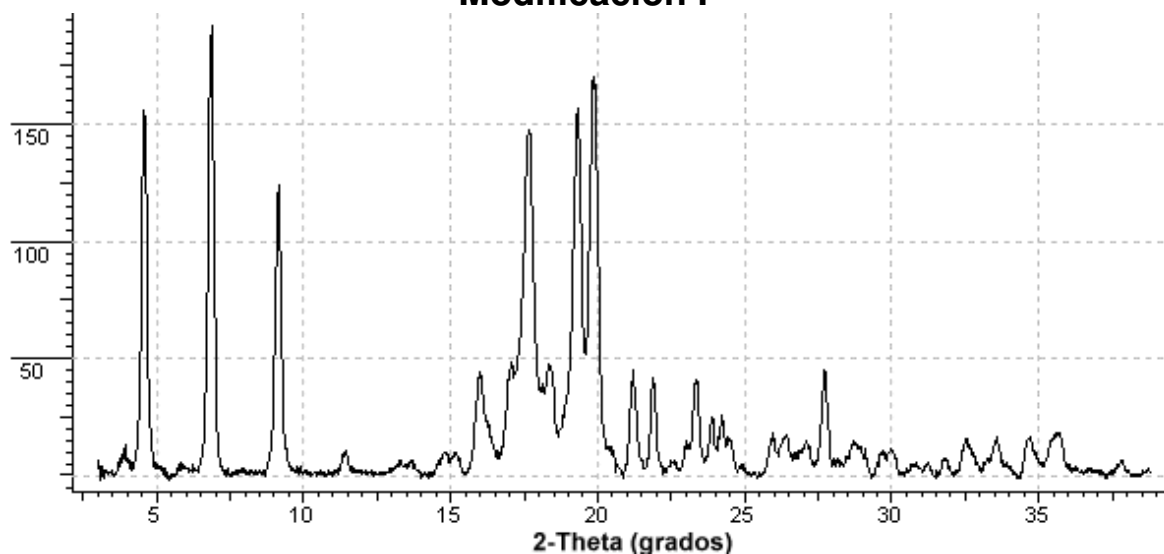


FIG. 3

Experimento de análisis termogravimétrico al vacío (VTGA) que muestra el efecto de la RH (humedad relativa) sobre la masa de la muestra de la Modificación A (20 mbar, 50 °C, 32% RH a través de toda la prueba)

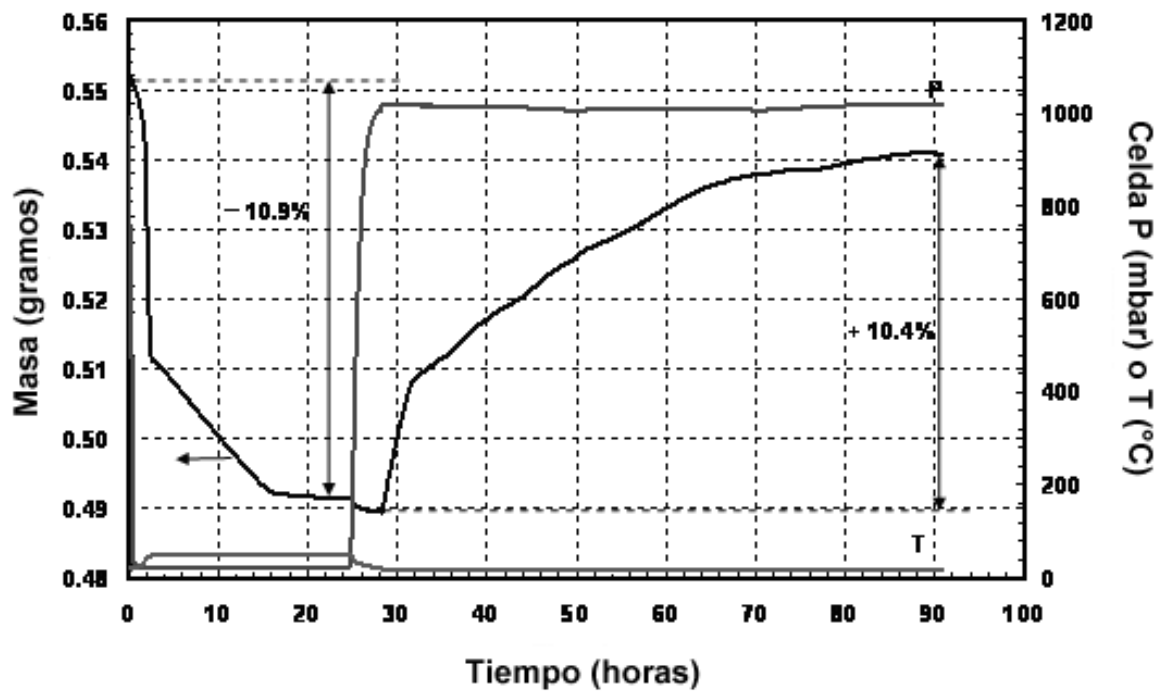


FIG. 4

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

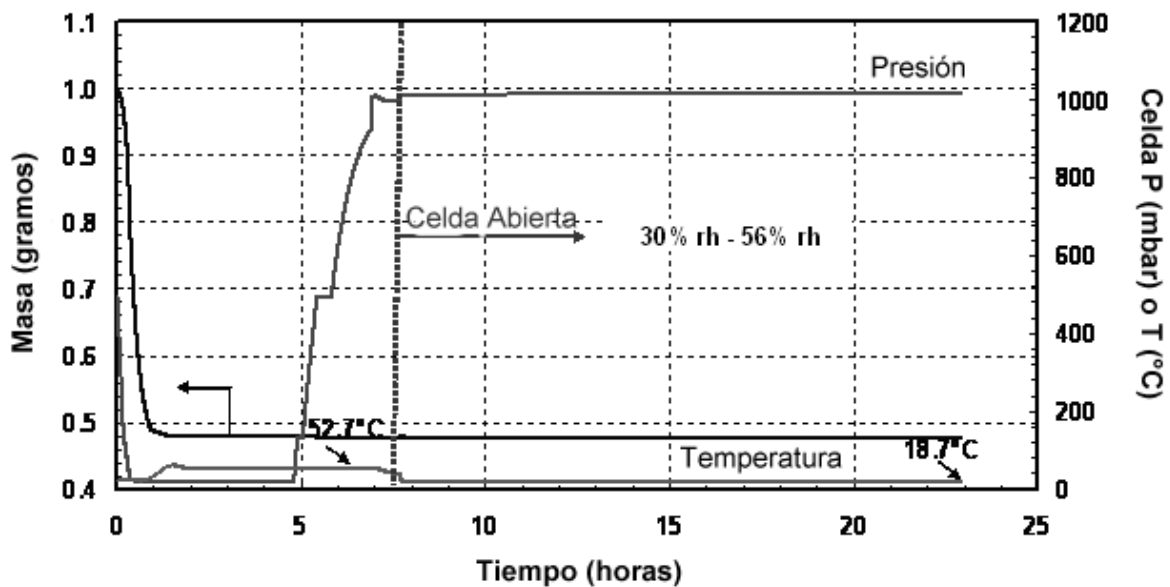
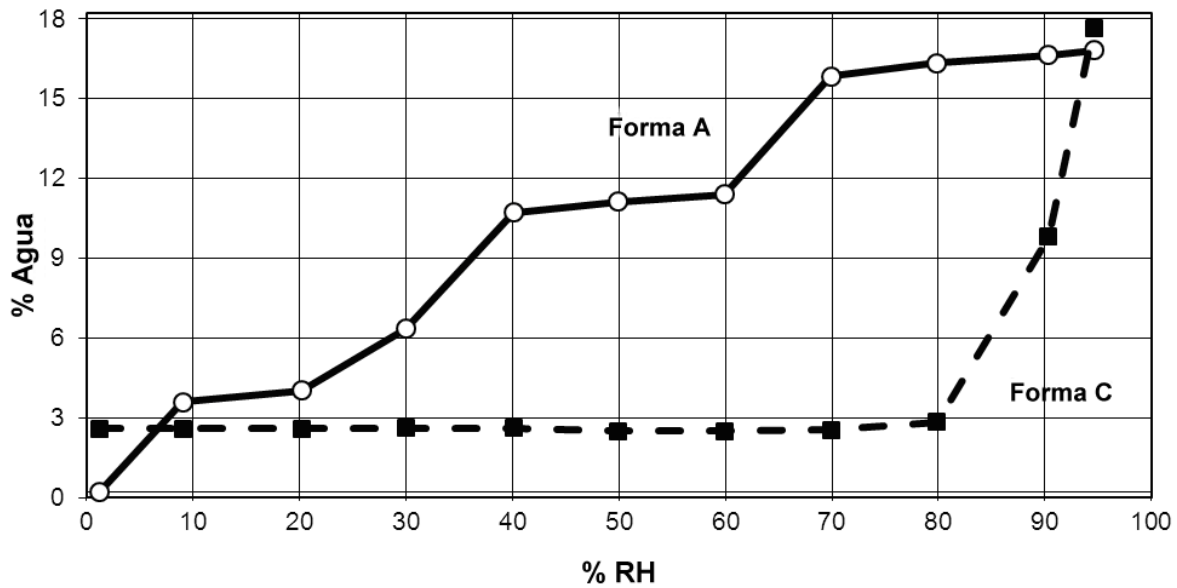


FIG. 5

Diferencias del perfil de absorción a 25°C entre la Modificación A (Forma A) y la Modificación C (Forma C)

**FIG. 6**

Perfil de absorción a 25°C de la Modificación N

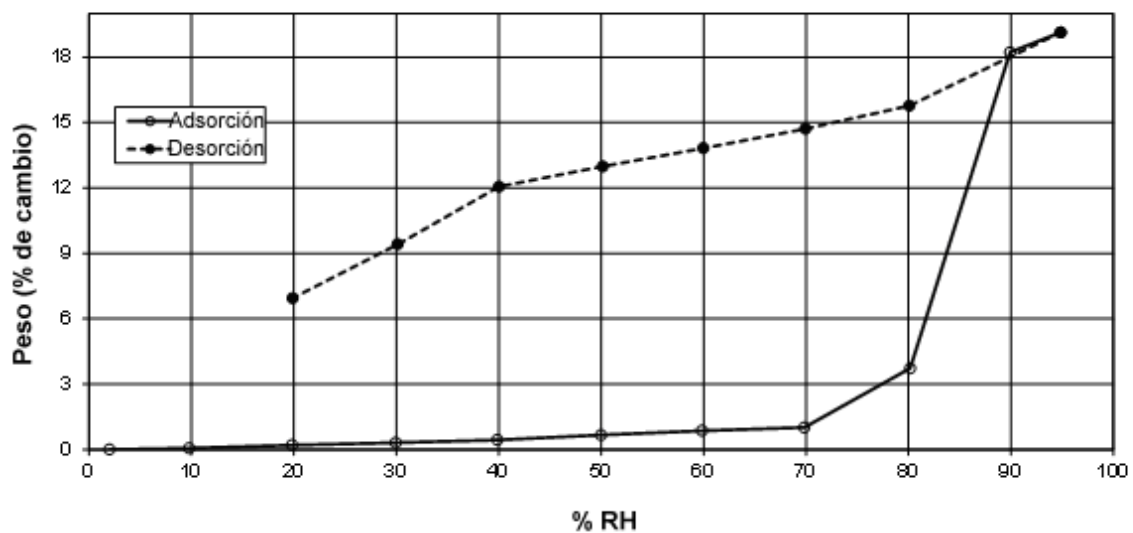
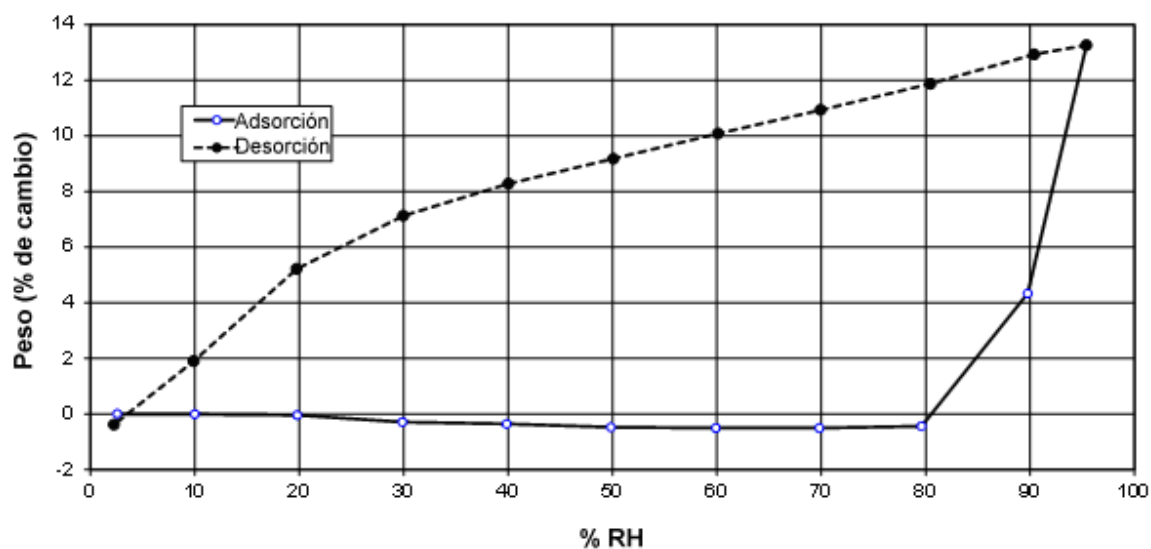
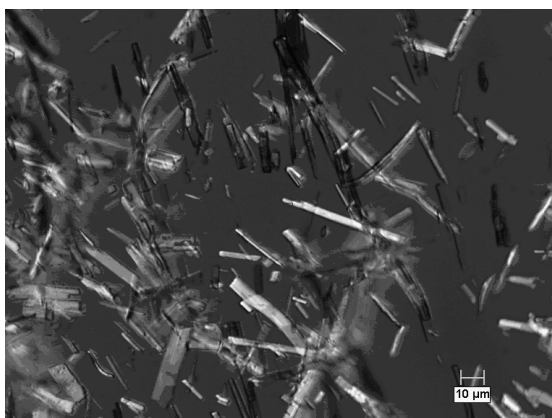


FIG. 7

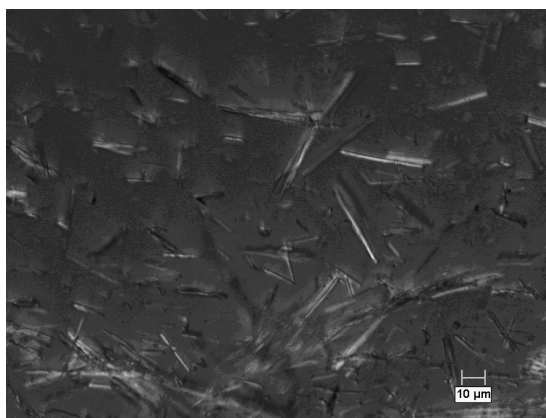
Perfil de absorción a 25°C de la Modificación O

**FIG. 8**

Formas del cristal de la Modificación A y de la Modificación C



Modificación A



Modificación C

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54402 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2011/054841	International filing date (day/month/year) 05/10/2011	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/10/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

NEW CRYSTALLINE FORMS OF THE SODIUM SALT OF
(4 - {4 - [5 - (6 - TRIFLUOROMETHYL - PYRIDIN - 3 - YLAMINO
) - PYRIDIN - 2 - YL] - PHENYL} - CYCLOHEXYL) - ACETIC ACID

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/054841

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-13, 20(completely); 14-19(partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/054841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/415 A61P3/04
ADD.

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, 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.
A	WO 2007/126957 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SERRANO-WU MICHAEL H [US]) 8 November 2007 (2007-11-08) cited in the application page 4, 1st paragraph; example 5-1, page 106, lines 11, 12; -----	1-20



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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2012

Date of mailing of the international search report

29/02/2012

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

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/054841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007126957 A2	08-11-2007	AR 060220 A1	04-06-2008
		AT 529405 T	15-11-2011
		AU 2007245059 A1	08-11-2007
		BR PI0710057 A2	02-08-2011
		CA 2647819 A1	08-11-2007
		CL 8852007 A1	23-05-2008
		CN 101415683 A	22-04-2009
		CR 10310 A	03-12-2008
		DK 2004607 T3	30-01-2012
		EC SP088782 A	31-10-2008
		EP 2004607 A2	24-12-2008
		EP 2301923 A1	30-03-2011
		EP 2402317 A1	04-01-2012
		EP 2402318 A1	04-01-2012
		EP 2402319 A1	04-01-2012
		EP 2402320 A1	04-01-2012
		EP 2404905 A1	11-01-2012
		EP 2418202 A1	15-02-2012
		HR 20120029 T1	31-01-2012
		JP 2009532355 A	10-09-2009
		KR 20080109784 A	17-12-2008
		MA 30340 B1	01-04-2009
		NZ 571203 A	22-12-2011
		PE 00582008 A1	18-03-2008
		RU 2008143057 A	10-05-2010
		SG 170813 A1	30-05-2011
		TW 200804316 A	16-01-2008
		US 2009247534 A1	01-10-2009
		WO 2007126957 A2	08-11-2007
		ZA 200807383 A	24-06-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 8-13, 20(completely); 1, 2, 4-7, 14-19(partially)

form C of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it, its use and preparation

2. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form A of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

3. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form B of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

4. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form D of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

5. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form F of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

6. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form I of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

7. claims: 1, 4-7, 14-19(all partially)

form L of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

8. claims: 1, 2, 4-7, 14-19(all partially)

form N of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

9. claims: 1, 2, 4-7, 14-19(all partially)

form O of the sodium salt of compound II, pharmaceutical compositions comprising it and its use

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210
