

OZET

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(BENZOKSAZOL-2-İLAMİNO)PİRİDİN-2-İL)FENİL)SİKLOHEKSİL) ASETİK ASİDİN MEGLUMİN TUZ
5 **FORMLARI VE BUNLARIN DGAT1 İNHİBİTÖRLERİ**
OLARAK KULLANIMI

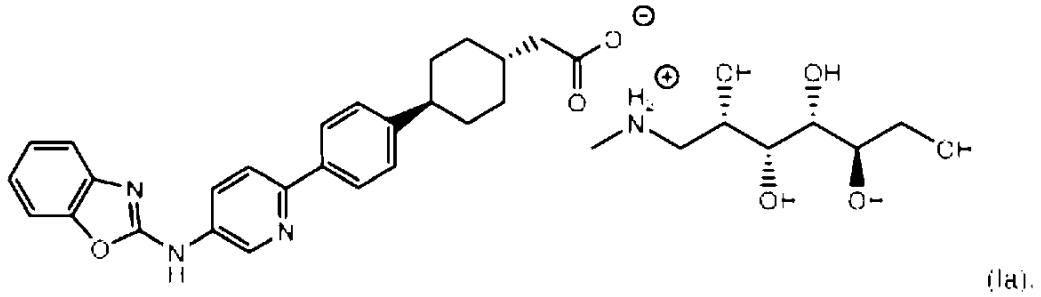
Mevcut buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-
ilamino)piridin-2-il) fenil)sikloheksil) asetik asit:Formül (I)'in
10 meglumin tuzlarının yeni kristal formları ve bunların, hayvanlarda,
özellikle insanlarda DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya
bir bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanımları ile
ilgilidir.

İSTEMLER

1. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin bir meglumin tuzu.

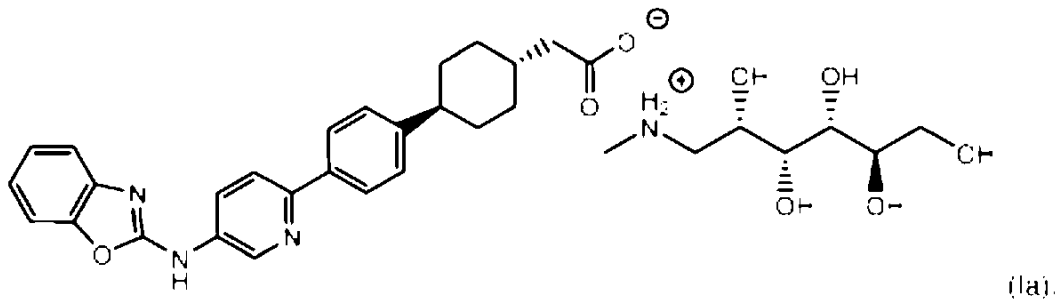
5

2. İstem 1'e göre tuz, buradaki tuz, aşağıdaki formül (Ia) ile temsil edilen meglumin tuzudur:



10

3. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin aşağıdaki formül (Ia) ile temsil edilen meglumin tuzunun kristal bir formu:



15

4. İstem 3'e ait kristal form, buradaki form, Form A olup **karakterize edici özelliği**, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 1'te gösterilen piklere sahip bir X ışını toz kırınım deseni;

20

b) Şekil 1’te gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni; veya

c) Şekil 2’de gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi.

5

5. İstem 3’e ait kristal form, buradaki form, Form B olup **karakterize edici özelliği**, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 2’te gösterilen piklere sahip bir X ışını toz kırınım deseni;

b) Şekil 3’te gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni; veya

c) Şekil 4’te gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi.

15

6. İstem 3’e ait kristal form, buradaki form, Form C olup **karakterize edici özelliği**, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 3’te gösterilen piklere sahip bir X ışını toz kırınım deseni;

b) Şekil 5’te gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni;

c) Şekil 6’da gösterilene uygun bir diferansiyel taramalı kalorimetre termogramı; veya

d) Şekil 7’de gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi.

25

7. İstem 3'e ait kristal form, buradaki form, Form H olup **karakterize edici özelliği**, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

- 5 a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 4'te gösterilen piklere sahip bir X ışını toz kırınım deseni;
- b) Şekil 8'de gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni; veya
- d) Şekil 9'da gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi.

10

8. İstem 1 veya 2'ye göre meglumin tuzu ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı veya eksipiyan içeren farmasötik bir kompozisyon.

15 9. İlave bir terapötik ajan içeren, istem 8'e göre bir kompozisyon.

10. İstem 3-7'den herhangi birine göre bir kristal form ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı veya eksipiyan içeren farmasötik bir kompozisyon.

20

11. İlave bir terapötik ajan içeren, istem 10'a göre bir kompozisyon.

12. İstem 1-2'den herhangi birine göre bir tuz olup, DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde veya
25 önlenmesinde kullanılma amaçlıdır.

13. İstem 3-7'den herhangi birine göre bir kristal form olup, DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanılma amaçlıdır.

5 **14.** İstem 8-11'den herhangi birine göre farmasötik bir kompozisyon olup, DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanılma amaçlıdır.

10 **15.** İstem 12'ye göre kullanılma amaçlı bir tuz, İstem 13'e göre kullanılma amaçlı bir kristal form veya İstem 14'e göre kullanılma amaçlı bir farmasötik kompozisyon, burada DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı durum veya bozukluk, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet veya obezitedir.

24463

TARİFNAME

5 **2-((1R,4R)-4-(4-(5-(BENZOKSAZOL-2-İLAMİNO)PİRİDİN-2-İL)FENİL)SİKLOHEKSİL) ASETİK ASİDİN MEGLUMİN TUZ**
FORMLARI VE BUNLARIN DGAT1 İNHİBİTÖRLERİ
OLARAK KULLANIMI

BULUŞUN SAHASI

10 Mevcut buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin yeni katı hal tuz formları ve bu katı tuz formlarını içeren farmasötik kompozisyonlar ve bu yeni formları yapmaya yönelik prosesler ile ilgilidir. Buluş ayrıca çeşitli durumların tedavisinde, özellikle DGAT1 aktivitesi ile
15 bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde kullanılmaya yönelik, tek başına veya bir veya daha fazla terapötik ajan ile kombinasyon halinde yeni katı hal tuz formları ve bunların kompozisyonları ile ilgilidir.

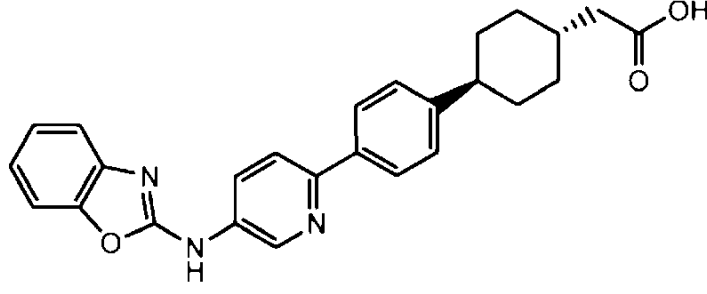
20 BULUŞUN GEÇMİŞİ

Obezite, enerji girişi enerji çıkışını aştığında ortaya çıkan, fazla kalorilerin büyük kısmının trigliseritlere çevrildiği ve adipoz dokusu içinde depolandığı bir enerji dengesizliği bozukluğudur. Hali hazırda obezite tedavisi için onaylanmış ilaçlar, asıl olarak ya iştahı
25 baskılayarak ya da ince bağırsaktaki lipit emilimine müdahale ederek enerji girişinin azaltılması suretiyle enerji dengesini tekrar kurmaya çalışır. Obezitenin tüm dünyadaki yaygınlığının hızla artması ve

mevcut ilaç terapilerinin etkisizliği nedeniyle yeni farmakolojik terapilere ihtiyaç vardır.

Potansiyel bir terapötik strateji, trigliserit sentezinin inhibe edilmesini içerir. Trigliseritler, normal fizyoloji için elzem olduğundan aşırı trigliserit birikimi, obezite ile sonuçlanır ve özellikle adipoz dışı dokularda meydana geldiğinde insulün direnci ile bağlantılıdır. DGAT, triasilgliserol biyo-sentezinde son adıma katalizörlük eden bir enzimdir. DGAT, bir 1,2-diasilgliserolün yağlı bir asil-CoA'ye birleşmesine katalizörlük ederek Koenzim A ve triasilgliserol oluşturur. DGAT aktivitesi sergileyen iki enzim tanımlandı: DGAT1 (asil coA-diasilgliserol asil transferaz 1, bakınız Cases ve arkadaşları, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) ve DGAT2 (asil coA-diasilgliserol asil transferaz 2, bakınız Cases ve arkadaşları, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 ve DGAT2, anlamlı protein sekansı homolojisi paylaşmaz. DGAT1 knockout farelerin, yüksek yağlı diyet ile sağlanan kilo alımından ve insulün direncinden korunması önemlidir (Smith ve arkadaşları, Nature Genetics 25:87-90, 2000). DGAT1 knockout farelerin fenotipi, bir DGAT1 inhibitörünün obezitenin ve obezite ile bağlantılı komplikasyonların tedavisinde faydaya sahip olduğunu öne sürer.

WO2007/126957, DGAT1 inhibitörleri oldukları ve bu nedenle obezite, diyabet ve ilgili metabolik bozukluklar gibi bir durumun veya bozukluğun tedavisinde faydalı oldukları açıklanan bir bileşik cinsini açıklar. Adı geçen dokümanın 5-23. Orneği, aşağıdaki yapı formülü (I)'e sahip 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit bileşiği açıklar:



(I)

Bu bileşiğin tuz formları hazırlanmadı ve serbest asit, düşük intrinsik çözülme ve düşük çözünürlük sergiledi, bu da büyük ölçekli üretim ve saflaştırmayı güçleştirir.

- 5 Bu nedenle formül (I)'e ait bileşiğin, büyük ölçekte güvenle hazırlanabilen ve saflaştırılabilen ve ideal şekilde stabil olan ve depolandığında degrade olmayan bir tuz formunda sağlanması önemlidir. İlaç maddesi, seçilen amaçlanan uygulama yolu için uygun bir formülasyon olarak üretilirken seçilen tuz formu/fiziksel form
- 10 ayrıca stabil olması gerekir. Bu bağlamda tuz formunun fiziksel özelliklerinin, gelişmiş toz kullanma özelliklerine veya daha yüksek dökme yoğunluğuna yol açan belirli bir fiziksel formda ele alınması gerekli olabilir. Özellikle higroskopik olmama, iyi akış karakteristikleri elde etmek için özellikle önemlidir.
- 15 Nihai ürünün özellikleri, tahmin edilebilir ve güvenle tekrarlanabilir de olmalıdır. Örneğin tutarsız bir şekilde elde edilen, örneğin su içeriği partiden partiye değişen bir materyalin çok dikkatli izlenmesi gerekir. Bu, ilaç maddesinin taşınması, üretimi, analizi ve formülasyonunda ilave komplikasyonlara yol açar.
- 20 Bir katı hal formu, uygun kabul edilen özellikler sergilerken başka bir form da doğru önlemlerle bir ilaç halinde başarıyla geliştirilmesine yol açabilen özelliklere sahip olabilir. Bir bileşiğin ticarileşme için uygun olup olmadığı kararı bu nedenle bileşiğin, arzu edilen

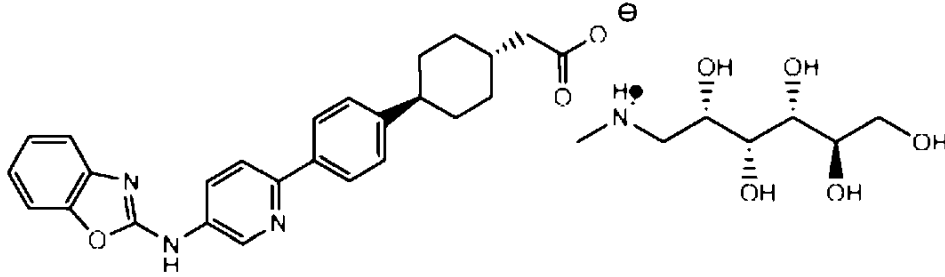
karakteristiklerin doğru bir dengesine sahip bir katı hal formunun bulunmasına bağlıdır.

BULUŞUN ÖZETİ

5 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin üretimini ve saflaştırmasını geliştirmek için çeşitli tuz formları ve tuzların çeşitli kristal formları hazırlandı.

Bir yönde mevcut buluş formül (I)'e ait bileşiğin bir tuz formunu
10 sunar. Bir düzenekte tuz formu, formül (I)'e ait bileşiğin bir meglumin tuzudur.

Bir başka yönde buluş, aşağıdaki yapı formülü (Ia)'ya sahip 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunu sunar



15

(Ia)

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzu, çeşitli katı hal formlarında, yani Form A, Form B, Form C veya Form H'de bulunabilir.

20 Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'da Form A formunda gösterildiği gibi 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunu sunar. Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'da Form B formunda gösterildiği gibi 2-

((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunu sunar. Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'da Form C formunda gösterildiği gibi 2-
 5 ((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunu sunar. Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'da Form H formunda gösterildiği gibi 2-
 ((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunu sunar. Her katı hal formu, karşılık gelen Şekilde belirtilen bir X ışını kırınım deseni ile
 10 karakterize edilebilir. Her katı hal formuna ait en anlamlı pikler, karşılık gelen Tabloda verilir.

Buluşun bir başka yönünde katı hal formlarından herhangi biri formunda bir tuz ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı veya eksipiyan içeren farmasötik bir kompozisyon
 15 sunulur. Buluşun bir başka yönünde farmasötik kompozisyon, ilave bir terapötik ajan içerir.

Bir diğer yönde DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanılmaya yönelik, katı hal formlarından herhangi birinin formunda, formül (Ia)'ya ait bir tuz,
 20 tercihen bir meglumin tuzu veya yukarıda tarif edildiği gibi farmasötik bir kompozisyon sunulur. Böyle bir tuzun veya böyle bir farmasötik kompozisyonun, DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisi veya önlenmesi amaçlı bir ilacın üretiminde kullanılması da tarif edilir.

25 Ayrıca burada DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisine veya önlenmesine yönelik bir yöntem tarif edilir; bu yöntem, katı hal formlarından herhangi birinin formunda, formül (Ia)'ya ait bir tuzun, tercihen bir meglumin tuzunun terapötik

açından etkili bir miktarının veya burada tarif edilen farmasötik kompozisyonun terapötik açıdan etkili bir miktarının buna ihtiyaç duyan bir süjeye uygulanmasını içerir.

Bir diğer yönde buluş, formül (I)'e ait bileşiğin meglumin tuz formunun yapılmasına yönelik bir proses sunar.

Bir diğer yönde buluş, formül (Ia)'da gösterildiği gibi 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun bir katı hal formunun yapılmasına yönelik bir proses sunar. Bir düzenekte buluş, formül (Ia) ile temsil edilen ve Form A, Form B, Form C veya Form H katı hal formuna sahip bir tuzun yapılmasına yönelik bir proses sunar.

Açıklamanın diğer yönleri ve düzenekleri aşağıdaki tarifnamede ve istemlerde belirtilir.

15 ŞEKİLLERİN KISA TARİFİ

Şekil 1, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form A'nın meglumin tuzunun X ışını toz kırınım desenini gösterir.

Şekil 2, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun polimorf Form A'sının bir TG/DTA termografiğidir.

Şekil 3, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form B'nin meglumin tuzunun X ışını toz kırınım desenini gösterir.

Şekil 4, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun polimorf Form B'sinin bir TG/DTA termografiğidir.

Şekil 5, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form C'nin meglumin tuzunun X ışını toz kırınım desenini gösterir.

Şekil 6, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun polimorf Form C'sinin bir DSC termografiğidir.

Şekil 7, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun polimorf Form C'sinin bir TG/DTA termografiğidir.

Şekil 8, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form H'nin meglumin tuzunun X ışını toz kırınım desenini gösterir.

Şekil 9, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzunun polimorf Form H'sinin bir TG/DTA termografiğidir.

DETAYLI TARİFNAME

Burada kullanılan çeşitli terimlerin tanımları aşağıda sıralanmıştır.

Formül (I)'e ait bileşiğin belirli bir katı hal tuz formu, " kristalli form X", "kristal formu X", "polimorf formu X" olarak adlandırılabilir, buradaki 'X', bu ilgili katı hal formuna verilen harftir.

Burada kullanıldığı gibi "katı hal formu" terimi ve "kristal form" terimi, susuz kristal formlara, kısmen kristal formlara, kristal formların karışımlarına, hidrat kristal formlara ve solvat kristal formlara referansı içerir.

Burada kullanıldığı gibi "hidrat" terimi, üç boyutlu periyodik bir düzende bir veya daha fazla su molekülü ihtiva eden bir kristal forma karşılık gelir. Bu, stoikiometrik olmayan hidratları veya stoikiometrik

hidratları, örneğin hemihidratları, monohidratları, dihidratları ve trihidratları içerebilir.

Burada kullanıldığı gibi "solvat" terimi, üç boyutlu periyodik bir düzende su haricinde bir veya daha fazla solvent molekülü ihtiva eden
5 bir kristal forma karşılık gelir.

"Buluşa ait bileşik" terimi, tercihen kristal formda formül (I)'e ait bir tuz, örneğin formül (Ia)'ya ait kristal bir form, tercihen Örneklerde tarif edilen Formlar anlamına gelir. Bu, susuz kristal formları, kısmen kristal formları, kristal formların karışımlarını, hidrat kristal formları
10 ve solvat kristal formları içerir.

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir" ifadesi burada sağlam tıbbi yargı kapsamında, aşırı toksisite, tahriş, alerjik tepki veya başka bir problem veya komplikasyon olmadan, makul bir fayda/risk oranı ile uyumlu olarak insanların veya hayvanların dokuları ile temas halinde
15 kullanılmaya uygun bileşiklere, materyallere, kompozisyonlara ve/veya dozaj formlarına karşılık gelecek şekilde kullanılır.

Mevcut buluş, formül (I)'e ait bileşiğin tüm kristal ve farmasötik açıdan kabul edilebilir izotopik etiketli formlarını kapsar. İzotopik şekilde etiketlenmiş bir formda bir veya daha fazla atom, aynı atom
20 numarasına, ancak doğada baskın bulunan atomik kütlede veya kütle numarasından farklı bir atomik kütlede veya kütle numarasına sahip bir atomla veya atomlarla değiştirilir. Uygun izotoplar arasında hidrojen izotopları örneğin ^2H ve ^3H ; karbon örneğin ^{11}C , ^{13}C ve ^{14}C ; nitrojen örneğin ^{13}N ve ^{15}N ; oksijen örneğin ^{15}O , ^{17}O ve ^{18}O bulunur.
25 İzotopik şekilde etiketlenmiş bazı bileşikler örneğin bir radyoaktif izotop içerenler, ilaç ve/veya substrat doku dağılım çalışmalarında faydalıdır. Bu amaç çerçevesinde dahil etme kolaylıkları ve kolay saptama araçlarından dolayı radyoaktif izotoplar, trityum, yani ^3H ve

karbon-14, yani ^{14}C özellikle faydalıdır. Döteryum gibi daha ağır izotoplar, yani ^2H ile ikame daha yüksek metabolik stabiliteden kaynaklanan bazı terapötik avantajlar, örneğin artan in vivo yarı ömür veya daha düşük dozaj gereklilikleri sağlayabilir ve bu nedenle bazı durumlarda tercih edilebilir. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O ve ^{13}N gibi pozitron yayan izotoplarla ikame, substrat reseptör işgalinin incelenmesine yönelik Pozitron Yayma Topografisi (PET) çalışmalarında faydalı olabilir. İzotopik şekilde etiketlenmiş bileşikler genellikle bu konuda uzman kişilerce bilinen geleneksel tekniklerle veya takip eden Örnekler ve Preparasyonlar bölümünde tarif edilenlere benzer proseslerle, daha önce kullanılan etiketsiz reaktif madde yerine uygun izotopik şekilde etiketlenmiş uygun reaktif madde kullanılarak hazırlanabilir.

Spesifikasyonda ve istemlerde kullanılan "tedavi" terimi, ilgili konuda bilinen tüm farklı tedavi formlarını veya modlarını kapsar ve özellikle önleyici, küratif, ilerlemeyi geciktirici ve palyatif tedaviyi içerir.

Katı hal fiziksel özellikleri

Polimorfizm, bir bileşiğin birden fazla ayrı kristal türünde kristalleşebilmesidir.

Psödo-polimorfizm, yeni bir kristal form, kendi moleküler paketi içinde uçucu bir solvent ihtiva ettiğinde solvatlara veya hidratlara verilen isimdir.

Farklı kristal veya amorf formlar, farklı katı hal fiziksel özellikleri örneğin higroskopiklik, sıkışmadaki davranış, depolama sırasında stabilite ve öğütülmüş katının akışkanlığını sergiler. Bu özellikler de belirli bir katı hal formunun, ticari üretime yönelik bir aktif farmasötik olarak uygunluğunu etkiler. Örneğin akışkanlık, bir farmasötik ürün halinde işlenme sırasında materyalin kullanılma kolaylığını etkiler.

Toz halindeki bileşimin partikülleri, birbirlerini aşarak kolayca akmadığında bir formülasyon uzmanı, bir tablet veya kapsül formülasyonu geliştirirken bunu dikkate almalıdır ve bu da kolodyal silikon dioksit, talk, nişasta veya tribazik kalsiyum fosfat gibi kayganlaştırıcıların kullanılmasını gerekli kılabilir.

Aynı ilacın farklı kristal formları veya amorf formları, çözülme hızları ve biyo-yararlanım gibi bu tür farmasötik açıdan önemli özelliklerde esaslı farklılıklara sahip olabilir. Çözülme hızları sadece şurupların, iksirlerin ve diğer sıvı ilaçların formüle edilmesinde dikkate alınması gereken bir konu değil ayrıca terapötik sonuçları olan bir özelliktir. Örneğin bir aktif muhteviyatın hastanın mide sıvısı içinde çözülme hızı, terapötik sonuçlara sahip olabilir, çünkü bu oral yoldan uygulanan bir aktif muhteviyatın hastanın kan akışına ulaşabilme hızına bir üst limit getirir.

Bu pratik fiziksel karakteristikler, moleküllerin birim hücre içindeki konformasyonundan ve oryantasyonundan etkilenir, bu da bir maddenin belirli bir polimorfik formunu tanımlar. Polimorfik form ayrıca amorf materyalden veya başka bir polimorfik formdan farklı bir termal davranışa yol açabilir. Termal davranış, laboratuarda kılcal erime noktası, termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) gibi tekniklerle ölçülür ve polimorfik formları diğerlerinden ayırt etmede kullanılabilir. Belirli bir polimorfik form ayrıca tekli kristal veya toz X ışını kristalografisi, katı hal ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrometresi ve kızılötesi spektrometre yoluyla saptanabilen ayrı spektroskopik özelliklere yol açabilir. Kristal formun karakterize edilmesinde kullanılan yöntemler arasında ayrıca kızılötesi spektroskopisi ve erime noktasının tespiti bulunur.

Buluşa ait bileşikler

Bir yönde mevcut buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin (formül I) bir tuzunu sunar. Bir düzenekte formül (I)'e ait bir bileşiğin tuzu, formül 5 (Ia) ile temsil edilen bir meglumin tuzudur.

Bir başka yönde mevcut buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin formül (Ia) ile temsil edilen meglumin tuzunun kristal bir formunu sunar.

Bir düzenekte kristal form, burada tanımlanan çeşitli kristal formlar 10 arasında seçilir, bunların her biri, Şekillerde gösterilenlerle önemli ölçüde aynı olan piklerle bir X ışını kırınım deseni ile karakterize edilir. Alternatif olarak her modifikasyon, karşılık gelen Tabloda belirtilen karakteristik piklerle bir X ışını kırınım deseni ile karakterize edilir. Başka düzeneklerde mevcut buluş, formül (I)'e ait 15 bileşiğin veya burada tarif edildiği gibi formül (Ia)'ya ait bileşiğin bir tuzunun kristal formlarından birini sunar, buradaki açı varyasyonu, +/- 0.3° 2-teta veya +/- 0.2° 2-teta veya +/- 0.15° 2-teta'dır.

Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'ya ait bir bileşiğin kristal bir formunu sunar, buradaki form, Form A olup karakterize edici özelliği, adı 20 geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

- a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 1'de gösterilen iki veya daha fazla pike (tercihen üç pike, daha fazla tercihen tüm piklere) sahip bir X ışını toz kırınım deseni;
- 25 b) Şekil 1'de gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni;
- c) Şekil 2'de gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi; veya

Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'ya ait bir bileşiğin kristal bir formunu sunar, buradaki form, Form B olup karakterize edici özelliği, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

- 5 a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 2'de gösterilen iki veya daha fazla pike (tercihen üç pike, daha fazla tercihen tüm piklere) sahip bir X ışını toz kırınım deseni;
- b) Şekil 3'te gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni; veya
- 10 c) Şekil 4'te gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi;

Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'ya ait bir bileşiğin kristal bir formunu sunar, buradaki form, Form C olup karakterize edici özelliği, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

- a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 3'te gösterilen iki veya daha fazla pike (tercihen üç pike, daha fazla tercihen tüm piklere) sahip bir X ışını toz kırınım deseni;
- b) Şekil 5'te gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım deseni;
- 20 c) Şekil 6'da gösterilene önemli ölçüde uygun bir diferansiyel taramalı kalorimetre eğrisi; veya
- d) Şekil 7'de gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi;

25 Bir düzenekte buluş, formül (Ia)'ya ait bir bileşiğin kristal bir formunu sunar, buradaki form, Form H olup karakterize edici özelliği, adı geçen formun aşağıdaki karakteristiklerden en az birine sahip olmasıdır:

a) iki teta derecesinde (± 0.1 derece) Tablo 4'te gösterilen iki veya daha fazla pike (tercihen üç pike, daha fazla tercihen tüm piklere) sahip bir X ışını toz kırınım deseni; veya

b) Şekil 8'de gösterilene önemli ölçüde uygun bir X ışını koz kırınım desen.

c) Şekil 9'da gösterilene önemli ölçüde uygun bir termal gravimetrik analiz eğrisi;

Buluşun bir diğer yönünde her kristal formun önemli ölçüde saf bir formu sunulur. Tercihen her kristal form, %80, 85, 90, 95 veya %99 saf formda sağlanır.

Bir diğer yönde mevcut buluş, formül (Ia)'ya ait bileşiğin bir hidratını veya bir yarı hidratını sunar.

Uygulama Yolları ve Farmasötik Formülasyonlar

Bir başka yönde buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil) asetik asidin (formül I) bir tuzunu ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı veya ekşiyan içeren farmasötik bir kompozisyon sunar. Bir düzenekte formül (I)'e ait bir bileşiğin tuzu, formül (Ia) ile temsil edilen bir meglumin tuzudur.

Bir başka yönde buluş, 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil) asetik asidin formül (Ia) ile temsil edilen meglumin tuzunun kristal bir formunu içeren farmasötik bir kompozisyon sunar. Bir düzenekte kristal form, Form A'dır. Bir başka düzenekte kristal form, Form B'dir. Bir başka düzenekte kristal form, Form C'dir. Bir başka düzenekte kristal form, Form H'dir.

Buluşu ait bileşikler normalde oral, intravenöz, subkütan, bukal, rektal, dermal, nazal, trakeal, bronşiyal yoldan, herhangi bir parenteral

yolla, bir oral veya nazal sprey halinde veya inhalasyon yoluyla uygulanacaktır. Parenteral uygulama modları arasında intravenöz, intramüsküler, intraperitonel, intrasternal, subkütan ve intraartiküler enjeksiyonlar ve infüzyonlar bulunur. Buluşa ait bileşiklerin verilmesi için uygun farmasötik kompozisyonlar ve bunların hazırlanması yöntemleri, örn. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19. Baskı (Mack Publishing Company, 1995)'te bulunabilir.

Buluşa ait bileşikler, oral yoldan uygulanabilir. Avantajlı şekilde buluşa ait bileşikler, oral olarak aktif olabilir, hızlı aktivite başlangıcına ve düşük toksisiteye sahip olabilir. Oral yoldan uygulama, yutmayı içerebilir, böylelikle bileşik, mide-bağırsak sistemine girer veya bukal veya dil altından uygulama kullanılabilir, bunlarla da bileşik, kan akışına direkt olarak ağızdan girer.

Oral yoldan uygulama için uygun formülasyonların örnekleri, tabletler gibi katı formülasyonlar, partikülatlar ihtiva eden kapsüller, sıvı veya tozlar, pastiller (sıvı dolgulu dahil), çiğneme tabletleri, multi ve nano partikülatlar, jeller, katı çözelti, lipozom, filmler, ovüller, spreyle ve sıvı formülasyonlardır.

Sıvı formülasyonların örnekleri arasında süspansiyonlar, çözeltiler, şuruplar ve iksirler bulunur. Bunlar, yumuşak veya sert kapsüller içinde dolgu maddeleri olarak kullanılabilir ve tipik olarak bir taşıyıcı, örneğin su, etanol, polietilen glikol, propilen glikol, metilselüloz veya uygun bir yağ ve bir veya daha fazla emülsifedici ajan ve/veya süspanse edici ajan içerebilir. Sıvı formülasyonlar ayrıca bir katının örneğin bir poşetten alınarak yeniden oluşturulması yoluyla hazırlanabilir.

Enjekte edilebilir kompozisyonlar tercihen sulu izotonik çözeltiler veya süspansiyonlardır ve fitiller avantajlı şekilde yağlı emülsiyonlar

- veya süspansiyonlardan hazırlanabilir. Adı geçen kompozisyonlar, sterilize edilebilir ve/veya adjuvanlar, örneğin koruyucu, stabilize edici, nemlendirici veya emülsife edici ajanlar, çözelti promoterleri, ozmotik basıncı regüle edecek tuzlar ve/veya tamponlar ihtiva edebilir. Ek olarak bunlar, terapötik açıdan değerli başka maddeler de ihtiva edebilir. Adı geçen kompozisyonlar, sırasıyla geleneksel karıştırma, granül haline getirme veya kaplama yöntemlerine göre hazırlanır ve yaklaşık %0.1-75, tercihen yaklaşık %1-50 aktif muhteviyat ihtiva eder.
- 5
- 10 Transdermal uygulama için uygun formülasyonlar, buluşa ait terapötik açıdan etkili miktarda bir bileşik ile birlikte taşıyıcı içerir. Avantajlı taşıyıcılar arasında konakçının derisinden geçişe yardımcı olması için absorbe olabilir, farmakolojik açıdan kabul edilebilir solventler bulunur. Karakteristik olarak transdermal cihazlar, bir destekleme elemanı içeren bir bandaj, isteğe bağlı olarak taşıyıcılarla birlikte bileşiği ihtiva eden bir rezervuar, isteğe bağlı olarak bileşiği konakçının derisine, uzun bir zaman periyodu boyunca kontrollü ve önceden belirlenmiş bir oranda verecek bir oran kontrol bariyeri ve cihazı deriye tutturacak bir araç formundadır.
- 15
- 20 Bileşikler tek başlarına veya farmasötik açıdan kabul edilebilir seyrelticiler, ekspiyanlar veya taşıyıcılar ile birlikte kompozisyonlar halinde uygulanabilir. Mevcut buluş böylelikle tek başına veya bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı (ekspiyan) ile kombinasyon halinde, buluşa ait bir bileşikten terapötik açıdan etkili bir miktar içeren farmasötik bir kompozisyon sunar.
- 25
- Bu tür taşıyıcıların veya ekspiyanların örnekleri şunları içerir:
- a) bir seyreltici, örn., laktoz, dekstroz, sukroz, mannitol, sorbitol, selüloz ve/veya glisin;

b) bir yağlayıcı, örn. silika, talk, stearik asit, bunun magnezyum veya kalsiyum tuzu ve/veya polietilenglikol;

c) bir bağlayıcı, örn. magnezyum alüminyum silikat, nişasta macunu, jelatin, tragakant, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ve veya polivinilpirolidon;

d) bir ayrıştırıcı, örn. nişastalar, agar, alginik asit veya bunun sodyum tuzu veya efervesan karışımlar; ve/veya

e) bir absorban, bir renklendirici, bir aroma ve/veya bir tatlandırıcı.

Faydalı ekspiyanların ilave örnekleri, Handbook of Pharmaceutic
Excipients, 3. baskı, Düzenleyen A.HOURS.Kibbe, Yayınlayan:
American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-
917330-96-X veya Handbook of Pharmaceutical Excipients (4. baskı),
Düzenleyen Raymond C Rowe – Yayınlayan: Science and Practice’te
tarif edilir. Tedavi edilecek bozukluęa ve hastaya ve uygulama yoluna
bağlı olarak kompozisyonlar, çeşitli dozlarda uygulanabilir. Genel
olarak buluşa ait bileşiğin günlük doz aralığı, tekli veya bölünmüş
dozlarda, bir süjenin vücut ağırlığı kg’si başına yaklaşık 0.0001 mg ila
yaklaşık 100 mg, tercihen yaklaşık 0.001 mg ila yaklaşık 50 mg
aralığında bulunur. Diğer yandan bazı vakalarda bu sınırların
dışındaki dozajları kullanmak gerekebilir.

Bir oral kompozisyonun kullanılması durumunda buluşa ait bileşiğin
uygun bir dozaj aralığı, örn. günde süjenin vücut ağırlığı kg’si başına
yaklaşık 0.001 mg ila yaklaşık 100 mg kompozisyon, tercihen
yaklaşık 0.01 mg ila yaklaşık 2000 mg’dır. Oral uygulama için
kompozisyonlar tercihen dozajın tedavi edilecek süjeye göre
semptomatik ayarlaması için 0.01 mg ila 2,000 mg, örn., 0.01, 0.05,
0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150,
175, 200, 225, 250, 500, 750, 850, 1,000 ve 2,000 miligram aktif

muhteviyat ihtiva eden tabletler formunda sunulur. Bu dozlama rejimi, optimum terapötik tepki sağlayacak şekilde ayarlanabilir.

Genel olarak diyabet, obezite ile bağlantılı diyabet, diyabetle ilişkili bir bozukluk, obezite ve obezite ile ilişkili bir bozukluğun tedavisi ve/veya önlenmesi için kombinasyon içinde DGAT1 inhibitörü, tek bir dozda veya günde iki ila altı sefer bölünmüş dozlar halinde veya sürekli salım formunda verilen, yaklaşık 0.0001 mg/kg ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlı, tercihen yaklaşık 0.001 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg'lik bir günlük dozajda uygulanır. Dozaj rejimi, optimum terapötik tepki sağlayacak şekilde ayarlanabilir.

Mevcut buluş ayrıca aşağıdaki 'Kombinasyon Terapisi' bölümünde tarif edildiği gibi bir ikinci aktif muhteviyat (yani kombinasyon ortağı) içeren, burada tarif edildiği gibi bir farmasötik kompozisyon, tercihen bir tablet veya bir jelatin kapsülü sunar.

Buna göre mevcut buluş, bir ilaç olarak kullanılmaya yönelik, burada tarif edildiği gibi bir farmasötik kompozisyon sunar. Burada tarif edilen bir farmasötik kompozisyon ayrıca DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir bozukluğun veya durumun tedavisinde kullanılma amaçlı olarak sunulur. DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir bozukluğun veya durumun tedavisine yönelik bir ilacın üretilmesi amaçlı, burada tarif edildiği gibi bir farmasötik kompozisyon da sunulur.

DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir bozukluğun veya durumun önlenmesi veya tedavisi amaçlı, terapötik açıdan etkili miktarda kompozisyonun, böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir süjeye uygulanmasını içeren bir yöntem de burada tarif edilir.

Kullanımlar

Yukarıda tarif edildiği gibi mevcut buluşa ait bileşikler, hayvanlarda, özellikle insanlarda DGAT1 aktivitesinin aracılık ettiği bir bozukluğun veya durumun tedavisi veya önlenmesi için faydalı olabilir.

- 5 Böylelikle buluşa ait bir bileşiğin, tek başına veya başka bir terapötik ajan (aşağı bakınız) ile kombinasyon halinde, hayvanlarda, özellikle insanlarda DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bir bozukluğun tedavisi veya önlenmesi amaçlı bir ilacın üretiminde kullanılması da burada tarif edilir. Buluşa ait bir bileşik, tek başına
- 10 veya başka bir terapötik ajan (aşağı bakınız) ile kombinasyon halinde, hayvanlarda, özellikle insanlarda DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bir bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanılması amaçlı olarak sunulur.

DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı durumlar veya bozukluklar arasında

15 metabolik bozukluklar örneğin obezite, diyabet (tip I veya tip 2), anoreksi nervoza, bulimi, kaşeksi, X sendromu, insulin direnci, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperürisemi, hiperinsülinemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemia, dislipidemi, karışık dislipidemi, hipertrigliseridemi, kilomikronemi, ailevi kilomikronemi sendromu ve

20 alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı; kardiyovasküler hastalıklar örneğin ateroskleroz, arteriyoskleroz, akut kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, miyokardiyal enfarktüs, anjina pectoris, hipertansiyon, hipotansiyon, inme, iskemi, iskemik reperfüzyon yaralanması, anevrizma, restenoz

25 ve vasküler stenoz; neoplastik hastalıklar örneğin katı tümörler, cilt kanseri, melanoma, lenfoma ve endotelial kanserler örneğin göğüs kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, gastrointestinal sistemin diğer kanserleri (örneğin özofaj kanseri ve

pankreatik kanser), prostat kanseri, böbrek kanseri, karaciğer kanseri, mesane kanseri, servikal kanser, rahim kanseri, testis kanseri ve yumurtalık kanseri; dermatolojik durumlar örneğin akne vulgaris bulunur. Buluşa ait bir bileşiğin veya kompozisyonun bir anorektik olarak kullanılması yöntemleri de burada tarif edilir.

Tercih edilen bir düzenekte DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı durum veya bozukluk, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet veya obezitedir.

Tercih edilen bir başka düzenekte DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı durum veya bozukluk, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, dislipidemi, karışık dislipidemi veya hipertrigliseritmidir.

Tercih edilen bir başka düzenekte DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı durum veya bozukluk, kilomikronemi veya ailevi kilomikronemi sendromudur.

15

Kombinasyon Terapileri

DGAT1 ile ilişkili, yukarıda sayılan bir bozukluğun veya bir durumun tedavisi veya önlenmesi, buna ihtiyaç duyan bir süjeye, bu buluşta tarif edilen bir bileşikten terapötik açıdan etkili bir miktarın uygulanmasından oluşur. Tedavi ayrıca terapötik açıdan etkili miktarda buluşa ait bir bileşiğin ve terapötik açıdan etkili miktarda en az bir başka farmasötik açıdan aktif bileşiğin uygulanmasını içerebilir. Buna göre buluş, buluşa ait bir bileşik ve en az bir ilave terapötik ajan içeren farmasötik bir kompozisyon sunar. Kombinasyon ayrıca aynı anda veya herhangi bir sırada sırayla, ayrı ayrı veya sabit bir kombinasyon halinde (örn., aynı farmasötik kompozisyon içinde) uygulanabilir.

25

Ozellikle buluşa ait bir kompozisyon veya ürün ayrıca aşağıdakiler arasından seçilen bir terapötik ajan içerebilir:

- a) anti-diyabetik ajanlar, örneğin insulin, insulin türevleri ve mimetikleri; insulin sekretagoları örneğin sülfonilüreler, örn.,
5 Glipizid, gliburid ve Amaril; insulinotropik sülfonilüre reseptörü ligandları örneğin meglitinidler, örn., nateglinid ve repaglinid; protein tirozin fosfataz-1B (PTP-1B) inhibitörleri örneğin PTP-112; GSK3 (glikojen sintaz kinazı-3) inhibitörleri örneğin SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 ve NN-57-05445; RXR
10 ligandları örneğin GW-0791 ve AGN-194204; sodyuma bağımlı glukoz ortak taşıma inhibitörleri örneğin T-1095; glikojen fosforilaz A inhibitörleri örneğin BAY R3401; biguanidler örneğin metformin; alfa-glukosidaz inhibitörleri örneğin akarboz; GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1), GLP-1 analogları örneğin Exendin-4 ve GLP-1
15 mimetikleri; ve DPPIV (dipeptidil peptidaz IV) inhibitörleri örneğin vildagliptin;
- b) hipolipidemik ajanlar örneğin 3-hidroksi-3-metil-glutaril ko-enzim A (HMG-CoA) reduktaz inhibitörleri, örn., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, serivastatin, mevastatin velostatin,
20 fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve rivastatin; skualen sintaz inhibitörleri; FXR (farnesoid X reseptörü) ve LXR (karaciğer X reseptörü) ligandları; kolestiramin; fibratlar; nikotinic asit ve diğer GPR109 agonistleri; kolesterol absorpsiyonu inhibitörleri örneğin ezetimib; CETP inhibitörleri (kolesterol-ester-transfer-protein
25 inhibitörleri) ve aspirin;
- c) anti-obezite ajanları örneğin orlistat, sibutramin ve Cannabinoid Reseptörü 1 (CB1) antagonistleri örn., rimonabant;

d) anti-hipertansif ajanlar, örn., halka diüretikleri örneğin etakrinik asit, furosemid ve torsemid; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri örneğin benazepril, kaptopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moeksipril, perinodopril, kinapril, ramipril ve trandolapril;

5 Na-K-ATPaz membran pompası inhibitörleri örneğin digoksin; nötrendopeptidaz (NEP) inhibitörleri; ACE/NEP inhibitörleri örneğin omapatrilat, sampatrilat ve fasidotril; anjiyotensin II antagonistleri örneğin kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan ve valsartan, özellikle valsartan; renin inhibitörleri örneğin ditekiren,

10 zankiren, terlakilen, aliskiren, RO 66-1132 ve RO-66-1168; -adrenerjik reseptörü bloke edicileri örneğin asebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol ve timolol; inotropik ajanlar örneğin digoksin, dobutamin ve milrinon; kalsiyum kanalı bloke edicileri örneğin amlodipin, bepridil, diltiazem,

15 felodipin, nikardipin, nimodipin, nifedipin, nisoldipin ve verapamil; aldosteron reseptörü antagonistleri ve aldosteron sintaz inhibitörleri ve

e) peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörlerinin agonistleri örneğin fenofibrat, pioglitazon, rosiglitazon, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, patent başvurusu WO 2004/103995'te spesifik olarak tarif

20 edilen bileşikler, yani örnek 1 ila 35'e ait bileşikler veya istem 21'de spesifik olarak sıralanmış bileşikler veya patent başvurusu WO 03/043985'te spesifik olarak tarif edilen bileşikler, yani örnek 1 ila 7'ye ait bileşikler veya istem 19'da spesifik olarak sıralanmış bileşikler ve özellikle (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-triflorometil-fenil)-oksazol-4-

25 ilmetoksi]-bensensülfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboksilik veya bunun bir tuzu.

Mevcut buluşa ait bileşiğin diğer aktif muhteviyat(lar)a ağırlık oranı değişebilir ve her bir muhteviyatın etkin dozuna bağlı olacaktır.

Genellikle her birinden etkin bir doz kullanılacaktır. Böylelikle örneğin mevcut buluşa ait bir bileşik, başka bir ajan ile birleştirildiğinde mevcut buluşa ait bileşiğin diğer ajana ağırlık oranı genellikle yaklaşık 1000:1 ile yaklaşık 1:1000, tercihen yaklaşık 200:1
5 ile yaklaşık 1:200 arasında değişecektir. Burada tarif edilen günlük dozajlar elverişli şekilde bir kez (günde bir kerelik uygulama) veya bölünmüş dozajlarda (örn. günde iki kerelik uygulama için bölünmüş olarak) uygulanır.

Yukarıda tarif edilen bir kombinasyonun, hayvanlarda, özellikle
10 insanlarda DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bir bozukluğun tedavisi veya önlenmesi amaçlı bir ilacın üretiminde kullanılması da tarif edilir. Hayvanlarda, özellikle insanlarda DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bozukluğun tedavisinde veya önlenmesinde kullanılmaya yönelik, yukarıda tarif edildiği gibi bir
15 kombinasyon da sunulur.

Ayrıca burada DGAT1 aktivitesi ile bağlantılı bir durumun veya bir bozukluğun tedavisi veya önlenmesi amaçlı bir yöntem tarif edilir; bu yöntem, buna ihtiyaç duyan bir süjeye yukarıda tarif edilen bir kombinasyonun günlük olarak uygulanmasını içerir.

20 Yukarıdakilere uygun olarak, tercihen anti-diyabetik ajanlar, hipolipidemik ajanlar, anti-obezite ajanları ve anti-hipertansif ajanlar arasından seçilen en az bir başka terapötik ajan içeren en az bir farmasötik kompozisyon ile eş zamanlı veya sıralı şekilde kullanılacak, örn. burada tanımlanan bir yöntemde kullanılmaya
25 yönelik, buluşa ait bir bileşik içeren bir terapötik kombinasyon, örn., bir kit, parçalı bir kit burada tarif edilir. Kit, uygulama talimatları da içerebilir. Kombinasyon, sabit bir kombinasyon (örn., aynı farmasötik

kompozisyon içinde) veya serbest bir kombinasyon (örn., ayrı farmasötik kompozisyonlar içinde) olabilir.

- Benzer şekilde burada terapötik açıdan etkili miktarda istemlerde tanımlanan ve yukarıda tarif edilen bir bileşiğin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun ve bir ikinci ilaç maddesinin birlikte, örn. eş zamanlı olarak veya sırayla uygulanmasını içeren, yukarıda tanımlandığı gibi bir yöntem tarif edilir; adı geçen ikinci ilaç maddesi, örn. yukarıda belirtildiği gibi bir anti-diyabetik, bir hipolipidemik ajan, bir anti-obezite ajanı veya bir anti-hipertansif ajandır.

ORNEKLER

Burada aşağıdaki kısaltmalar kullanılmıştır.

L	Litre
LOD	Kurumada kayıp
mL	mililitre
r.h.	Nispi nem
TG/DT A	Termogravimetrik/Diferansiyel Termal Analiz
DSC	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
XRPD	Toz X Işını Kırınımı
THF	Tetrahidrofur
DMSO	Dimetilsülfoksit
MEK	Metil Etil Keton
TBME	Metil Üçüncül Butil Eter
MTBE	Metil Üçüncül Butil Eter
MeOH	Metanol

h	Saat
hrs	Saat
Mg	miligram

Kullanılan diğerk kısaltmalar, bu konuda geleneksel olanlardır.

Kullanılan metodoloji, aletler ve standartlar

5 i) Toz x ışını kırınımı (PXR D)

Toz X ışını kırınım desenleri, aşağıdaki koşullar altında bir Bruker D8 Discovery difraktometre kullanılarak belirlendi:

Alet: Bruker D8 Discovery
Işınım: CuK1 α (40 kV, 40 mA)
CuK ₁ = 1.540598 Å
Tarama aralığı 3° - 40° (2 teta değeri)
Tarama tipi: 2teta taraması/ dedektör taraması (HI-STAR dedektör)
Kademe tipi çerçeve başına 180 saniye
Kademe büyüklüğü 0.02derece

İlgili katı formlara ait XRPD profilleri Şekillerde gösterilir.

10 Karakteristik piklerin listesi burada aşağıdaki Tablolarda sıralanır ve Şekillerde tarif edilir.

Uzman kişi tarafından takdir edeceği gibi aşağıda verilen Tablolardaki çeşitli piklerin nispi yoğunlukları, örneğin X ışını huzmesindeki kristallerin oryantasyon etkileri veya analiz edilmekte olan materyalin

15 saflığı veya numunenin kristallik derecesi gibi birçok faktöre göre değişebilir. Pik pozisyonları ayrıca numune yüksekliğindeki

- varyasyonlar için kayma yapabilir, ancak pik pozisyonları önemli ölçüde Tablolarda tanımlandığı gibi kalacaktır. Uzman kişi ayrıca farklı bir dalga boyu kullanılan ölçümlerin, Bragg denkleminin $n\lambda = 2d \sin \theta$ göre farklı kaymalarla sonuçlanacağını da takdir edecektir.
- 5 Alternatif dalga boyları kullanılarak üretilen bu alternatif PXRD desenleri yine de aynı materyali temsil eder.

ii) Termogravimetrik/Diferansiyel Termal Analiz (TG/DTA)

Alet	Seiko TG/DTA
Sıcaklık aralığı	oda sıcaklığı - 295°C
Tarama hızı	10°/dakika
Nitrojen akışı	100 ml/dakika

10

- Bu konuda uzman kişilerce anlaşılacağı gibi gözlemlenen piklerdeki küçük değişiklikler, kullanılan spesifik spektrometreye ve analistin örnek hazırlama tekniğine göre beklenir. Yukarıda bildirilen pik tahsislerinin her birinde bir hata marjı vardır. Yukarıdaki pik tahsislerindeki hata marjı, yaklaşık $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 'dir.
- 15

Örnek 1: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form A Meglumin Tuzunun Preparasyonu

- 20 0.9ml DMSO içinde 255.6 mg meglumin ihtiva eden, 50°C'deki berrak bir çözeltiliye, 7ml THF içinde 560.1mg 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit

ihativa eden bir 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit çözeltisi ilave edildi. İlavenin sonunda berrak çözelti bulanıklaştı. Çözelti, 50°C’de ısıtıldı ve daha fazla çökeltme gözlemlendi. 15 ml MEK ilave edildi, sonra katı 5 filtre edildi ve vakum altında kurutuldu.

Yukarıdaki prosedür ile elde edilen 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form A’nın meglumin tuzunun bir X ışını toz kırınım deseni belirlendi (Şekil 1). XRPD’deki en anlamlı pikler, Tablo 1’de 10 gösterilir.

Tablo 1: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form A’nın meglumin tuzu için en anlamlı XRPD pikleri listesi.

Açı	Yoğunluk %
2-Teta °	%
8.331	17.1
10.152	23.8
11.489	16.8
12.797	31.3
14.008	45.3
15.081	36.8
15.814	80
16.594	38.9
17.235	47.8
18.629	63.9
19.487	40.3

20.421	43.4
20.76	34.4
21.893	100
22.583	24.4
23.36	14.8
24.718	20.4
25.741	34.8
26.661	18.4
27.316	16
28.672	19
29.386	13.1
31.73	19.8
34.096	14.4
36.997	11.9

Ornek 1A: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form A'nın meglumin tuzunun büyük ölçekli preparasyonu

- 5 80.0 g 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit serbest asit, 37.6 g N-metilglukamin, 920 mL MeOH ve 920 mL THF, 3 litrelik 4 boyunlu bir şişeye (mekanik karıştırılarak) ilave edildi, sonra 61.5°C'ye 30 dakika boyunca yavaş yavaş ısıtıldı ve 61-62°C'de (reflaksta) 2 saat süreyle
- 10 tutularak karıştırılabilir bir süspansiyon elde edildi. İçerik, 45°C'ye ısıtıldı ve 45 ila 35°C'de 5 dakika boyunca 920 mL TBME ilave edildi ve sonra 15-17°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Katılar filtre edildi ve şişe ve filtre keki, 1x 517 mL TBME ile yıkandı. Filtre edilen

materyal, 3 litrelik, 4 boyunlu bir şişeye aktarıldı. 1.2 L MeOH ilave edildi ve karışım, 60°C’de 1 saat süreyle ısıtıldı. Karışım, 50°C’de kapalı vakum altında koyu bir bulamaç halinde konsantre edildi (~622 mL hacim, 622 g ağırlık). 50 ila 40°C’de 15 dakika süreyle 1.125 L TBME ilave edildi. Süspansiyon, 15°C’ye 30 dakika içinde soğutuldu ve katılar filtre edildi. Şişe ve filtre keki, 1x180 mL TBME ile yıkandı ve sonra vakumlu bir fırın (70°C) içinde 16 saat süreyle kurutularak 110.0 g bej katı elde edildi.

10 Örnek 2: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form B’nin meglumin tuzunun preparasyonu

100mL THF ve 5mL suya, 4.5g 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit ve 4.65g (DL)-kamforsülfonik asit ilave edildi. Karışım, 60°C’ye ısıtıldı, kahverengi bir çözelti haline geldi ve oda sıcaklığına soğutuldu. Filtrat toplandı ve THF ile durulandı, sonra 9mL su içinde 3.91g meglumin (2:1 meglumin: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit molar oranı) ihtiva eden, 30°C’ye 15 ısıtılarak ve oda sıcaklığına soğutulularak elde edilmiş bir çözeltiye ilave edildi. Çözelti, 50g’ye konsantre edildi, 110mL etanol ilave edildi ve sonra 80g’ye konsantre edildi. 120mL etanol ilave edildi, sonra 77g’ye konsantre edildi. 110mL etanol ilave edildi, 70°C’de 1 saat süreyle ısıtıldı ve sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Süspansiyon 25 filtre edildi, etanol (2 x 20mL) ile yıkandı ve fırın (60°C) içinde 15 saat süreyle kurutuldu.

Yukarıdaki prosedür ile elde edilen 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit

Form B'nin meglumin tuzunun bir X ışını toz kırınım deseni belirlendi (Şekil 3). XRPD'deki en anlamlı pikler, Tablo 2'de gösterilir.

Tablo 2: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzu için en anlamlı XRPD pikleri listesi.

Açı	Yoğunluk %
2-Teta °	%
4.671	96.6
6.913	100
9.25	13.4
11.409	13.7
14.143	17.7
15.456	27.7
18.023	32.6
20.6	20.6
23.786	18.5
25.516	21.1
27.42	14

Ornek 3: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form C'nin meglumin tuzunun preparasyonu

15.37 kg 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit, 7.52 kg N-metilglukamin ile karıştırılır ve 331 kg THF ve 41 kg H₂O karışımı içinde 55°C'de çözülür. Elde edilen berrak çözelti, 55°C'de en az 30 dakika süreyle tutularak

çözülmenin tamamlanması sağlanır. Çözelti berrak filtre edilir. Berrak çözelti, kapalı vakum altında 50°C ceket sıcaklığında (T_j) konsantre edilir. Elde edilen bulamaca (~92 L), 284 kg metanol ilave edilir ve kapalı vakum altında $T_j = 50^\circ\text{C}$ 'de konsantre edilir. Elde edilen koyu bulamaç (~150 L), 180 kg metanol ile seyreltilir ve 50°C'de 1 saat süreyle tutulur. Daha sonra bulamaç 40°C'ye soğutulur ve 142 kg MTBE ilave edilir. Bulamaç, 40°C'de en az 30 dakika süreyle tutulur ve 15°C'ye en az 50 dakika süreyle soğutulur. Daha sonra ürün filtre edilir ve MTBE ile yıkanır ve kurutularak 21.6 kg (%94 verim) 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin Form C elde edilir.

Yukarıdaki prosedür ile elde edilen 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form C'nin meglumin tuzunun bir X ışını toz kırınım deseni belirlendi (Şekil 5). XRPD'deki en anlamlı pikler, Tablo 3'te gösterilir.

Tablo 3: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin meglumin tuzu için en anlamlı XRPD pikleri listesi.

Açı	Yoğunluk %
2-Teta °	%
4.064	100
6.095	28
8.082	40.2
12.157	16.3
14.195	16.4
15.307	65.2

16.492	32.1
17.37	36.9
18.407	42.7
19.67	59.6
20.875	31.8
22.308	35.4
23.287	25
23.748	39.2
24.784	34.7
25.445	38.4
26.486	31.1
28.286	20.5
30.185	20.7
30.752	26.6
32.385	24
33.156	15.7
35.752	15.9

Ornek 3A: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form A'nın meglumin tuzunun Form C'den preparasyonu

- 5 100g 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin Form C, 2 Litrelik bir Argonaut reaktör içine konulur, 1.9 L MeOH içinde 9.2 g meglumin ihtiva eden bir çözelti reaktöre, bir hat filtresinden ilave edilir, sonra filtrat 1x 100 mL MeOH ile durulanır. Süspansiyon, 25°C'de mekanik olarak 16 saat süreyle karıştırılır, ~10 mL karışım 20°C'de filtre edilir,

kek 20°C’de 4 mL MeOH/TBME (1/1) ile durulanır ve sonra filtre keki, 50°C’de (kapalı vakum) 10 dakika süreyle kurutulur. Bulamaç, 20°C’ye soğutulur ve 30 dakika tutulur, katılar bir Buchner hunisinden (6.5" çapında) filtre edilir ve tampon filtre edilir (hızlı filtreleme),
 5 sonra reaktör ve filtre keki 1x700 mL MeOH/TBME (1/1, v/v) ile yıkanır. Kek 2 saat süreyle havada kurutulur, sonra katı kek, vakumlu fırın (65°C, 35 mbar) içinde 16 saat süreyle kurutularak 92.0 g tam beyaz olmayan katı 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin Form A,
 10 %92.0 verimle elde edilir.

Ornek 4: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form H’nin meglumin tuzunun preparasyonu

15 Yaklaşık 100 mg 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin Form A, 2 dakika süreyle tokmaklı bir havan içinde elle su ile granül haline getirildi, kurutuldu ve XRPD ve TG/DTA ile analiz edildi.

Yukarıdaki prosedür ile elde edilen 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit
 20 Form H’nin meglumin tuzunun bir X ışını toz kırınım deseni belirlendi (Şekil 4). XRPD’deki en anlamlı pikler, Tablo 4’te gösterilir.

25 Tablo 4: 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Form H’nin meglumin tuzu için en anlamlı XRPD pikleri listesi.

Açı	Yoğunluk %
2-Teta °	%
5.142	55.8
7.58	23.8
8.317	23.9
10.184	27.6
12.864	32.9
14.052	73
15.196	41.4
15.918	50.2
16.765	33.6
17.416	44.1
18.191	68.6
18.882	49.7
19.789	46.3
20.76	33.8
21.943	100
23.341	29.5
24.319	81
25.793	36.3
27.199	25.9
28.722	20.4

Ornek 5 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat sodyum tuzu

16.41g 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit metil ester, 50ml metanol, 500ml

tetrahidrofuran ve 136ml su, karıştırma çubuklu 1 litrelik şişeye ilave edildi. Karışım, buz banyosu içinde soğutuldu, sonra 7.44g sodyum hidroksid ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 10 dakika süreyle karıştırıldı, sonra buz banyosu çıkarıldı. Reaksiyon karışımı, 40 saat
 5 süreyle daha karıştırıldı ve sonra filtre edildi. Filtrat, 70torr altında 25°C su banyosu içinde bir süspansiyon halinde konsantre edildi. Süspansiyona 300ml su ilave edildi ve süspansiyon, 4 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Süspansiyon filtre edildi; filtre edilen kek, 200ml su ile yıkandı. Yıkanan kek, 60°C'de fırın içinde 4 saat süreyle,
 10 sonra 50°C'de hafta sonu boyunca kurutuldu. 15.63g (%93.6 verim) hafif sarımsı katı elde edildi.

Örnek 6 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazo-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat Hemi-kolin tuzu

15 6ml THF içinde 400mg 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat serbest asit karıştırılır ve 40°C'ye ısıtılarak koyu bir bulamaç oluşturulur. Metanol çözeltisi içinde 283mg %40% kolin ~40°C'ye ısıtılır. Bulamaç, kolin çözeltisi ile karıştırılarak sarı bir çözelti elde edilir. Çökme olduktan sonra
 20 bulamaç, bir gece süreyle 45° ila 50°C'de karıştırılır ve 4ml metil etil keton ve 4ml THF ilave edilir. Bulamaç filtre edilir ve katı, vakum altında 40°C'de bir gece süreyle kurutulur.

Örnek 7 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat Potasyum tuzu

25 6ml THF içinde 400mg 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat serbest asit karıştırılır ve 40°C'ye ısıtılarak koyu bir bulamaç oluşturulur. 105mg potasyum tert-

butoksid, 1ml etanol ve 2ml metanol içinde 40 - 50°C'de çözülür. Çökeltme olduktan sonra bulamaç, bir gece süreyle 45° ila 50°C'de karıştırılır ve 4ml metil etil keton ve 4ml THF ilave edilir. Bulamaç filtre edilir ve katı, vakum altında 40°C'de bir gece süreyle kurutulur.

5

Ornek 8 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil) asetatın farklı tuz formlarının ve serbest asidinin Fizikokimyasal Özellikleri (Stabilite ve Çözünürlük)

	Serbest asit	Sodyum	Meglumin Form A	Hemi-kolin	Potasyum
Tuz/baz oranı	-	1:1	1:1	0.5:1	1:1 + hidrat
Moleküler Kütle [g/mol]	427.51	449.5	622.73	495.9	465.61
Kristallilik (PXR)	Kristalli	Kristalli	Kristalli	Kristalli	Kristalli
Erime Noktası (DSC) [°C]	287.4	NA, çoklu termal olaylar	182.9	233	NA, hidrat (olası monohidrat)
Erime entalpisi (DSC) [J/g]	152	NA, çoklu termal olaylar	48	NA, erimedede dekompoze olur	NA, çoklu termal olaylar
Ağırlık kaybı (TGA) [%], 150°C'de	0.12	3.4	0.25	0.7	5.7
Higroskopiklik [%]					
%0-40 r.h.	0.136	13.1	0.162	1.44	4.52

%0-95 r.h.	0.251	16.2	0.588	15.95	21.77
Kristallilikte deęişim (PXRD)	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Çözünürlük [mg/ml] (pH nihai)					
pH 1 (0.1N HCl)	<0.0005 (1.59)	<0.0005 (1.03)	0.15 (2.79)	0.14 (1.06)	0.05 (3.89)
pH 4.8 (50mM Asetat)	<0.0005 (4.76)	<0.0005 (5.08)	<0.0005 (4.88)	0.015 (4.76)	<0.0005 (4.90)
pH 6.5 (50mM Fosfat)	<0.0005 (6.87)	0.0006 (8.5)	0.04 (7.27)	0.03 (7.15)	<0.0005 (7.29)
SGF pH 2.0	<0.0005 (2.38)	0.062* (9.13)	<0.0005 (2.37)	0.095 (1.05)	0.003 (3.73)
FaSSIF V2	0.02 (6.34)	0.007 (7.47)	0.01 (6.86)	0.34 (7.45)	0.095 (8.32)
FeSSIF V2	0.06 (5.53)	0.003 (5.66)	0.001 (6.26)	n.d. (filtreleme de problem)	n.d. (filtreleme de problem)
Su	0.01 (7.63)	0.023 (9.3)	0.07 (10.4)	0.185 (9.77)	1.05 (10.3)
İntrinsik Çözülme Hızı [mg dak ⁻¹ cm ⁻²]					
pH 4.5 (50mM Asetat)	0.013	n.d.	BLQ	BLQ	n.d. (tuz genleşt i ve çöktü; spesifik birim alanı açıkta tutamadı)
pH 6.8 (50mM Fosfat)	BLQ	n.d.	BLQ	n.d. (tuz genleşt i ve çöktü;	n.d. (tuz genleşt i ve çöktü; spesifik birim alanı açıkta

				spesifik birim alanı açıkta tutamadı)	tutamadı)
--	--	--	--	--	-----------

Tablo 5 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat megluminin kristal formlarının özellikleri.

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit için tüm stabilite verileri, çözünürlük verileri, fiziksel özellikler ve üretim parametreleri. Meglumin tuzu, Form A, üzerinde çalışılan diğer tuz formlarına kıyasla istenilen düşük higroskopikliği, ortam ve stres koşullarında iyi stabilitesi ve morfik özellikleri nedeniyle tercih edilen fiziksel formdur.

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin, Form A, serbest asit formuna denk stabiliteye sahiptir, ancak sulu çözünürlüğü serbest asit formundan gelişmiştir.

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetat meglumin Form A, Örnek 9'da detaylı olarak verilen her iki klinik öncesi toks türünde (sıçan ve köpek) yüksek maruz kalma çarpanı (~150x verimli maruz kalma) sağlayabilir.

Örnek 9 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminin ileri biyo-farmasötik performansını gösteren anahtar in vivo veriler

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminin, 30mg/kg'lik bir çözelti dozundan (%10 HPβCD'de saflaştırılmış su veya PBS içinde 2-

((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit sodyum materyalinden) köpeklerde mutlak oral biyo-yararlanımı, %1.5'tir. Benzer bir dozda katı dispersiyon formülasyonu, yaklaşık 4 kat daha yüksek maruz kalma
5 %5.4'lük bir oral biyo-yararlanım gösterdi. Katı dispersiyon ile 100 ve 300mg/kg'ye doz arttırımı sonrasında maruz kalma, hemen hemen lineer şekilde arttı ve oral biyo-yararlanım düşük kalmaya devam etti (%2-3).

100mg/kg'de bir meglumin tuzu süspansiyonu ile plazma maruz
10 kalmasında katı dispersiyona kıyasla yaklaşık %33'lük bir azalma gözlemlendi. Bununla birlikte sıçanlara benzer şekilde köpeklerde 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit için etkin AUC, çok düşüktür (0.3mpk'de 132nM.saat) ve bu nedenle meglumin tuzu süspansiyonu
15 hali hazırda etkin AUC'nin üzerinde ~150x daha yüksek maruz kalma sağlar ve bu nedenle GLP toksikoloji çalışmaları için uygun bir yaklaşım olarak kabul edildi. Katı dispersiyon formülasyonu, bir 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin Form A süspansiyonu bazlı
20 formülasyon kullanılarak önlenebilecek birçok teknik zorluğa sahiptir. 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit meglumin ve 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit sodyum tuzu süspansiyonlarının direkt in vivo karşılaştırması, sıçan
25 ve farede yapıldı. Farede 30mg/kg'de meglumin süspansiyonu, %17.3 biyo-yararlanıma sahipken buna karşılık sodyum süspansiyonu sadece %9.6 idi. Benzer şekilde 30 ve 100mg/kg'de sodyum süspansiyonu, sıçanlarda dozla lineer olmayıp sırasıyla %7.6 ve %4.6 biyo-

yararlanım gösterir. Meglumın tuzu, 30 ve 100mg/kg'de dozla lineerdir (%3.1 ve %3.8 biyo-yararlanım) ve sadece 300mpk'de lineer olmayan hale gelir (%1.9 biyo-yararlanım). Bu klinik öncesi verilerden 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
5 il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminin daha iyi performanslı bir tuz olduğu teyit edildi.

2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminli standart bir kapsül formülasyonu, aşağıdaki gözlemlere dayanarak insanda öngörülen
10 etkin doz aralığını (11-120mg) desteklemek için tavsiye edilen CSF stratejisidir:

- 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
il)fenil)sikloheksil)asetik asidin klinik öncesi türlerde düşük etkin
dozu (0.1-0.3mg/kg)
- 15 - 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminin bir süspansiyon formülasyonundan klinik öncesi türlerde (sıçan ve köpek) yüksek maruz kalma çarpanları
- 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
20 il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminin sulu kinetik çözünürlüğü, polimerler ve/veya surfektanlar ile basit fiziksel harmanlardan daha da geliştirilebilir (20-60 kat)
- 2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-
il)fenil)sikloheksil)asetik asit megluminden maruz kalma ve doz
25 lineerliğinde sodyum tuzuna göre gelişme

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2007126957 A [0004]
- WO 03043985 A [0067]
- WO 2004103995 A [0067]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **CASES et al.** Proc. Natl. Acad. Sci., 1998, vol. 95,13018-13023 [0003]
- **CASES et al.** J. Biol. Chem., 2001, vol. 276, 38870-38876 [0003]
- **SMITH et al.** Nature Genetics, 2000, vol. 25, 87-90 [0003]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1995 [0046]
- Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association [0054]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. Science and Practice [0054]

15

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1

A=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form A'nın Meglumin Tuzunun XRPD'si.

B = Lin (sayı)

C = 2-Teta ölçęđi

ŞEKİL 2

10 D=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin Polimorf Form A'nın Meglumin Tuzunun DSC Termogramı.

E = Isı Akışı (W/g)

F = Sıcaklık (°C)

15

ŞEKİL 3

G=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form B'nin Meglumin Tuzunun XRPD'si.

20

ŞEKİL 4

H=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin Polimorf Form B'nin Meglumin Tuzunun TG/DTA Termografiği.

25

ŞEKİL 5

I=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form C'nin Meglumin Tuzunun XRPD'si.

5

ŞEKİL 6

J=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin Polimorf Form C'nin Meglumin Tuzunun DSC Termogramı.

10

ŞEKİL 7

K=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asidin Polimorf Form C'nin Meglumin Tuzunun TG/DTA Termografiği.

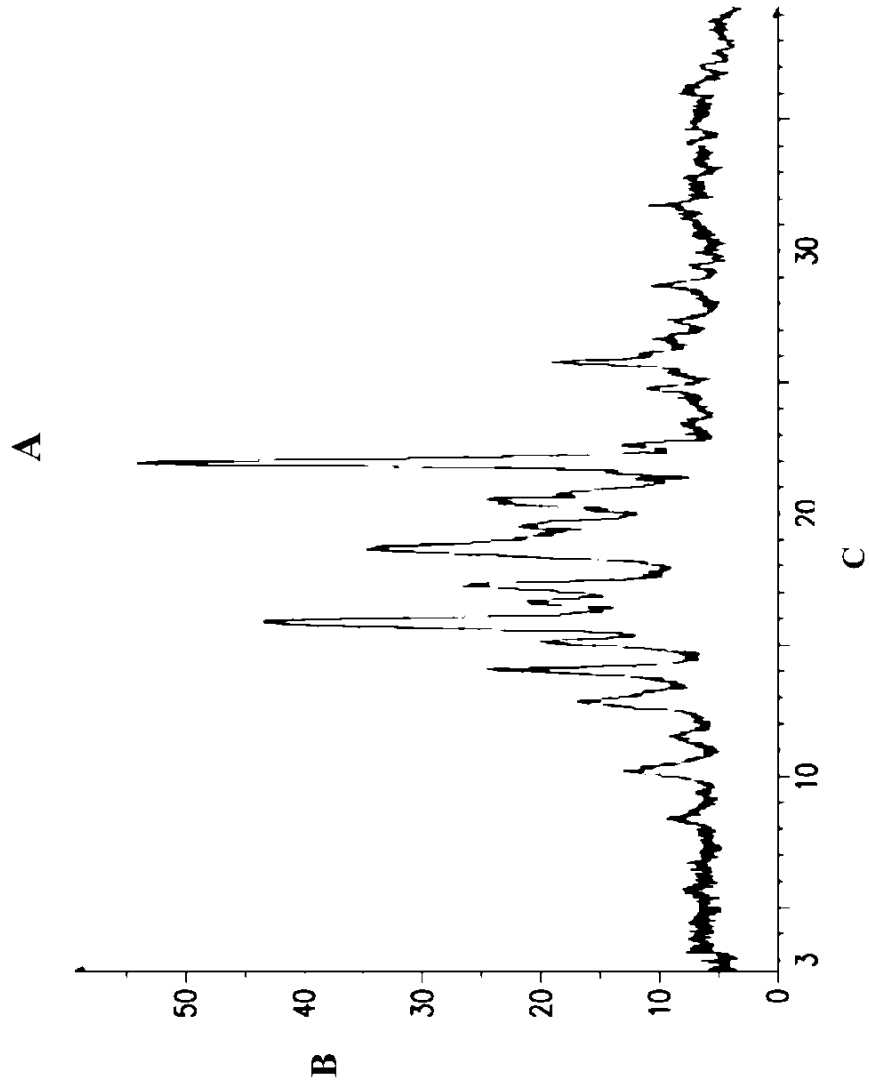
15

ŞEKİL 8

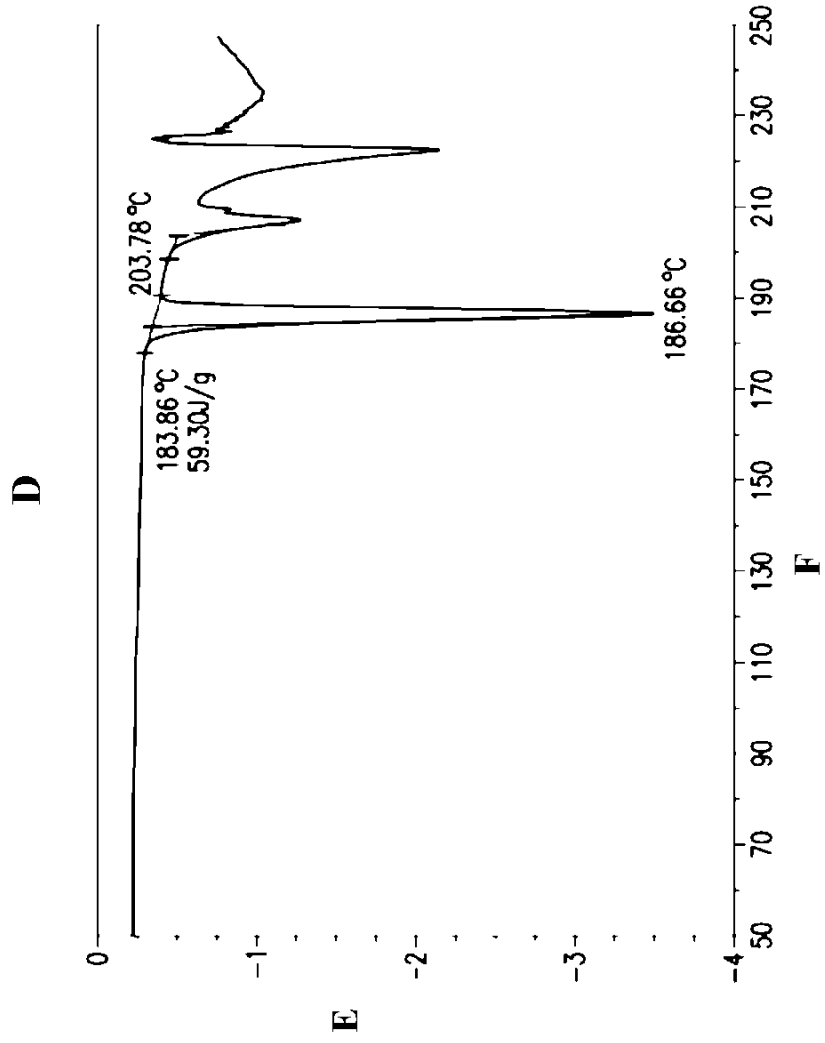
L=2-((1R,4R)-4-(4-(5-(benzo[d]oksazol-2-ilamino)piridin-2-il)fenil)sikloheksil)asetik asit Polimorf Form H'nin Meglumin Tuzunun XRPD'si.

20

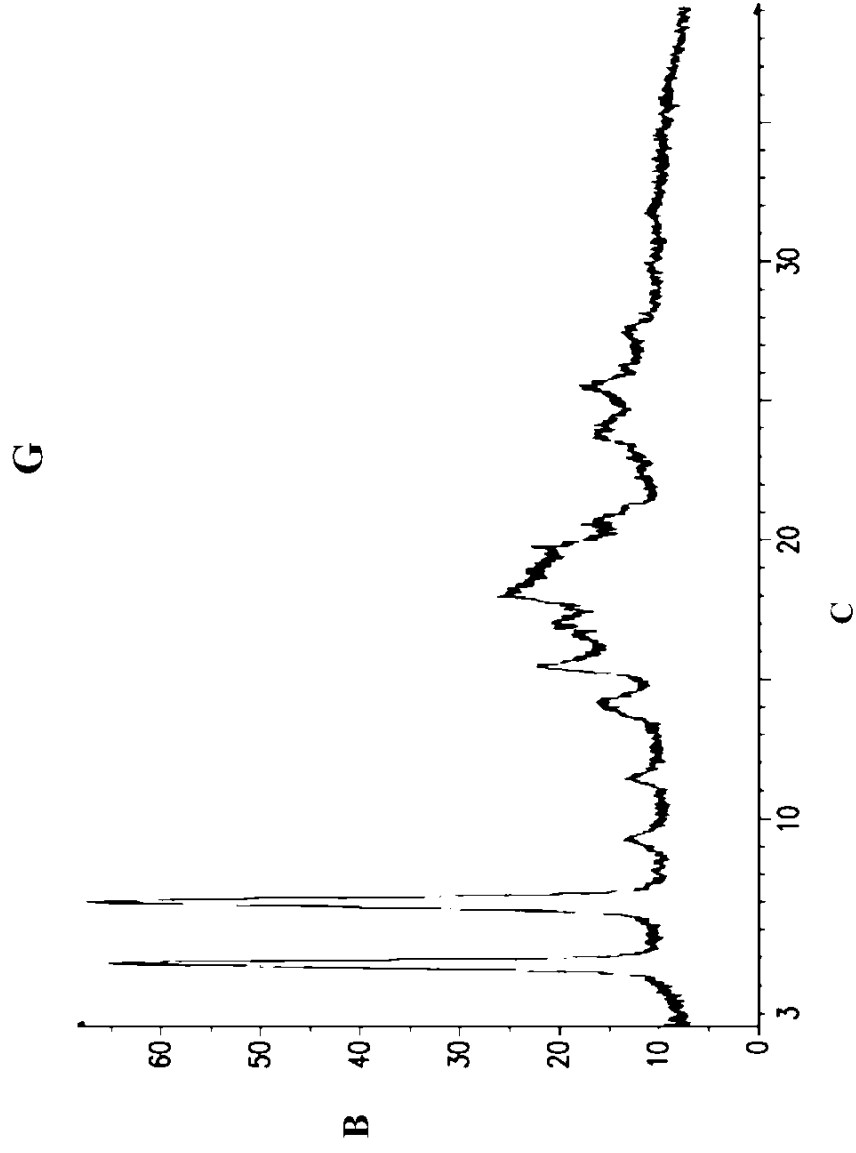
25



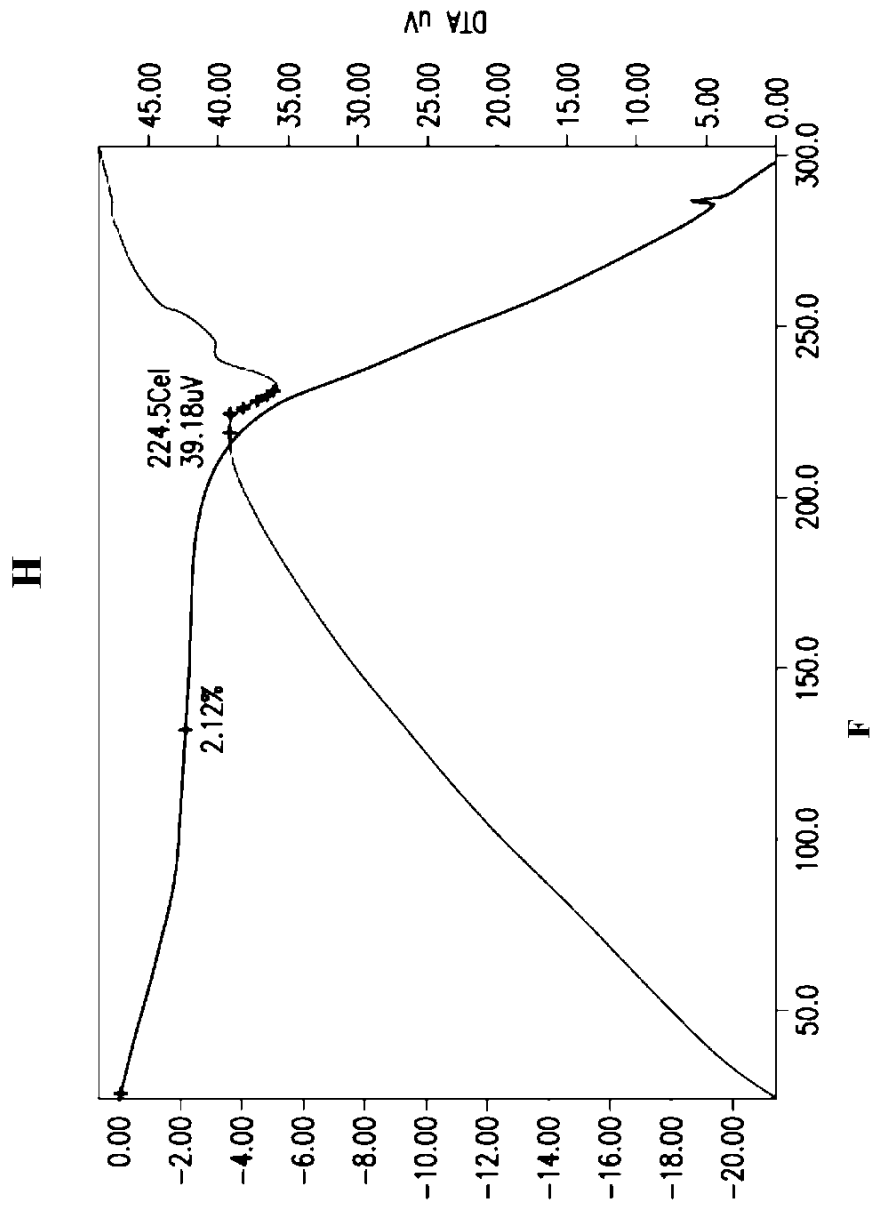
ŞEKİL 1



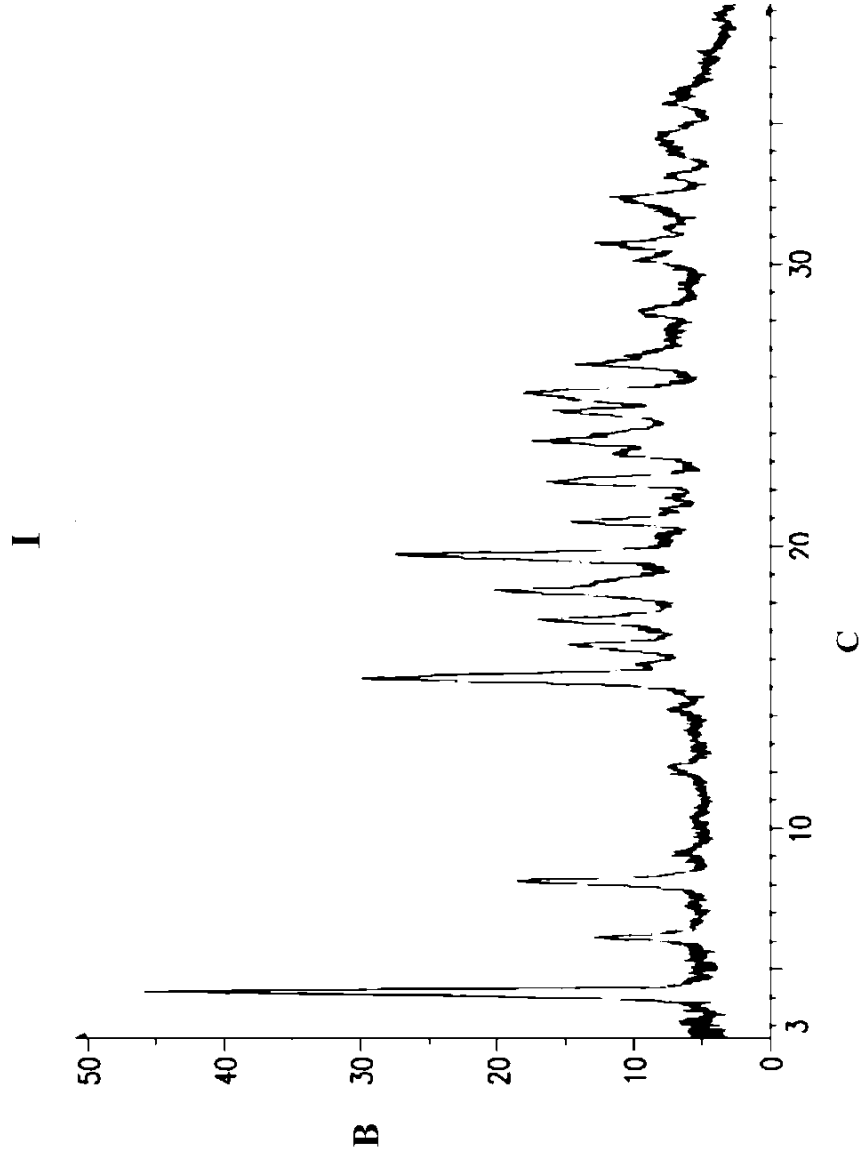
ŞEKİL 2



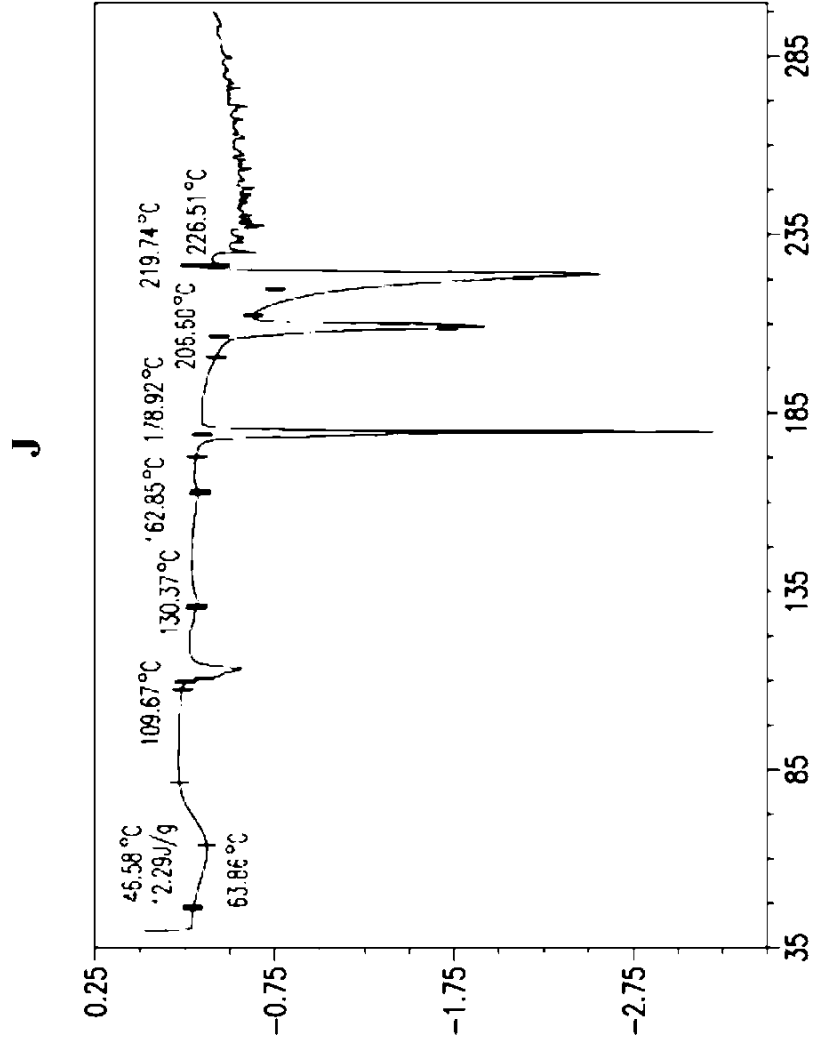
ŞEKİL 3



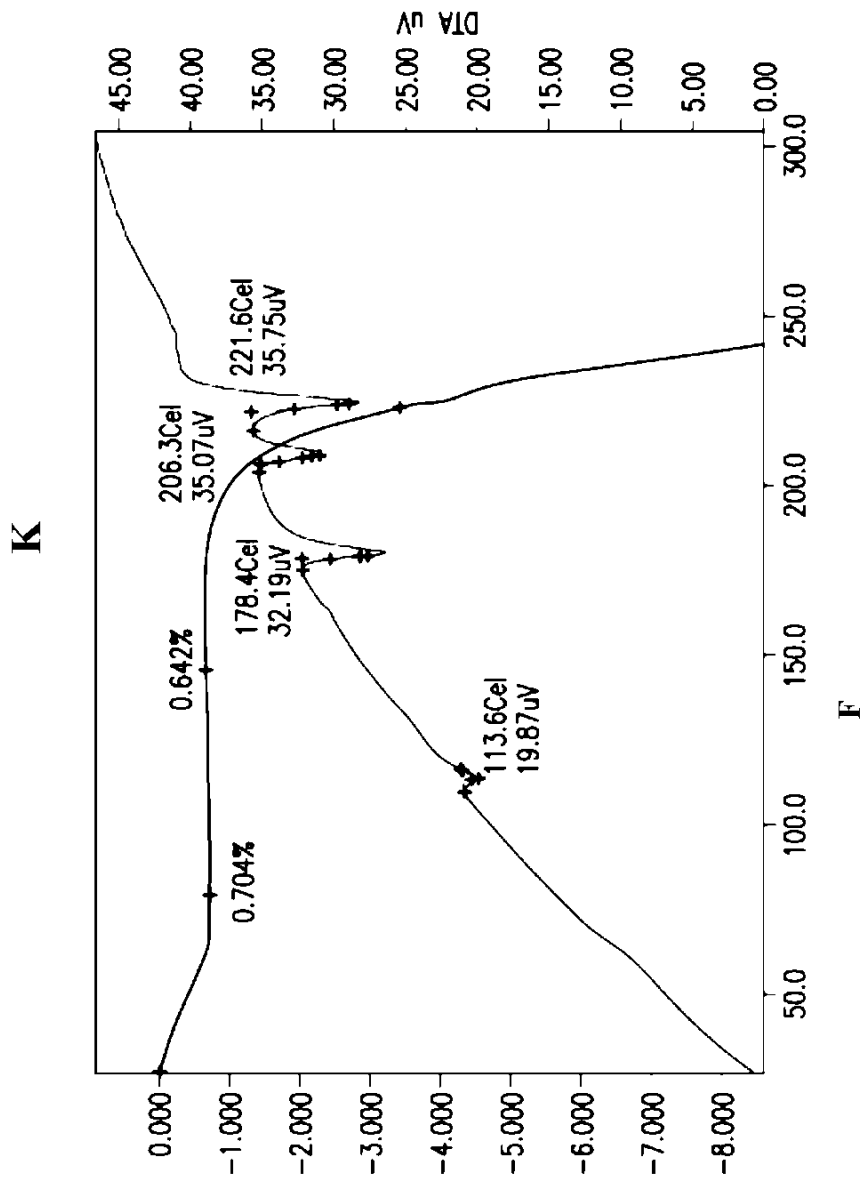
ŞEKİL 4



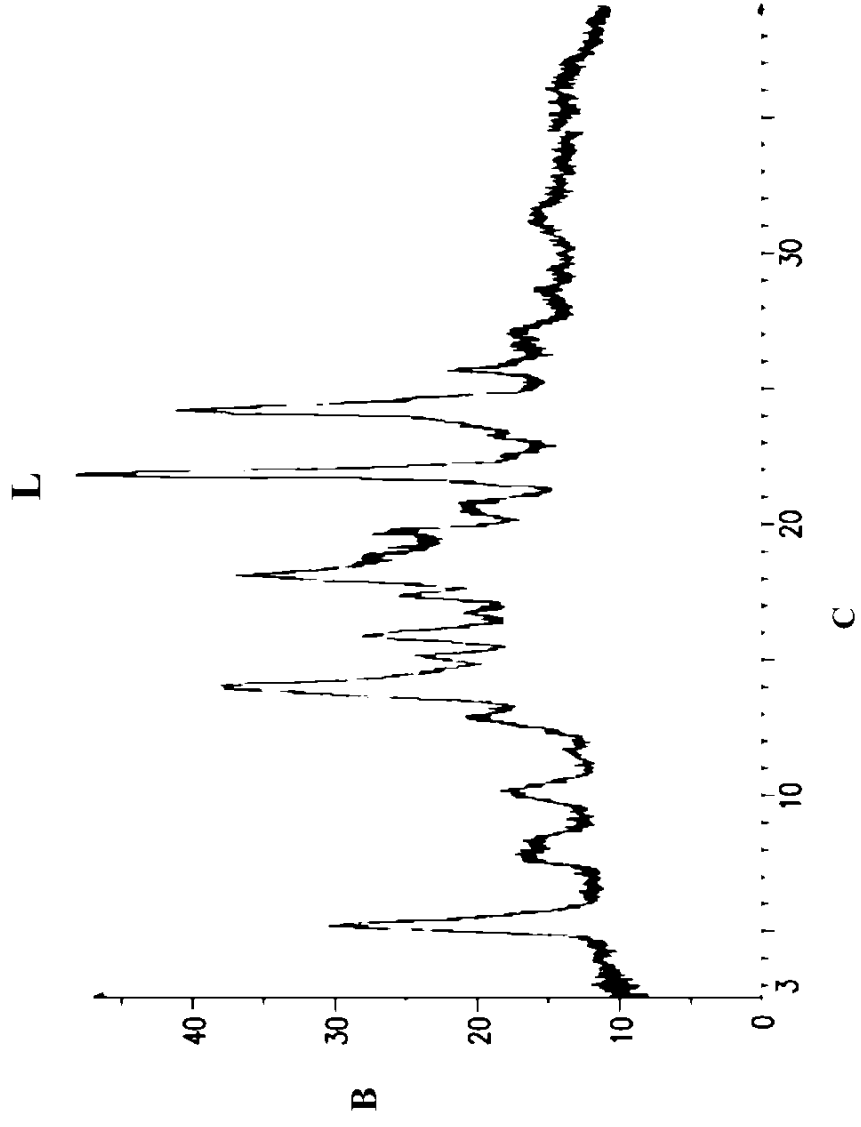
ŞEKİL 5



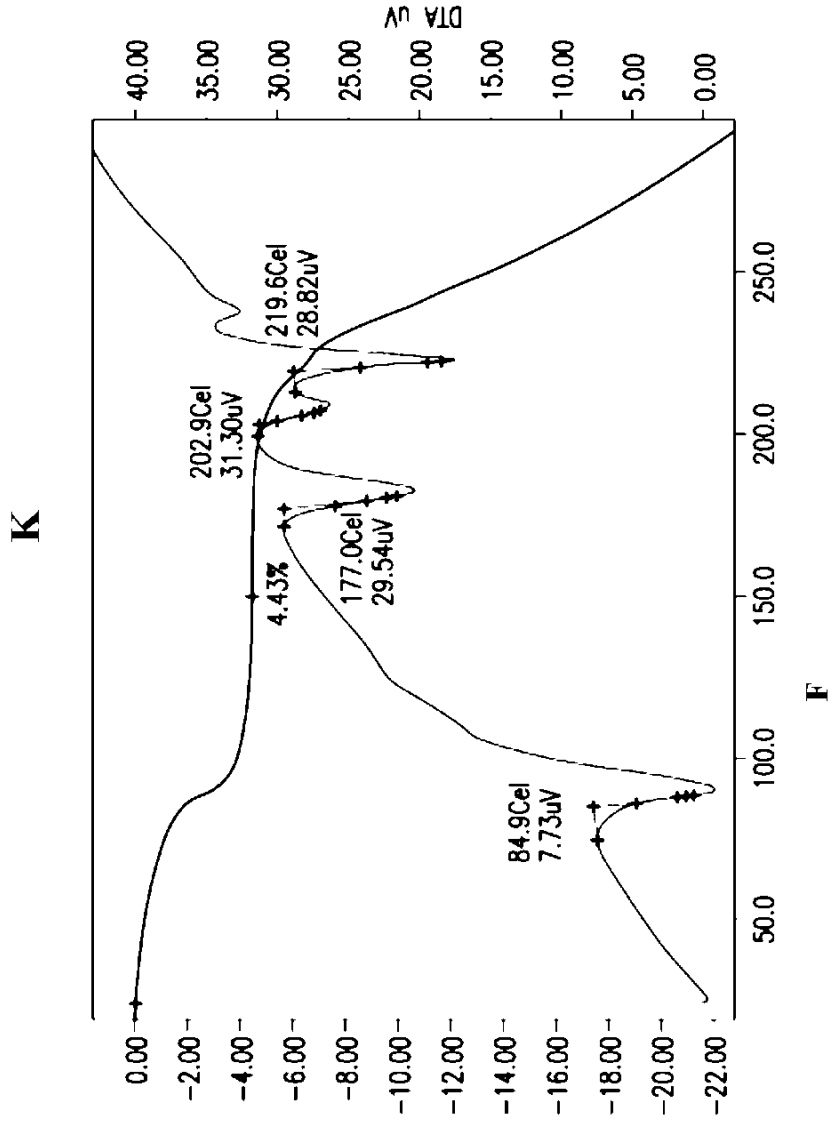
ŞEKİL 6



ŞEKİL 7



ŞEKİL 8



ŞEKİL 9