

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 916**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2010** **E 10705178 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2398792**

54 Título: **Sal de tipo tosilato de un derivado de 5-pirazolil-2-piridona, útil en el tratamiento de la epoc**

30 Prioridad:

20.02.2009 US 154099 P

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

20.06.2014

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

ALCARAZ, MARIE-LYNE;
BRIGGNER, LARS-ERIK;
KLINGSTEDT, PER, TOMAS;
LÖNN, HANS, ROLAND;
NICKLASSON, HELENA;
NIXON, ROBERT, ANTHONY;
WATTS, ANDREW, JAMES y
ZUBAN, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 469 916 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de tipo tosilato de un derivado de 5-pirazolil-2-piridona, útil en el tratamiento de la epoc.

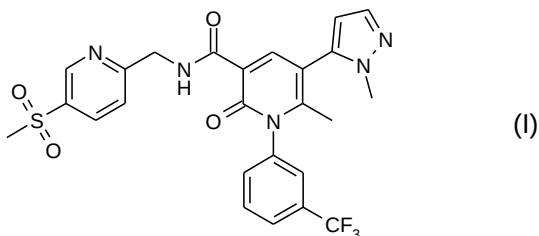
Campo de la invención

- 5 La presente invención describe una sal novedosa de la 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, una forma cristalina novedosa de dicha sal, procesos para preparar dicha sal y dicha forma, composiciones farmacéuticas que comprenden dicha sal y dicha forma, y la sal y la forma para su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

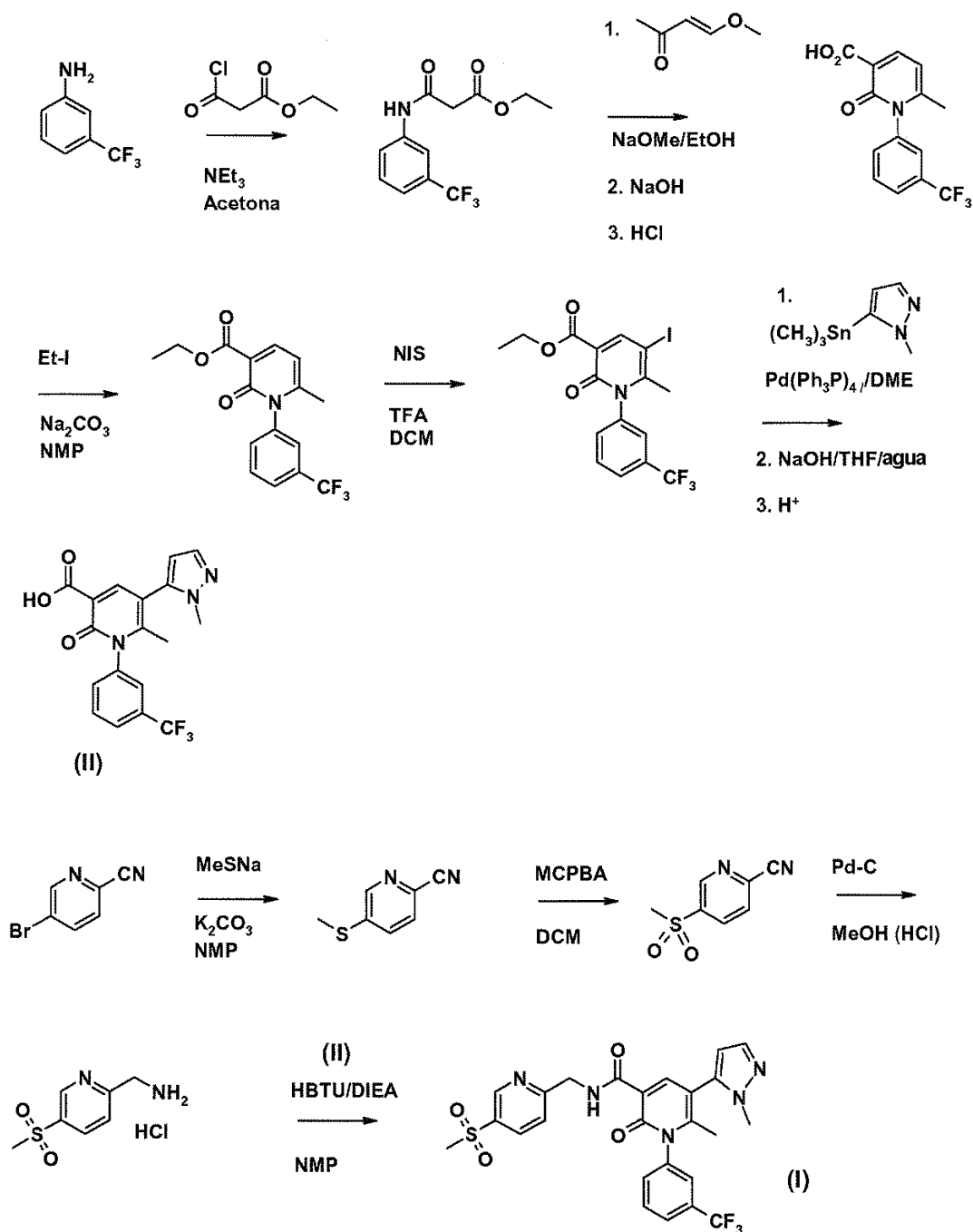
El documento WO 2005/026123 muestra una clase de inhibidores de elastasa neutrófila que son útiles en terapia.

- 10 El documento WO 2005/026123 describe además un compuesto específico que actúa como inhibidor de elastasa neutrófila, identificado en dicho documento como 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 94, página 85). Este compuesto se denomina en la presente compuesto (I).



- 15 El documento WO 2005/026123 describe además un proceso para preparar el compuesto (I).

De este modo, en una realización de WO 2005/026123, se prepara el compuesto (I) mediante la ruta mostrada en el Esquema 1:



Esquema 1

El compuesto obtenido (I) se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para obtener la base libre como un sólido blanco. En el documento WO 2005/026123 no se describe ninguna sal específica ni ninguna forma cristalina del compuesto (I).

El Compuesto (I) es un inhibidor potente de elastasa neutrófila y, como tal, es útil en terapia.

Sin embargo, el compuesto (I) en forma de base libre es muy poco soluble y las predicciones indican que el compuesto (administrado en forma de base libre) presentaría una absorción limitada por la solubilidad en dosis elevadas (por ejemplo, dosis mayores de aproximadamente 10-20 mg).

Para poder preparar formulaciones farmacéuticas que contengan el compuesto (I) como principio activo para administración humana, es necesario producir el compuesto (I) en una forma estable y más soluble, tal como una forma cristalina estable, con unas propiedades físicas de estado sólido acordes que permitan el procesado farmacéutico.

Por lo tanto, es necesario encontrar método(s) que permitan que el compuesto farmacológicamente activo muy poco soluble (I) se absorba en un grado suficiente dentro de una franja temporal tras la administración oral tal que la concentración del compuesto activo (I) en el (los) fluido(s) biológico(s) sea suficiente para conseguir el efecto farmacológico deseado durante un periodo de tiempo.

- 5 La presente invención proporciona una sal novedosa del compuesto (I) y una forma cristalina estable de dicha sal con propiedades físicas ventajosas y acordes. Además, como una característica independiente adicional, la presente invención también proporciona una formulación que hace posible que el compuesto farmacológicamente activo (I) se absorba en el grado deseado.

Breve descripción de las figuras

- 10 La Figura 1 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la Forma A del tosilato del compuesto (I). El eje x muestra el valor 2- θ y el eje y la intensidad.

La Figura 2 es una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) (línea continua) y una curva de análisis térmico gravimétrico (ATG) (línea discontinua) de la Forma A del tosilato del compuesto (I). El eje x muestra la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje y el flujo de calor (vatios/g) (CDB) y el % en peso de la muestra (ATG).

- 15 La Figura 3 muestra el perfil de disolución de los comprimidos preparados en el Ejemplo 14; una composición de comprimidos que contiene la Forma A del tosilato del compuesto (I) y celulosa microcristalina (puntos de datos representados por cuadrados); y una composición de comprimidos que contiene la Forma A del tosilato del compuesto (I) e Isomalt (puntos de datos representados por rombos). La disolución se evaluó en un pH de 6.8, según se describe en el Ejemplo 14. El eje x muestra el tiempo (horas), el eje y muestra el % de compuesto (I) disuelto (como el % de contenido declarado (% de CD)).

La Figura 4 muestra la concentración en sangre (nM) en un perro tras la administración de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (equivalente a 1.0 mg/kg de compuesto (I) en forma de base libre) en una cápsula de gelatina y la base libre del compuesto (I) (0.8 mg/kg) administrada en una suspensión acuosa. El eje x muestra el tiempo (horas), el eje y muestra la concentración en sangre (nM) en el perro.

- 25 La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de un comprimido recubierto con una película que contiene la Forma A del tosilato del compuesto (I) (equivalente a 30 mg de compuesto (I) en forma de base libre) descrito en el Ejemplo 10 (puntos de datos representados por cuadrados) y de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (equivalente a 30 mg de compuesto (I) en forma de base libre) en una cápsula (puntos de datos representados por rombos). La disolución se evaluó en 900 mL de HCl 0.1 M (pH 1), según se describe en el Ejemplo 10. El eje x muestra el tiempo (minutos), el eje y muestra el % de compuesto (I) disuelto.

- 30 La Figura 6 muestra el perfil de disolución de las composiciones de comprimidos A y B (principio activo equivalente a 30 mg de compuesto (I) en forma de base), de acuerdo con la Tabla 7 (Ejemplo 13). La formulación de comprimidos A, que contiene el 5% de fosfato de calcio dibásico, está representada por puntos de datos cuadrados y la formulación de comprimidos B, con un 0% de fosfato de calcio dibásico, está representada por puntos de datos en forma de rombo. La disolución se evaluó en 900 mL de HCl 0.1 M (pH 1), según se describe en el Ejemplo 13. El eje x muestra el tiempo (minutos), el eje y muestra el % de compuesto (I) disuelto (como el % de contenido declarado (% de CD)).

La Figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de la Forma B del tosilato del compuesto (I). El eje x muestra el valor 2- θ y el eje y la intensidad.

- 40 La Figura 8 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I). El eje x muestra el valor 2- θ y el eje y la intensidad.

Descripción de la invención

- 45 Sorprendentemente, se ha descubierto que la sal de tipo tosilato (4-metilbencenosulfonato) de la 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (en lo sucesivo, tosilato del compuesto (I)) posee unas propiedades físicas de estado sólido muy mejoradas en comparación con las del compuesto inicial (I) en forma de base libre.

- Se llevó a cabo un experimento riguroso de selección de sales con el compuesto (I). Con este experimento, se descubrió que el tosilato del compuesto (I) presenta unas propiedades de estado sólido adecuadas que permiten su procesamiento para obtener comprimidos. Además, el tosilato del compuesto (I) también tiene otras propiedades ventajosas, que incluyen una solubilidad transitoria elevada y una velocidad rápida de disolución intrínseca.

Se han preparado y evaluado varias sales del compuesto (I) con ácidos orgánicos e inorgánicos fuertes, según se describe a continuación.

Tabla 1

Sal del compuesto (I)	Forma sólida	Solubilidad (mg/mL)
Tosilato	Cristalina	1.2
<i>p</i> -Xileno-2-sulfonato	Cristalina	1.3
Cloruro	Amorfa	0.047
Mesilato	Cristalina	0.43
Esilato	Cristalina	0.096
1,5-Naftalenodisulfonato	Amorfa	No se evaluó
Sulfato	Amorfa	No se evaluó
Compuesto (I) en forma de base libre	Cristalina	0.040

El “*p*-xileno-2-sulfonato” de la Tabla 1 es la sal de tipo 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I).

La solubilidad (mg/mL) mostrada en la Tabla 1 se evaluó después de 1 hora en 900 mL de HCl 0.1 M a 75 rpm y 37 °C utilizando un sistema Multidose G3 de Zymark. El análisis se llevó a cabo con un espectrofotómetro de UV utilizando una longitud de onda de detección de 337 nm.

La elevada solubilidad transitoria y la rápida disolución del tosilato del compuesto (I) sugieren que cabría esperar una biodisponibilidad mejorada en dosis en las que el compuesto (I) en forma de base libre sufriría una absorción limitada por la solubilidad. Se demostró que el tosilato del compuesto (I) tenía una biodisponibilidad mayor en el perro, donde la biodisponibilidad de la Forma A del tosilato del compuesto (I) administrada en una cápsula fue aproximadamente 3 veces mayor que la observada para el correspondiente compuesto (I) en forma de base libre formulado como una suspensión cristalina (remítase al Ejemplo de biodisponibilidad y la Figura 4).

Por lo tanto, cabría esperar que el tosilato del compuesto (I) mejorara la solubilidad acuosa del compuesto (I) durante un periodo de tiempo suficiente para permitir una absorción mejorada en el hombre. Sin ceñirse a ninguna teoría, la solubilidad mejorada del tosilato del compuesto (I) podría provenir de una combinación de la mayor solubilidad inherente del tosilato del compuesto (I) y una elevada solubilidad continuada cuando el compuesto (I) precipita a partir de la solución como un material amorfo, en medio acuoso. Por lo tanto, la solubilidad mejorada observada podría reflejar tanto la solubilidad del material amorfo como la solubilidad del tosilato del compuesto (I), los cuales estarán presentes *in vivo* en proporciones variables tras la administración oral del tosilato del compuesto (I) como resultado del equilibrio cinético entre la disolución y la precipitación del compuesto (I). La Tabla 2 muestra la solubilidad del tosilato del compuesto (I) en varios medios de disolución en función del tiempo. En la Tabla 2, las columnas denominadas “Modificación” se refieren a la forma del sólido presente en el medio de disolución en el tiempo relevante indicado. Los datos de la Tabla 2 indican que la solubilidad permanece elevada durante al menos 3 horas, particularmente para valores de pH bajos, que son representativos del pH en el estómago. El periodo de tiempo de 3 horas representa un espacio de tiempo relevante para la absorción a partir del aparato digestivo en humanos, aunque en un periodo de tiempo más largo el material acaba cristalizando tras disociarse en el compuesto (I) inicial cristalino en forma de base libre y esto explica la solubilidad mucho menor observada después de 24 horas.

Tabla 2

Disolvente	Solubilidad 1 h (μM)	Modificación	Solubilidad 3 h (μM)	Modificación	Solubilidad 24 h (μM)	Modificación
HCl 0.1 M pH 1.0	1531 ± 129	Poca sal, mayoritariamente (I) amorfo	1098 ± 145	Trazas de sal, mayoritariamente (I) amorfo	58.4 ± 1.2	(I) amorfo y (I) inicial cristalino
Tampón de fosfato 0.2 M pH 3.0	493 ± 97	(I) amorfo	492 ± 115	Trazas de (I) inicial cristalino	11.8 ± 0.9	(I) inicial cristalino
Tampón de fosfato 0.2 M	490 ± 42	(I) amorfo	460 ± 54	(I) amorfo	12.2 ± 0.6	(I) inicial cristalino

Disolvente	Solubilidad 1 h (μM)	Modificación	Solubilidad 3 h (μM)	Modificación	Solubilidad 24 h (μM)	Modificación
pH 5.0						
Tampón de fosfato 0.2 M pH 6.5	416 ± 48	(I) amorfo	363 ± 86	(I) amorfo	10.1 ± 0.8	(I) inicial cristalino
Tampón de fosfato 0.2 M pH 8	412 ± 29	(I) amorfo	240 ± 35	(I) amorfo	8.4 ± 0.7	(I) inicial cristalino

Otros aspectos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que contienen el tosilato del compuesto (I) y a usos de la sal. Estos aspectos de la invención se describen con más detalle en lo sucesivo.

5 Se puede obtener el 4-metilbencenosulfonato de 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida como un sólido cristalino anhidro estable con excelentes propiedades de estado sólido.

En una realización, la invención proporciona una forma cristalina, que es el 4-metilbencenosulfonato de 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida denominado "Forma A del tosilato del compuesto (I)".

10 La Forma A del tosilato del compuesto (I) proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1. En la Tabla 3 se muestran los picos más destacados de la Forma A del tosilato del compuesto (I), registrados utilizando una radiación de CuK_α.

Tabla 3

Ángulo	Ángulo
2-Theta° (2θ)	2-Theta° (2θ)
5.1	16.8
7.3	17.0
8.4	17.8
8.9	20.6
12.6	21.9
12.9	

15 En una realización, se proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un pico específico en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 17.0 ó 17.8°.

En otra realización, se proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con picos específicos en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 17.0 y 17.8°.

20 En otra realización, se proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un pico específico en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 12.9, 16.8, 17.0, 17.8 o 21.9°.

En otra realización, se proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un pico específico en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 12.9, 16.8, 17.0, 17.8 ó 21.9°.

25 En otra realización, la invención proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

En otra realización, la invención proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I), que se caracteriza por presentar una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 2.

5 Preferentemente, las Formas cristalinas del tosilato del compuesto (I) de acuerdo con la invención son sustancialmente puras, lo que significa que la Forma cristalina del compuesto de fórmula (I) incluye menos del 10%, preferentemente menos del 5%, más preferentemente menos del 3%, aun más preferentemente menos del 1% en peso de impurezas, incluidas otras Formas cristalinas del compuesto.

10 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una Forma A del tosilato del compuesto (I) sustancialmente pura, que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α que comprende picos específicos en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 17.0 y 17.8°.

En otra realización, la invención proporciona una Forma A del tosilato del compuesto (I) sustancialmente pura, que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α que comprende picos específicos en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 12.9, 16.8, 17.0, 17.8 y 21.9°.

15 En otra realización, la invención proporciona una Forma A del tosilato del compuesto (I) sustancialmente pura, que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

La Forma A del tosilato del compuesto (I) se obtiene como un polvo cristalino blanquecino que comprende cristales que normalmente muestran una morfología de tipo aguja. El material presenta un elevado grado de cristalinidad, según se determina mediante las medidas de difracción de rayos X en polvo.

20 La estructura cristalina de la Forma A del tosilato del compuesto (I) se determinó mediante difracción de rayos X de un cristal único. En el cristal, las moléculas están empaquetadas en un grupo espacial monoclinico ($P2_1/n$). Hay 4 moléculas en la celda unidad asimétrica ($a = 5.10 \text{ \AA}$, $b = 30.01 \text{ \AA}$, $c = 21.05 \text{ \AA}$). El empaquetamiento compacto, que provoca una ausencia de espacio interno, se manifiesta en una densidad relativamente elevada de 1.48 g/mL.

25 El patrón de difracción de rayos X en polvo simulado para la Forma A del tosilato del compuesto (I), calculado utilizando los datos de difracción de rayos X del cristal único, concuerda bien con el patrón determinado experimentalmente mostrado en la Figura 1. Las posiciones de los picos de difracción se ajustan muy bien y las diferencias en las intensidades relativas de los picos se pueden atribuir a efectos de orientación preferida.

30 Cuando se calienta, la Forma A se empieza a fundir/degradar a aproximadamente 237 °C. No se observó una pérdida significativa de peso hasta 200 °C, pero se empezó a observar una pérdida de peso significativa cerca del punto de fusión, debido a la degradación (Figura 2). Por lo tanto, la Forma A es térmicamente estable en las temperaturas farmacéuticamente relevantes.

35 Las medidas de sorción de humedad utilizando sorción gravimétrica de vapor (SGV) mostraron que la Forma A del tosilato del compuesto (I) presenta una recaptación de la humedad muy baja, de aproximadamente un 0.2% a una humedad relativa (HR) de un 80%. Como tal, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se encuentra justo en el límite entre ligeramente higroscópica y no higroscópica, de acuerdo con los criterios definidos en la Farmacopea Europea.

La Forma A del tosilato del compuesto (I) tiene unas propiedades de estado sólido excelentes y muy ventajosas. Es cristalina, no higroscópica a ligeramente higroscópica y térmicamente estable a 200 °C, por lo que no sufre pérdidas de disolvente ni ningún otro evento térmico antes de fundirse (remítase a las curvas de CDB y ATG, Figura 2).

40 Se estudió la estabilidad del estado sólido de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en cuatro series de condiciones: a 25 °C/desecada; a 25 °C/60% de humedad relativa (HR); 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR. Se examinaron las muestras (LC y DRXP) después de 4, 8 y 12 semanas y se evaluó la estabilidad física y química. Excepto por cierta degradación química potencial en las condiciones extremas de 60 °C/75% de HR, no se observaron cambios físicos ni químicos significativos en ningunas condiciones ni en ningún momento evaluado. Se concluyó que la Forma A del tosilato del compuesto (I) posee una estabilidad física y química excelente y ventajosa en estado sólido en las condiciones de almacenamiento farmacéuticamente relevantes.

La estequiometría de la Forma A del tosilato del compuesto (I) es de 1:1 del compuesto (I) con relación al tosilato. La estequiometría de la sal se puede determinar utilizando métodos conocidos, por ejemplo, ^1H RMN.

50 Los inventores también han descubierto otra forma cristalina del tosilato del compuesto (I), en lo sucesivo Forma B del tosilato del compuesto (I). La Forma B del tosilato del compuesto (I) proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 7. La forma B del tosilato del compuesto (I) se puede preparar como se describe en los Ejemplos.

También se ha descubierto que el 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I) es cristalino y presenta unas propiedades de disolución ventajosas en comparación con el compuesto (I) en forma de base libre. El 2,5-

dimetilbencenosulfonato del compuesto (I) es una sal formada entre el compuesto (I) y el ácido 2,5-dimetilbencenosulfónico (ácido p-xileno-2-sulfónico).

Por lo tanto, como otro aspecto de la presente invención, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato de 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (en lo sucesivo, Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I)).

La Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I) es cristalina y proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 8.

En una realización, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un pico específico en $2\theta =$ aproximadamente 9.7, 22.8 ó 24.2°.

En otra realización, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un pico específico en $2\theta =$ aproximadamente 4.8, 9.7, 15.1, 15.3, 19.1, 19.4, 19.9, 22.8 o 24.2°.

En otra realización, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con picos específicos en $2\theta =$ aproximadamente 9.7, 22.8 y 24.2°.

En una realización, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con picos específicos en $2\theta =$ aproximadamente 4.8, 9.7, 15.1, 15.3, 19.1, 19.4, 19.9, 22.8 y 24.2°.

En otra realización, se proporciona la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), que se caracteriza por presentar un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 8.

La forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I) se puede preparar mediante cristalización en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos de la presente.

Cuando se hace referencia al hecho de que las sales del compuesto (I) son cristalinas, tales como la Forma A del tosilato del compuesto (I) y la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), el grado de cristalinidad determinado mediante los datos de difracción de rayos X en polvo es, convenientemente, por ejemplo, mayor de aproximadamente el 60%, tal como mayor de aproximadamente el 80%, concretamente mayor de aproximadamente el 90%, más concretamente mayor de aproximadamente el 95%. En realizaciones de la invención, el grado de cristalinidad determinado mediante los datos de difracción de rayos X en polvo es mayor de aproximadamente el 98%, donde el % de cristalinidad se refiere al % en peso de la masa total de la muestra que es cristalina.

En los párrafos anteriores que definen los picos de la difracción de rayos X en polvo de las formas cristalinas de la Forma A del tosilato del compuesto (I) y la Forma A del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I), el término "aproximadamente" se utiliza en la expresión "... en $2\theta =$ aproximadamente ..." para indicar que la posición exacta de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta citados) no se debe interpretar como valores absolutos porque, como los expertos en la materia podrán apreciar, la posición exacta de los picos puede variar ligeramente entre un aparato de medición y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. También se ha mencionado en los párrafos anteriores que la Forma A del tosilato del compuesto (I) proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo "sustancialmente" iguales a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1, y que tiene sustancialmente los picos más destacados (valores de los ángulos 2-theta) mostrados en la Tabla 3. Debe entenderse que el uso del término "sustancialmente" en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, por lo tanto, las posiciones de los picos mostradas en las Figuras o indicadas en las Tablas tampoco se deben interpretar como valores absolutos.

En este sentido, se reconoce en la materia que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con uno o más errores de medición, dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo o la máquina utilizados). En particular, se sabe que generalmente las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en el campo de la difracción de rayos X en polvo entenderán que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micras y proporciones no unitarias, lo cual puede afectar a los análisis de las muestras. El experto también entenderá que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura exacta a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto cómo de plana sea la superficie de la muestra. Por lo tanto, un experto en la materia apreciará que los datos de los patrones de difracción presentados en la presente no

se deben interpretar como absolutos (para más información, remítase a "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry", John Wiley & Sons (1996), de R. Jenkins y R.L. Snyder. Por lo tanto, se entenderá que las formas cristalinas del tosilato del compuesto (I) descritas en la presente no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 1, y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a los mostrados en la Figura 1 se hallará dentro del alcance de la presente invención. Un experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo será capaz de valorar la identidad sustancial entre los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es de aproximadamente $2\text{-}\theta = 0.5^\circ$ o menos, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1 y cuando se interpretan las posiciones de los picos a las que se hace referencia en el texto anterior y en la Tabla 3.

Los puntos de fusión y los datos de CDB descritos en la presente se describen con más detalle en lo sucesivo. Un experto en la materia apreciará que pueden tener lugar ligeras variaciones en el punto de fusión medido por CDB como resultado de variaciones en la pureza de la muestra, la preparación de la muestra y las condiciones de medición (por ejemplo, la velocidad de calentamiento). Debe apreciarse que se pueden obtener lecturas alternativas del punto de fusión con otros tipos de equipos o utilizando condiciones diferentes de las descritas en lo sucesivo en la presente. Por consiguiente, los datos del punto de fusión y de las endotermas que se muestran en la presente no se deben tomar como valores absolutos y dichos errores de medición deben tenerse en cuenta cuando se interpreten los datos de CDB. Habitualmente, los puntos de fusión pueden variar en $\pm 5^\circ\text{C}$ o menos.

Las formas cristalinas del tosilato del compuesto (I) de acuerdo con la invención también se pueden caracterizar y/o distinguir de otras formas físicas utilizando otras técnicas analíticas adecuadas, por ejemplo, espectroscopía de NIR o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido.

La estructura química del tosilato del compuesto (I) de la presente invención se puede confirmar utilizando métodos de rutina, por ejemplo, análisis de resonancia magnética nuclear de protón (RMN).

En el contexto de la presente invención, las sales del compuesto (I) descritas en la presente incluyen un material cristalino en el que se ioniza el compuesto (I) y el ácido (por ejemplo, el ácido 4-metilbencenosulfónico) o, como alternativa, en el que ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares prominentes, tales como puentes de hidrógeno, para combinarse y obtener un material cristalino uniforme (un cocrystal). Cabe apreciar que una sal de acuerdo con la invención puede ser parcialmente iónica y parcialmente cocrystalina.

Preparación de la Forma A del tosilato del compuesto (I)

La Forma A del tosilato del compuesto (I) se produce de manera reproducible cuando se cristaliza el 4-metilbencenosulfonato de 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-([5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida en acetonitrilo. La Forma A del tosilato del compuesto (I) también se puede cristalizar en tetrahidrofurano, ciclohexanona, butan-1-ol, butironitrilo, cetona isobutil metílica, cetona etil metílica o acetona.

Utilizando los procedimientos descritos en la presente, se puede producir de manera reproducible la Forma A del tosilato del compuesto (I) mediante una síntesis a pequeña, intermedia o gran escala.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I).

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende la cristalización o recristalización en un disolvente que se selecciona entre acetonitrilo, tetrahidrofurano, ciclohexanona, butan-1-ol, butironitrilo, cetona isobutil metílica, cetona etil metílica y acetona. En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende la cristalización o recristalización en acetonitrilo, tetrahidrofurano o acetona. En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende la cristalización o recristalización en acetonitrilo.

La cristalización o recristalización de la Forma A del tosilato del compuesto (I) se puede llevar a cabo formando una solución supersaturada del tosilato del compuesto (I) en el disolvente. Se puede lograr la supersaturación, por ejemplo, concentrando la solución mediante la eliminación del disolvente, enfriando la solución o añadiendo un antidisolvente adecuado. Cuando la cristalización se inicia mediante la concentración de la solución, el disolvente se puede eliminar utilizando métodos conocidos, tales como evaporación o destilación. La cristalización o recristalización también se puede propiciar añadiendo a la solución un núcleo de cristalización constituido por cristales de la Forma A del tosilato del compuesto (I).

La sal de tipo tosilato del compuesto (I) se prepara convenientemente *in situ* haciendo reaccionar ácido *p*-toluenosulfónico con una solución del compuesto (I) en uno de los disolventes mencionados anteriormente. La relación molar del compuesto (I) con relación al ácido *p*-toluenosulfónico es convenientemente de aproximadamente

1:1. Tras la reacción con el ácido *p*-toluenosulfónico, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se cristaliza en el sistema de disolventes según se describe en la presente.

Cuando la Forma A del tosilato del compuesto (I) se recrystaliza en uno de los disolventes anteriores, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se disuelve en el disolvente y a continuación se cristaliza a partir de la solución según se describe en la presente. La recrystalización puede ser útil para purificar la sal, mejorar el grado de cristalinidad o mejorar la morfología de los cristales de la Forma A del tosilato del compuesto (I).

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende los siguientes pasos:

- i) calentar el compuesto (I) en acetonitrilo para obtener una solución;
- ii) añadir ácido *p*-toluenosulfónico a la solución del paso i);
- iii) enfriar la mezcla de reacción para llevar a cabo la cristalización; y
- iv) aislar y secar la Forma A del tosilato del compuesto (I).

Cabe destacar que el paso i) del proceso proporciona una solución del compuesto (I) en acetonitrilo. Se puede obtener dicha solución disolviendo cualquier forma del compuesto (I) en acetonitrilo. Por ejemplo, la forma de partida del compuesto (I) como base libre podría ser cristalina, semicristalina o amorfa. Convenientemente, el compuesto (I) se disuelve en acetonitrilo calentando la mezcla. Convenientemente, la mezcla del paso i) se calienta hasta una temperatura superior o igual a 50 °C, por ejemplo, desde aproximadamente 50 °C hasta la temperatura de reflujo, convenientemente desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 80 °C, convenientemente a aproximadamente 80 °C.

En el paso ii), el ácido *p*-toluenosulfónico se puede añadir a la solución en cualquier forma adecuada, por ejemplo, como un sólido o convenientemente como una solución. El ácido *p*-toluenosulfónico se puede utilizar en forma anhidra o como monohidrato. Convenientemente, el ácido *p*-toluenosulfónico se añade a la solución del paso i) como una solución del ácido en acetonitrilo. Cuando se utiliza una solución del ácido en acetonitrilo, se puede añadir a la solución del paso i) a temperatura ambiente o como una solución caliente. Si la solución del ácido se añade en caliente a la solución del paso i), la solución del ácido puede estar a una temperatura similar a la utilizada en el paso i), por ejemplo, desde 50 °C hasta aproximadamente 80 °C. Convenientemente, la solución de ácido *p*-toluenosulfónico en acetonitrilo está a temperatura ambiente cuando se añade a la solución del paso i). La relación molar del compuesto (I) con relación al ácido *p*-toluenosulfónico es de aproximadamente 1:1. Tras la adición del ácido *p*-toluenosulfónico, la mezcla de reacción se deja reposar, convenientemente con agitación, para permitir que el ácido reaccione con el compuesto (I). Se puede añadir el ácido *p*-toluenosulfónico a la solución del compuesto (I). Sin embargo, también se podría añadir la solución del compuesto (I) al ácido *p*-toluenosulfónico.

En el paso iii), se enfría la mezcla de reacción para llevar a cabo la cristalización del tosilato del compuesto (I). Convenientemente, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 20 °C o menos. En una realización, la mezcla de reacción del paso iii) se enfría hasta aproximadamente 5 °C. En una realización del proceso, la mezcla de reacción se enfría hasta aproximadamente 5 °C y a continuación se vuelve a calentar hasta aproximadamente 80 °C; el enfriamiento y el recalentamiento se pueden repetir varias veces, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 ciclos de enfriamiento y recalentamiento antes del enfriamiento final y la cristalización de la Forma A del tosilato del compuesto (I). Los ciclos de temperatura pueden mejorar la forma física del material cristalino y mejorar, por ejemplo, las propiedades de manipulación material de la Forma A del tosilato del compuesto (I) durante el procesamiento posterior, como por ejemplo, la formulación posterior para obtener una composición farmacéuticamente aceptable, tal como un comprimido o cápsula.

En el paso iv) del proceso, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se puede aislar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante filtración. Tras aislar la Forma A del tosilato del compuesto (I), se puede lavar opcionalmente con acetonitrilo y se puede secar. Convenientemente, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se seca al vacío a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

Convenientemente, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se muele antes de la formulación. El molido se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales, por ejemplo el molido por vía húmeda, para obtener una forma física y un tamaño de partícula reproducibles antes de procesar más la Forma A del tosilato del compuesto (I). Convenientemente, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se muele por vía húmeda *in situ* tras la cristalización del paso iii) del proceso. El molido por vía húmeda se puede llevar a cabo utilizando, por ejemplo, un molino con estátor-rotor.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente para utilizar en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente para utilizar en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones en las cuales resulta beneficiosa la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales resulta beneficiosa la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I). Convenientemente, la composición farmacéutica comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) para el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual resulta beneficiosa la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones inflamatorias.

En otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A del tosilato del compuesto (I) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones inflamatorias.

- 15 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio tales como enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la aspirina y la inducida por AINE) y la inducida por el polvo, tanto la intermitente como la persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis por complicación de terapia antineoplásica e infecciones crónicas, incluidas la tuberculosis y aspergilosis, y otras infecciones micóticas; complicaciones del trasplante de pulmón; actividad antitusígena, incluidos el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y la tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica,
25 incluida la rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infecciones virales agudas, incluido el resfriado común, e infecciones debidas al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (incluido el SRAS) y adenovirus.

- El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de
30 enfermedades de los huesos y las articulaciones, tales como artritis que incluyen o están relacionadas con la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas, incluidas la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos como la
35 tuberculosis, incluidos la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, incluidas la gota debida a depósitos de uratos, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionadas con la apatita cálcica; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias, incluidas la dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil, incluidos la artritis idiopática inflamatoria de cualquier distribución de articulaciones y los síndromes relacionados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, incluidos la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, el síndrome de Churg-
40 Strauss, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y la vasculitis relacionada con infecciones virales, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbalgia; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells y fiebre hiberniana familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías.

- El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento del dolor y la remodelación del tejido conjuntivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a una lesión [por ejemplo, una lesión deportiva] o a una enfermedad: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por depósito de cristales), otra enfermedad articular (como degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o periodontopatía (como periodontitis).

- 55 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como la psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiformis, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigos, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, esinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-

Christian, eritema multiforme, tanto infeccioso como no infeccioso; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluidas las erupciones fijas debidas a fármacos.

- 5 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades oculares tales como blefaritis; conjuntivitis, incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmunitarias; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, incluida la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluidas las infecciones virales, fúngicas y bacterianas.
- 10 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del aparato digestivo tales como glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, incluido el reflujo; gastroenteritis esinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, incluida la colitis ulcerosa, proctitis, pruritis anal, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos alejados del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema).
- 15 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular tales como la aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes, incluido el sarcoide miocardial; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, incluida la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, incluidas la flebitis y la trombosis, incluida la trombosis de las venas profundas y las complicaciones de las venas varicosas.
- 20 El tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en oncología como, por ejemplo, en el tratamiento de cánceres comunes, incluidos tumores y neoplasias de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos tales como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluidos la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidiva tumoral, y síndromes paraneoplásicos.
- 25 En particular, el tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, aterosclerosis y lesión de la mucosa gástrica.
- 30 Más concretamente, el tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, bronquiectasia, asma y rinitis.

En un aspecto, el tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 35 En un aspecto, el tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente se pueden utilizar en el tratamiento de la fibrosis quística.

En un aspecto, el tosilato del compuesto (I) y las Formas descritas en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de la bronquiectasia.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 40 De este modo, la invención proporciona el uso de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis quística.

De este modo, la invención proporciona el uso de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la bronquiectasia.
- 45 De este modo, la invención proporciona el tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la EPOC.

De este modo, la invención proporciona el tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis quística.

De este modo, la invención proporciona el tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la bronquiectasia.
- 50 El tosilato del compuesto (I) y las Formas de este descritas en la presente pueden ser particularmente adecuadas para su uso en el tratamiento de la EPOC, incluidos el tratamiento o la profilaxis de los síntomas de la EPOC. Dichos síntomas incluyen uno o más de los siguientes: disnea (falta de aliento o dificultad para respirar), reducción de la capacidad de hacer ejercicio, tos crónica, sibilancia o producción excesiva de flema.

Los pacientes con EPOC suelen experimentar exacerbaciones de la afección, que provocan un aumento agudo de los síntomas de la enfermedad. Dichas exacerbaciones suelen estar provocadas por una infección del árbol traqueobronquial o por la contaminación ambiental, sin embargo, en muchos pacientes se desconocen las causas de las exacerbaciones. Las exacerbaciones representan un factor de pronóstico insatisfactorio para la progresión de la enfermedad y los pacientes que las sufren suelen requerir hospitalización. Las exacerbaciones pueden provocar una reducción permanente de la función pulmonar y un empeoramiento de los síntomas. Por lo tanto, resulta necesario encontrar métodos adecuados para prevenir o tratar dichas exacerbaciones. El tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, puede ser útil para el tratamiento o la profilaxis de las exacerbaciones de la EPOC. Por consiguiente, el tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, puede ser útil para tratar la gravedad, frecuencia y/o duración de las exacerbaciones de la EPOC.

El tosilato del compuesto (I), o una Forma de este descrita en la presente, también puede resultar útil para estabilizar o ralentizar la progresión de la EPOC y puede proporcionar un efecto modificador de la enfermedad en la EPOC. Dicha modificación de la enfermedad puede proporcionar una mejora prolongada de la función pulmonar y/o la estructura pulmonar.

El tosilato del compuesto (I) se puede utilizar solo o se puede administrar junto con otros tratamientos para las afecciones médicas descritas en la presente. Por ejemplo, el tosilato del compuesto (I) se puede utilizar como un tratamiento adyuvante junto con otros tratamientos de una afección tal como la EPOC. Por ejemplo, el tosilato del compuesto (I) se puede administrar conjuntamente con un segundo principio activo seleccionado entre uno o más de los siguientes:

- (i) Antioxidantes: alopurinol, erdoesteína, manitol, éster colínico de la *N*-acetilcisteína, éster etílico de la *N*-acetilcisteína, *N*-acetilcisteína, amida de la *N*-acetilcisteína y niacina;
- (ii) Antagonistas de quimioquinas: BX471 (monoclorhidrato de (2*R*)-1-[[2-[(aminocarbonil)amino]-4-clorofenoxi]acetil]-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metilpiperazina), CCX634, *N*-[2-[[[(2*S*)-3-[[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]amino]-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida (remítase a WO 2003/051839) y ácido 2-{2-cloro-5-[[[(2*S*)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(metilamino)carbonil]fenoxi]-2-metilpropanoico (remítase a WO 2008/010765), 656933 (*N*-(2-bromofenil)-*N'*-(4-ciano-1*H*-1,2,3-benzotriazol-7-il)urea), 766994 (4-[[[(2*R*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino]carbonil]amino}metil]benzamida), CCX-282, CCX-915, Cianovirin N, E-921, INCB-003284, INCB-9471, Maraviroc, MLN-3701, MLN-3897, T-487 (*N*-{1-[3-(4-etoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il]etil}-*N*-(piridin-3-ilmetil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida) y Vicriviroc;
- (iii) Corticosteroides: dipropionato de alclometasona, amelometasona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de butixocort, ciclesónida, propionato de clobetasol, desisobutirilciclesónida, dicloacetato de etiprednol, acetónido de fluocinolona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, etabonato de loteprednol (vía tópica) y furoato de mometasona;
- (iv) Antagonistas de DP1: L888839 y MK0525;
- (v) Inductores de histona desacetilasa: ADC4022, aminofilina, metilxantina o teofilina;
- (vi) Inhibidores de IKK2: ácido 2-{[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1*H*-indol-5-carbonil]amino}-3-(fenilpiridin-2-ilamino)propiónico;
- (vii) Inhibidores de COX: celecoxib, diclofenac sódico, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, nimesulida, OC1768, OC2125, OC2184, OC499, OCD9101, parecoxib sódico, piceatannol, piroxicam, rofecoxib y valdecoxib;
- (viii) Inhibidores de lipoxigenasa: ácido ajulémico, darbufelona, mesilato de darbufelona, dexibuprofeno lisina (monohidrato), etalcib sódico, licofelona, linazolast, lonapaleno, masoprocol, MN-001, tepoxalina, UCB-35440, veliflapón, ZD-2138, ZD-4007 y zileutón ((±)-1-(1-benzo[*b*]tien-2-iletil)-1-hidroxiurea);
- (ix) Antagonistas del receptor de leucotrieno: ablukast, iralukast (CGP 45715A), montelukast, montelukast sódico, ontazolast, pranlukast, pranlukast hidratado (sal mono Na), verlukast (MK-679) y zafirlukast;
- (x) Inhibidores de MPO: derivado del ácido hidroxámico (*N*-(4-cloro-2-metilfenil)-4-fenil-4-[[4-propan-2-ilfenil]sulfonilamino]metil]piperidin-1-carboxamida), piceatanol y resveratrol;
- (xi) Agonistas de beta-2 adrenorreceptores: metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo, como sulfato), formoterol (por ejemplo, como fumarato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por ejemplo, como mesilato), pirbuterol, salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), bambuterol (por ejemplo, como clorhidrato), carmoterol, indacaterol (N.º de CAS 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, por ejemplo, 3-(4-[[6-[[[(2*R*)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil]amino]hexil]oxi]butil]bencenosulfonamida; 3-(4-[[6-[[[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]butil]bencenosulfonamida; GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444, GSK 678007; y un compuesto seleccionado entre *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino]etil)-3-[2-(3-clorofenil)etoxi]propanamida, 7-[(1*R*)-2-[[3-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]propil]tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona y *N*-ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-

- il)etil]amino)etil]- β -alaninamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (por ejemplo, donde el contraión es clorhidrato (por ejemplo, un monoclóridrato o un diclorhidrato), bromhidrato (por ejemplo, un monobromhidrato o un dibromhidrato), fumarato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, 2,5-diclorobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), *D*-mandelato, *L*-mandelato, cinamato o benzoato). Por ejemplo, *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, por ejemplo, el dibromhidrato según se describe en WO 2008/096111 o *N*-ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]- β -alaninamida, por ejemplo la sal de tipo di-*D*-mandelato según se describe en WO 2008/075026.
- (xii) Antagonistas de receptores muscarínicos (M1, M2 y M3): bromuro de aclidinio, glicopirrolato (tal como bromuro de *R,R*-, *R,S*-, *S,R*- o *S,S*-glicopirronio), bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina, bromuro de tiotropio, bromuro de 3(*R*)-1-fenil-3-(9*H*-xanteno-9-carboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, bromuro de 3(*R*)-3-[(2*S*)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tieno-2-ilacetoxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]actano, una sal cuaternaria (tal como la sal de amonio de [2-((*R*)-ciclohexilhidroxifenilmetil)oxazol-5-ilmetil]dimetil(3-fenoxipropilo), la sal de dimetilamonio de [2-(4-clorobenciloxi)etil]-[2-((*R*)-ciclohexilhidroxifenilmetil)oxazol-5-ilmetil] y la sal de (*R*)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-((*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropioniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, donde el contraión es, por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), toluenosulfonato (tosilato), naftalenobisulfonato (napadisilato o hemi-napadisilato), fosfato, acetato, citrato, lactato, tartrato, mesilato, maleato, fumarato o succinato) según se describe en, por ejemplo, WO2008/075005 y WO2009/154554. Otros antagonistas de receptores muscarínicos son las sales de ((*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano descritas en WO2008/059245, incluida la sal descrita en WO2009/138707, por ejemplo, bromuro de ((*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano. Otro agonista de receptores muscarínicos es una sal de dimetilamonio de [2-(4-clorobenciloxi)etil]-[2-((*R*)-ciclohexilhidroxifenilmetil)oxazol-5-ilmetil], por ejemplo, el metanosulfonato, según se describe en WO 2007/017669, o el hemi-naftaleno-1,5-bisulfonato, según se describe en WO 2008/096149. Otro antagonista de receptores muscarínicos es una sal de (*R*)-1-[3-(ciclohexilhidroxifenilmetil)isoxazol-5-ilmetil]-3-(3-fluorofenoxi)-1-azoniabicciclo[2.2.]octano, por ejemplo, el cloruro, según se describe en WO 2008/099186. Otro antagonista de receptores muscarínicos es una sal de amonio *anti*-(1*S*,2*R*) de 2-(9-hidroxi-9*H*-xanteno-9-carboniloxi)bicciclo[2.2.1]hept-7-il]dimetil-(3-fenoxipropil)amonio, por ejemplo, el bromuro, según se describe en WO 2007/017670.
- (xiii) Inhibidores de p38: 681323, 856553, AMG548 (2-[[[(2*S*)-2-amino-3-fenilpropil]amino]-3-metil-5-(2-naftalenil)-6-(4-piridinil)-4(3*H*)-pirimidinona], Array-797, AZD6703, doramapimod, KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCIO469, 6-cloro-5-[[[(2*S*,5*R*)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-dometil-1-piperazinil]carbonil]-*N,N*,1-trimetil- α -oxo-1*H*-indol-3-acetamida, VX702, VX745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-(feniltio)-6*H*-pirimido[1,6-*b*]piridazin-6-ona) y *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[[1-[2-[2-(metilamino)etoxi]fenil]ciclopropil]amino]-2-oxo-1(2*H*)-pirazinil]benzamida, por ejemplo, en forma de base, según se describe en WO2009/001132;
- (xiv) Inhibidores de PDE4: 256066, arofilina (3-(4-clorofenil)-3,7-dihidro-1-propil-1*H*-purin-2,6-diona), AWD 12-281 (*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -oxo-1*H*-indol-3-acetamida), BAY19-8004 (Bayer), CDC-801 (Celgene), compuesto Celgene ((β *R*)- β -(3,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-1-oxo-2*H*-isoindol-2-propanamida), cilomilast (ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexanocarboxílico), 2-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-il)etanona (número de CAS 185406-34-2), (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-*N*-[*cis*-4-[(2-hidroxi-5-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-3-piridinocarboxamida), (2-(3,4-difluorofenoxi)-5-fluoro-*N*-[*cis*-4-[[2-hidroxi-5-(hidroximetil)benzoil]amino]ciclohexil]-3-piridinocarboxamida), CT2820, GPD-1116, ibudilast, IC 485, KF 31334, KW-4490, liramilast ([2-(2,4-diclorobenzoil)-6-[(metilsulfonil)oxi]-3-benzofuranil]urea), (*N*-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,8-naftiridin-3-carboxamida), (*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofuranocarboxamida), ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-hidroxi)-2-tiazolcarboximidamida), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), pentoxifilina (3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1*H*-purin-2,6-diona), compuesto (5-fluoro-*N*-[4-[(2-hidroxi-4-metilbenzoil)amino]ciclohexil]-2-(tian-4-iloxi)piridin-3-carboxamida), piclamilast (3-(ciclopentiloxi)-*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-metoxibenzamida), PLX-369 (WO 2006026754), roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)benzamida), SCH 351591 (*N*-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-quinolinocarboxamida), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), T-440 (Tanabe), tetomilast (ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)-4-tiazolil]-2-piridinocarboxílico), tofomilast (9-ciclopentil-7-etil-6,9-dihidro-3-(2-tienil)-5*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina), TPI 1100, UCB 101333-3 (*N*,2-diciclopropil-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-5-metil-4-pirimidinamina), V-11294A (Napp), VM554/VM565 (Vernalis), zardaverina (6-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-3(2*H*)-piridazinona) y 6-fluoro-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(6-fluoro-2,4-dioxo-1-(4'-piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il)-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)ciclohexil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida o una de sus sales (según se describe, por ejemplo, en WO2008084223).

- (xv) Inhibidores de PDE5: gamma-glutamyl[S-(2-yodobencil)cisteinil]glicina, tadalafil, vardenafil, sildenafil, 4-fenil-metilamino-6-cloro-2-(1-imidazolil)quinazolina, 4-fenilmetilamino-6-cloro-2-(3-piridil)quinazolina, 1,3-dimetil-6-(2-propoxi-5-metanosulfonilamidofenil)-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona y 1-ciclopentil-3-etil-6-(3-etoxi-4-piridil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;
- 5 (xvi) Agonistas de PPAR γ : pioglitazona, clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, maleato de rosiglitazona (enantiómero (-), base libre), maleato de rosiglitazona /clorhidrato de metformina y tesaglitazar;
- (xvii) Inhibidores de proteasas: inhibidor de la proteinasa alfa1-antitripsina, EPI-HNE4, UT-77, ZD-0892, DPC-333, Sch-709156 y doxiciclina;
- 10 (xviii) Estatinas: atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina;
- (xix) Antagonistas del tromboxano: ramatrobán y seratrodist;
- (xx) Vasodilatadores: A-306552, ambrisentán, avosentán, BMS-248360, BMS-346567, BMS-465149, BMS-509701, bosentán, BSF-302146 (ambrisentán), péptido relacionado con el gen de calcitonina, daglutril, darusentán, fandosentán potásico, fasudil, iloprost, KC-12615 (daglutril), KC-12792 2AB (daglutril), treprostinil liposomal, PS-433540, sitaxsentán sódico, ferulato sódico, TBC-11241 (sitaxsentán), TBC-3214 (N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[4-cloro-3-metil-5-isoxazolil]amino]sulfonil)-2-tiofenocarboxamida), TBC-3711, trapidil, treprostinil dietanolamina y treprostinil sódico;
- 15 (xxi) ENAC: amilorida, benzamil, triamtereno, 552-02, PSA14984, PSA25569, PSA23682 y AER002;
- (xxii) Antimicrobianos: aminopenicilinas, macrolidas y tetraciclinas; y
- 20 (xxiii) un antagonista de receptores muscarínicos dual/agonista de β_2 -adrenorreceptores (compuesto MABA, un compuesto que posee una actividad dual tanto como antagonista muscarínico como agonista β_2 -adrenorreceptor), por ejemplo, un MABA es un compuesto descrito en los siguientes documentos: WO2004089892, WO2004106333, US20040167167, WO2005111004, WO2005051946, US20050256114, WO2006023457, WO2006023460, US20060223858, US20060223859, WO2007107828, WO2008000483, US7317102 o WO2008041095. Algunos compuestos particulares incluyen los descritos por Ray *et al.* en *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, enero de 2009, Vol. 19, N.º 1, Páginas 1-12, GSK961081 o (R)-7-(2-(2-fluoro-5-((4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)metil)fenetilamino)-1-hidroxietil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona o una sal de esta descrita en WO2009/098448.

30 El tosilato del compuesto (I) y el (los) segundo(s) principio(s) activo(s) se pueden administrar de manera secuencial, sustancialmente simultánea o separada. Cuando el tosilato del compuesto (I) y el (los) segundo(s) principio(s) activo(s) se administran de manera separada, el periodo de tiempo entre las administraciones del (los) principio(s) activo(s) debe ser suficientemente corto para que no se pierda el beneficio terapéutico del primer principio activo antes de administrar el (los) otro(s) principio(s) activo(s). En la administración sustancialmente simultánea, el tosilato del compuesto (I) se podría administrar como una dosis combinada en la que los principios activos se administren conjuntamente. Sin embargo, convenientemente, los principios activos se pueden administrar en formas farmacéuticas separadas próximas entre sí. Los principios activos se pueden administrar a un paciente por la misma vía o por vías diferentes y en cualquier orden. Por ejemplo, el tosilato del compuesto (I) se puede administrar por vía oral y el segundo principio activo por inhalación. El tosilato del compuesto (I) puede ser particularmente adecuado como terapia adyuvante, en la que el paciente está siendo tratado o ha sido tratado con uno o más de los segundos principios activos como terapia primaria y está siendo tratado con el tosilato del compuesto (I) para tratar síntomas o afecciones persistentes que no han sido controladas o tratadas adecuadamente con la terapia primaria.

A modo de ejemplo, se podría utilizar el tosilato del compuesto (I) en el tratamiento de un paciente con EPOC, conjuntamente (por ejemplo, como un tratamiento adyuvante) con uno o más segundos principios activos seleccionados entre:

- 45 a) un agonista de β_2 -adrenorreceptores;
- b) un corticosteroide;
- c) un antagonista muscarínico;
- d) un antagonista de receptores muscarínicos dual/agonista de β_2 -adrenorreceptores (compuesto MABA); y
- 50 e) un inhibidor de PDE4.

Algunos ejemplos de dichos segundos principios activos a)-e) incluyen los descritos en la presente anteriormente. Por ejemplo, un paciente puede ser tratado, además de con el tosilato del compuesto (I), con una combinación de un agonista de beta2-adrenorreceptores y un corticosteroide tal como Symbicort® o Advair®. Como alternativa, el paciente puede ser tratado con un agonista de β_2 -adrenorreceptores, un corticosteroide y un agente muscarínico, además del tosilato del compuesto (I).

Por consiguiente se describe un tratamiento de mantenimiento adyuvante para reducir la gravedad, frecuencia y/o duración de las exacerbaciones en un paciente con EPOC (incluidos la bronquitis y el enfisema crónicos), el cual presenta síntomas bajo una terapia existente, donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente.

60 Se describe un tratamiento de mantenimiento adyuvante para reducir los síntomas en un paciente con EPOC (incluidos la bronquitis y el enfisema crónicos), el cual presenta síntomas bajo una terapia existente, donde dicho

método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente.

Se describe un tratamiento de mantenimiento adyuvante para reducir la gravedad, frecuencia y/o duración de las exacerbaciones y/o para reducir los síntomas en un paciente con EPOC (incluidos la bronquitis y el enfisema crónicos), el cual presenta síntomas bajo una terapia existente, donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del tosilato del compuesto (I) o una Forma de este descrita en la presente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión o que, de otro modo, se considere que corren un mayor riesgo de padecerla. Las personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o detección sistemática como particularmente propensas a desarrollar la enfermedad o afección.

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, la dosis del compuesto que se debe administrar dependerá de la enfermedad a tratar, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, la edad, peso y sexo del paciente. El médico responsable podrá determinar dichos factores. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando se administra a un humano una dosis diaria de los compuestos de entre 0.1 mg/kg y 100 mg/kg (medidos como el principio activo).

Convenientemente, la dosis diaria del compuesto (I) es de entre 0.5 y 200 mg por día, por ejemplo, entre 2.5 y 120 mg por día. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto (I) es de 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 ó 200 mg por día. La dosis del compuesto (I) se puede administrar como una dosis única o como una dosis dividida, por ejemplo, en la cual la dosis diaria total se divide en dos o más fracciones que se administran durante el día. En una realización particular, el tosilato del compuesto (I) se administra dos veces al día (dosis BID). En otra realización, el tosilato del compuesto (I) se administra dos veces al día, donde cada dosis equivale a 5-60 mg del compuesto (I) en forma de base libre. Por ejemplo, 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día, 20 mg dos veces al día, 30 mg dos veces al día, 40 mg dos veces al día, 50 mg dos veces al día o 60 mg dos veces al día. Las referencias anteriores a las dosis del compuesto (I) se refieren al peso del compuesto (I) en forma de base libre. Por consiguiente, la cantidad del tosilato del compuesto (I) necesaria para obtener la dosis deseada del compuesto (I) en forma de base libre será mayor. Por ejemplo, una dosis de 10 mg del compuesto (I) en forma de base libre será equivalente a aproximadamente 13.2 mg del tosilato del compuesto (I).

Formulación

El tosilato del compuesto (I) cristalino se puede utilizar solo cuando sea apropiado, o como una composición farmacéutica adecuada que comprenda el compuesto de la invención en combinación con un diluyente, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. Son particularmente preferidas las composiciones que no contengan ningún material capaz de causar una reacción adversa, por ejemplo, una reacción alérgica.

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) mezclada con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Convenientemente, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se utiliza en forma micronizada o molida. Preferentemente, el tosilato del compuesto (I) representa menos del 50% en peso y, más preferentemente, menos del 30% en peso del peso de la composición total en las composiciones descritas en la presente (incluidas las composiciones orales descritas en lo sucesivo en la presente). Por ejemplo, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se encuentra presente convenientemente en las composiciones de la presente (incluidas las composiciones orales descritas en lo sucesivo en la presente) en una cantidad que oscila entre un 0.1% y un 30% en peso, por ejemplo, en un 1%, 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15% o 20% en peso.

Los inventores también proporcionan un método de preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo, a los pulmones y/o las vías respiratorias, en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de HFA o formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral (incluida la inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular), por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones parenterales esterilizadas; o por administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorios.

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados del compuesto de la invención se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto está preferentemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferentemente un diámetro de masa medio menor de 10 µm y se puede suspender en una mezcla propelente con ayuda de un dispersante tal como un ácido graso C₈-C₂₀ o una sal

de este (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un lípido, un alquilsacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención también se puede administrar mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser monodosis o multidosis y puede ser un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

- 5 Una posibilidad para preparar una formulación para inhalar es mezclar el compuesto finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol y almidón. Como alternativa, el compuesto finamente dividido se puede recubrir con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas de gelatina dura, cada una de las cuales contiene la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido para obtener esferas que se desintegren durante el proceso de inhalación. El polvo esferonizado se puede introducir en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler®, en el cual la unidad dosificadora mide la dosis deseada que a continuación inhala el paciente. Con este sistema se suministra el compuesto activo, con o sin sustancia portadora, al paciente.

15 Composiciones para administración oral

- Para la administración oral, el tosilato del compuesto (I) se puede mezclar, por ejemplo, con un adyuvante, diluyente o un relleno, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, fosfato de calcio dibásico (fosfato de dicalcio), incluidas las formas hidratadas y anhidras; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa tal como celulosa microcristalina (MCC) o celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y análogos. En algunas realizaciones, se pueden utilizar mezclas de estos. En una realización, el tosilato del compuesto (I) no se mezcla con manitol. En una realización, la cantidad de celulosas hidrofílicas, tales como MCC, en la formulación total oscila entre un 50% y un 98%.

- Se utiliza un total de estos adyuvantes, diluyentes y rellenos de 60 a 98 partes, preferentemente de 70 a 95 partes, de estos por 100 partes de formulación sólida en peso. Los ejemplos de derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, incluyen Avicel PH101, PH102, PH102 SCG, PH200, PH301, PH302 y PH-F20, Avicel RC-A591NF. Un ejemplo de los productos de celulosa microcristalina silicificada es ProSolv 90 HD, una mezcla de MCC y dióxido de silicio coloidal (comercializado por JRS Pharma). Algunos ejemplos de los productos de fosfato de calcio dibásico dihidratado son Calpharm D (de ThermoPhos), ICL D (de ICL Performance Products), Calstar (FMC Biopolymer), Di-Cafos (Chemische Fabrik Budenheim), DI-TAB (Innophos) y Emcompress (JRS Pharma LP). Algunos ejemplos de fosfatos de calcio dibásicos anhidros son ICL A (de ICL Performance Products), Fuji Calin (de Fuji Chemicals), A-TAB (Innophos), Di-Cafos AN (Chemische Fabrik Budenheim) y Emcompress anhidro (JRS Pharma LP). Algunos ejemplos de productos de manitol son Pearlitol DC 300 y Pearlitol SD200 (comercializados por Roquette). Un ejemplo de un producto de lactosa es Pharmatose DCL 15 (comercializado por DMV).

- Opcionalmente, se puede utilizar un aglutinante, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) o gelatina, y se utilizan de 0.5 a 10 partes, preferentemente de 1 a 4 partes de este por 100 partes de la formulación farmacéutica sólida en peso. Un ejemplo de hidroxipropilcelulosa incluye HPC LF. Algunos ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosas incluyen PVP K30 y PVP K90.

- Los agentes desintegrantes incluyen, por ejemplo, carmelosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada) y análogos, y se utilizan de 0.5 a 15 partes, preferentemente de 2 a 10 partes de estos por 100 partes de la formulación farmacéutica sólida en peso. Un ejemplo de agentes desintegrantes es Kollidon CL (comercializado por BASF).

Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, polietilenglicol, cera, parafina y análogos. La cantidad de lubricante oscila entre un 0.05% y un 5%, preferentemente entre un 0.5% y un 3.5%, donde el % es en peso de la formulación.

- 45 Los surfactantes incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, aceite hidrogenado, polioxietilen(160)polioxipropilen(30)glicol y análogos. La cantidad de surfactante es menor de un 2%, convenientemente menor de un 1.5%, por ejemplo, menor de un 1.1%, donde el % es en peso de la formulación.

- El tosilato del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para la administración oral. Según se ha descrito anteriormente en la presente, el tosilato del compuesto (I) tiene propiedades de disolución favorables. Sin embargo, los inventores también han descubierto que, debido a las propiedades inherentes del compuesto (I), las sales del compuesto (I) tienen tendencia a disociarse en agua. Esto puede provocar que el compuesto (I) vuelva a precipitar en la solución en una forma menos soluble tal como la forma de base libre del compuesto (I), que es muy poco soluble. Los inventores también han descubierto que la forma de base libre amorfa del compuesto (I) puede tener tendencia a gelificar y, por tanto, formar unas masas gelatinosas con un área superficial pequeña que reducen aun más su velocidad de disolución. Por lo tanto, la formación de un gel de la base libre del compuesto (I) durante la humectación puede afectar a la disponibilidad del compuesto (I) para la absorción en el aparato digestivo. La disociación de las sales del compuesto (I) para obtener la

base libre y la gelificación posterior también pueden verse afectadas por la disolución inicial del compuesto a partir de una composición farmacéutica tras su administración oral a un paciente. En particular, si el tosilato del compuesto (I) se disuelve y se disocia, puede formar un gel y de este modo el compuesto (I) estaría menos disponible para la absorción, debido a su falta de disponibilidad y posible reprecipitación en una forma poco soluble.

5 En una composición de liberación instantánea, es necesario que la disolución del principio activo sea rápida, de manera que se disuelva tanto principio activo como sea posible en el sistema digestivo superior/estómago. Convenientemente, la proporción disuelta debería ser mayor de un 65% después de 30 minutos, preferentemente mayor de un 75%, más preferentemente mayor de un 80% y de la forma más preferente mayor de un 85% (por ejemplo, mayor de un 90%) después de 30 minutos de la administración oral.

10 A menos que se indique lo contrario, la velocidad de disolución de las formulaciones descritas a continuación se determinó en 900 mL de HCl 0.1 M, utilizando un aparato de disolución USP 2 (paleta) a 75 rpm y 37 °C, utilizando un sistema de multidosis G3 de Zymark. El análisis se llevó a cabo con un espectrofotómetro de UV utilizando una longitud de onda de detección de 337 nm.

15 Los inventores han descubierto que, cuando el tosilato del compuesto (I) (79 mg, que corresponden a 60 mg del compuesto (I) en forma de base libre) está solo en una cápsula, solamente se disuelve en menos de aproximadamente un 65% en 30 minutos. Se cree que la lenta disolución de la formulación en cápsula se puede atribuir a la disociación del tosilato del compuesto (I) y gelación concomitante de la base libre amorfa formada en el proceso de disociación.

20 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que ciertas formulaciones de la Forma A del tosilato del compuesto (I), incluidas muchas de las composiciones de comprimidos descritas en lo sucesivo en los Ejemplos de la presente, proporcionan una velocidad de disolución mejorada y generalmente proporcionan más de aproximadamente un 80% de disolución de la Forma A del tosilato del compuesto (I) después de 30 minutos en el medio de disolución de HCl 0.1 M descrito anteriormente.

25 Por consiguiente, como otro aspecto independiente de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) y un excipiente seleccionado entre celulosa microcristalina, manitol secado por aspersión, un almidón, lactosa y fosfato de calcio dibásico. Un ejemplo de manitol secado por aspersión es Perlitol® SD200 (comercializado por Roquette). Convenientemente, el almidón utilizado en estas realizaciones es almidón de maíz, por ejemplo, almidón de maíz Starch 1500® parcialmente pregelatinizado (Colorcon). Convenientemente, la lactosa es lactosa monohidrato.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) y un excipiente seleccionado entre celulosa microcristalina, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, según se ha descrito anteriormente en la presente), lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato) y fosfato de calcio dibásico.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), fosfato de calcio dibásico y un excipiente seleccionado entre celulosa microcristalina, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, según se ha descrito anteriormente en la presente) y lactosa.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.

40 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la presencia de fosfato de calcio dibásico mejora la estabilidad química del tosilato del compuesto (I) en una composición en comparación con formulaciones preparadas sin fosfato de calcio dibásico. Por consiguiente, se espera que las composiciones que contienen fosfato de calcio dibásico sean ventajosas para las composiciones que contienen el tosilato del compuesto (I), tales como comprimidos para administración oral, como resultado de la estabilidad química mejorada proporcionada por el fosfato de calcio dibásico.

Por consiguiente, como otro aspecto independiente de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) y fosfato de calcio dibásico.

50 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la presencia de fosfato de calcio dibásico en ciertas composiciones aumenta significativamente la velocidad de disolución de la Forma A del tosilato del compuesto (I) cuando se administra la composición en un medio de disolución ácido (por ejemplo, en el estómago, tras la administración oral).

Convenientemente, la cantidad de fosfato de calcio dibásico en las composiciones descritas en la presente es menor o igual a un 40%, por ejemplo, menor de un 20%, tal como de un 1 a un 20% y concretamente de un 1%, 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 12.5% o 15% del peso total de la composición.

Convenientemente, la proporción en peso del tosilato del compuesto (I) con relación al fosfato de calcio dibásico oscila entre 10:1 y 1:10, por ejemplo entre 7:1 y 1:7, por ejemplo entre 5:1 y 1:5, por ejemplo de aproximadamente 3:1 a 1:3 o de aproximadamente 2:1 a 1:2. En una realización particular, la proporción en peso de la sal de tipo tosilato del compuesto (I) con relación al fosfato de calcio dibásico es de aproximadamente 1.5:1. En otra realización, la proporción en peso de la sal de tipo tosilato del compuesto (I) con relación al fosfato de calcio dibásico es de aproximadamente 1:6. En otra realización, la proporción en peso de la sal de tipo tosilato del compuesto (I) con relación al fosfato de calcio dibásico es de aproximadamente 2:1.

El fosfato de calcio dibásico presente en las composiciones descritas en la presente se puede utilizar como una forma anhidra o una forma hidratada, tal como el fosfato de calcio dibásico dihidratado. A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a "fosfato de calcio dibásico" en la presente se pretenden englobar las formas tanto anhidras como hidratadas.

En una realización, las composiciones de acuerdo con la invención utilizan fosfato de calcio dibásico dihidratado. En otra realización, las composiciones de acuerdo con la invención utilizan fosfato de calcio dibásico anhidro.

El fosfato de calcio dibásico es bien conocido y se puede adquirir de proveedores comerciales. Los ejemplos de productos de fosfato de calcio dibásico dihidratado y anhidro son como se han definido anteriormente en la presente.

Además de la Forma A del tosilato del compuesto (I) y el fosfato de calcio dibásico, la composición de acuerdo con la invención contiene opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Por ejemplo, uno o más adyuvantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes o surfactantes. Los ejemplos de dichos adyuvantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y surfactantes son como se han descrito anteriormente en la presente en relación con las formulaciones orales generales anteriores.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), fosfato de calcio dibásico y una celulosa o un derivado de celulosa insoluble (por ejemplo, celulosa microcristalina).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: la Forma A del tosilato del compuesto (I); fosfato de calcio dibásico; un derivado de celulosa insoluble (por ejemplo, celulosa microcristalina); un desintegrante; un surfactante y un lubricante.

Los desintegrantes, lubricantes y surfactantes adecuados son como se han descrito anteriormente en la presente. Por ejemplo, un desintegrante adecuado es crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada). Un surfactante adecuado es, por ejemplo, un surfactante aniónico tal como laurilsulfato de sodio. Un lubricante adecuado es, por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico y crospovidona.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona y estearilfumarato de sodio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona y estearato de magnesio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona, estearilfumarato de sodio y laurilsulfato de sodio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I), celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a) de 0.1 a 40 partes (por ejemplo, de 0.5 a 20 partes, tal como de 0.5 a 15 partes o de 0.5 a 10 partes, en particular aproximadamente 0.8, 3.3 ó 9.8 partes) de la Forma A del tosilato del compuesto (I);
- b) de 2 a 10 partes (por ejemplo, aproximadamente 5 partes) de fosfato de calcio dibásico (en particular, fosfato de calcio dibásico dihidratado);

- c) de 60 a 90 partes (por ejemplo, de aproximadamente 75 a 90, tal como aproximadamente 79, 80, 85 u 88 partes) de celulosa microcristalina;
- d) de 2 a 10 partes (por ejemplo, aproximadamente 4 partes) de un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);
- e) de 0.1 a 2 partes (por ejemplo, aproximadamente 1 parte) de un surfactante (por ejemplo, un surfactante aniónico tal como laurilsulfato de sodio); y
- f) de 0.1 a 3 partes (por ejemplo, aproximadamente 1 parte o 1.5 partes) de un lubricante (por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio);

donde todas las partes son partes por peso de la composición total y la suma de las partes de (a) a (f) = 100.

Cuando esta composición se prepara en forma de una composición de comprimidos, se puede recubrir con un recubrimiento adecuado según se describe en la presente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a) de aproximadamente 0.5 a 15 partes de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (por ejemplo, de 0.5 a 10 partes, tal como aproximadamente 0.8, 3 ó 9.8 partes);
- b) aproximadamente 5 partes de fosfato de calcio dibásico (en particular, fosfato de calcio dibásico dihidratado);
- c) de aproximadamente 75 a 90 partes de celulosa microcristalina (por ejemplo, aproximadamente 79, 85 u 88 partes);
- d) aproximadamente 4 partes de crospovidona;
- e) aproximadamente 1 parte de laurilsulfato de sodio; y
- f) aproximadamente 1 parte o 1.5 partes de estearilfumarato de sodio;

donde todas las partes son partes por peso de la composición total y la suma de las partes de (a) a (f) = 100.

Cuando esta composición se prepara en forma de una composición de comprimidos, se puede recubrir con un recubrimiento adecuado según se describe en la presente.

En las dos realizaciones anteriores, la suma de las partes de (a) + (b) (Forma A del tosilato del compuesto (I)) + (celulosa microcristalina) es de aproximadamente 85 a 90, por ejemplo, es aproximadamente 85, 86, 87, 88, 89 ó 90 y en particular es de aproximadamente 87 a 89.

Debe entenderse que el término "aproximadamente" en las dos realizaciones anteriores se refiere a una variación de alrededor de +/- 10%. Por consiguiente, cuando se hace referencia a aproximadamente 10 partes, debe considerarse que engloba alrededor de 9 a 11 partes.

En otro aspecto de la invención, los inventores han descubierto que, cuando se utiliza un adyuvante, diluyente o relleno que se disuelve lentamente o que es prácticamente insoluble, por ejemplo celulosa microcristalina (MCC), junto con un adyuvante, diluyente o relleno insoluble, por ejemplo fosfato de calcio dibásico, se observa un aumento de la velocidad de disolución del tosilato del compuesto (I) activo en un medio de disolución de pH 6.8 (remítase a la Figura 3 y el Ejemplo 14). La disolución se evaluó utilizando un aparato de disolución USP 2 (paleta) a 75 rpm y 37 °C en un sistema multidosis G3 de Zymark, con un tampón de fosfato 0.05 M a pH 6.8 en un volumen de disolución de 900 mL. Convenientemente, la cantidad presente de fosfato de calcio dibásico en esta realización es menor de un 40%, más preferentemente menor de un 20% del peso total de la formulación.

En esta realización, la composición puede contener una cantidad adecuada, respectivamente, de un producto de celulosa tal como Avicel, junto con un compuesto inorgánico tal como fosfato de calcio dibásico como excipientes, y otros aditivos diferentes para producir preparados farmacéuticos en general, a menos que interfieran con el efecto de la invención. Dichos aditivos incluyen excipientes, modificadores del pH, surfactantes y análogos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I) y celulosa microcristalina.

Una realización particular proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A del tosilato del compuesto (I); celulosa microcristalina; un diluyente (tal como lactosa monohidrato) y un desintegrante (tal como crospovidona). Esta composición también puede comprender excipientes adicionales que se seleccionan, por ejemplo, entre un surfactante, un lubricante y un recubrimiento de película, según se describe en la presente. Un ejemplo de una composición de acuerdo con esta realización es una composición farmacéutica que comprende:

- a) de 0.1 a 40 partes (por ejemplo, de 0.5 a 20 partes, tal como de 0.5 a 15 partes o de 0.5 a 10 partes, en particular aproximadamente 0.8, 3.3 ó 9.8 partes) de la Forma A del tosilato del compuesto (I);
- b) de 2 a 10 partes (por ejemplo, aproximadamente 5 partes) de celulosa microcristalina;
- c) de 60 a 90 partes (por ejemplo, de aproximadamente 75 a 90, tal como aproximadamente 78, 80, 85 ó 88 partes, en particular aproximadamente 78 partes) de un diluyente (por ejemplo lactosa, en particular lactosa monohidrato);
- d) de 2 a 10 partes (por ejemplo, aproximadamente 4 partes) de un desintegrante (por ejemplo, crospovidona);

- e) de 0.1 a 2 partes (por ejemplo, aproximadamente 1 parte) de un surfactante (por ejemplo, un surfactante aniónico tal como laurilsulfato de sodio); y
- f) de 0.1 a 3 partes (por ejemplo, aproximadamente 2 partes) de un lubricante (por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio);

5 donde todas las partes son partes por peso de la composición total y la suma de las partes de (a) a (f) = 100. Cuando esta composición se prepara en forma de una composición de comprimidos, se puede recubrir con un recubrimiento adecuado según se describe en la presente.

En esta realización, la suma de las partes de (a) + (b) (Forma A del tosilato del compuesto (I)) + (el diluyente tal como lactosa monohidrato) es de aproximadamente 85 a 90, por ejemplo, es aproximadamente 85, 86, 87, 88, 89 ó 90 y en particular es de aproximadamente 87 a 89.

Se ha descubierto que ciertas composiciones que contienen el alcohol de azúcar Isomalt muestran una velocidad de disolución lenta (remítase a la Figura 3 y el Ejemplo 14). Por consiguiente, en una realización, la composición de acuerdo con la invención no contiene una cantidad significativa (por ejemplo, más de un 30%, 20%, 10% o 5% en peso) de Isomalt. Concretamente, en esta realización la composición no contiene Isomalt.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral son composiciones de liberación instantánea adecuadas. Debe entenderse que “composición de liberación instantánea” se refiere a una composición en la cual al menos un 65 %, preferentemente al menos un 75% y más preferentemente al menos un 85% en peso de la Forma A del tosilato del compuesto (I) se disuelve después de 30 minutos en 900 mL de HCl 0.1 M (pH 1) a 75 rpm y 37 °C, utilizando un aparato de disolución USP 2 (paletas, Hanson SR8 Plus o equivalente) en un sistema totalmente automatizado multidosis G3 de Zymark (versión de software 2.10.72 o posterior); espectrofotómetro de UV
20 (espectrofotómetro HP 8453 o equivalente, longitud de onda analítica de 337 nm).

Las composiciones para administración oral descritas anteriormente se preparan convenientemente, por ejemplo, como comprimidos o en forma de gránulos. En una realización, la composición farmacéutica es un comprimido, en particular un comprimido de liberación instantánea para administración oral. En otra realización, la composición 25 farmacéutica es en forma de gránulos. Los gránulos se pueden introducir convenientemente, por ejemplo, en cápsulas o sobres para administración oral.

Si se necesitan comprimidos recubiertos, se pueden recubrir los núcleos, preparados según se ha descrito anteriormente, con un recubrimiento de comprimidos convencional. Los recubrimientos de comprimidos adecuados son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, 30 goma, gelatina, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro y análogos. Como alternativa, el comprimido se puede recubrir con una película de un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico muy volátil o en un disolvente inorgánico, por ejemplo agua, que puede contener, por ejemplo, goma, gelatina, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro y análogos. En una realización, se recubre un comprimido con un recubrimiento de película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un pastificante tal como polietilenglicol (PEG) y opcionalmente un colorante (por 35 ejemplo, un pigmento tal como dióxido de titanio y/o óxido férrico). El recubrimiento se aplica convenientemente sobre el comprimido como una suspensión acuosa utilizando técnicas de recubrimiento por pulverización convencionales. Convenientemente, el recubrimiento del comprimido comprende de un 0.5 a un 10% en peso de la composición, por ejemplo, de un 1 a un 5% y en particular de un 3 a un 5% en peso.

Debido a la sensibilidad al agua del tosilato del compuesto (I), las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se preparan convenientemente utilizando, por ejemplo, compresión directa o un proceso de granulación en seco tal como compactación con rodillos o doble compresión (*slugging*).

Los ingredientes y la sustancia activa se mezclan en un mezclador adecuado. La sustancia activa se puede añadir en forma de un pregranulado o un polvo micronizado o molido a la mezcla en polvo que se va a utilizar en el proceso de compresión para obtener los comprimidos. Como alternativa, la sustancia activa se puede añadir a la mezcla en polvo que se va a utilizar en el proceso de compresión para obtener los comprimidos como una premezcla que contiene la sustancia activa o bien la sustancia activa micronizada o molida o un pregranulado y una parte o todas las partes de al menos uno de los ingredientes adyuvantes, diluyentes o portadores. Como alternativa, la mezcla en polvo que se va a utilizar en el proceso de compresión para obtener los comprimidos se puede producir mediante un proceso de mezclado seguido de un proceso de granulación en seco. Cuando se lleva a cabo el proceso de granulación en seco, la sustancia activa se puede añadir a la mezcla en polvo que se va a granular en forma de un pregranulado o un polvo micronizado o molido. Como alternativa, la sustancia activa se puede añadir a la mezcla en polvo que se va a granular como una premezcla que contiene la sustancia activa o bien la sustancia activa micronizada o molida o un pregranulado y una parte o todas las partes de al menos uno de los ingredientes adyuvantes, portadores o diluyentes. Se puede añadir un lubricante, como estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio, a la mezcla en polvo que se va a granular antes de la granulación. La mezcla en polvo se granula utilizando equipos que se pueden adquirir de proveedores comerciales.

La mezcla de ingredientes se comprime para obtener comprimidos con un equipo que se puede adquirir de proveedores comerciales (por ejemplo, un Diaf TM 20, Korsch EK0 o XP1, Fette 1090), utilizando agentes

reguladores de flujo, como sílice coloidal, y agentes lubricantes, como talco, estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio.

Para preparar cápsulas de gelatina blanda, el compuesto se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto que utilicen cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos. También se pueden introducir formulaciones líquidas o semisólidas del fármaco en cápsulas de gelatina dura.

La dosis del tosilato del compuesto (I) en cada comprimido o cápsula se puede alterar cambiando el tamaño del comprimido o la cápsula. Esto tiene como ventaja que se puede utilizar la misma mezcla de fármaco y excipientes para preparar un intervalo de dosis unitarias del tosilato del compuesto (I). Como alternativa, si se desea mantener aproximadamente el mismo peso del comprimido o la cápsula para las diferentes dosis unitarias, las cantidades relativas del tosilato del compuesto (I) y de uno o más de los otros excipientes se podrán ajustar de manera acorde. Por ejemplo, en formulaciones que contienen celulosa microcristalina (MCC), la cantidad de MCC se puede reducir si se utiliza una dosis mayor del tosilato del compuesto (I), de manera que se mantenga el peso del comprimido aproximadamente igual en las diferentes formulaciones.

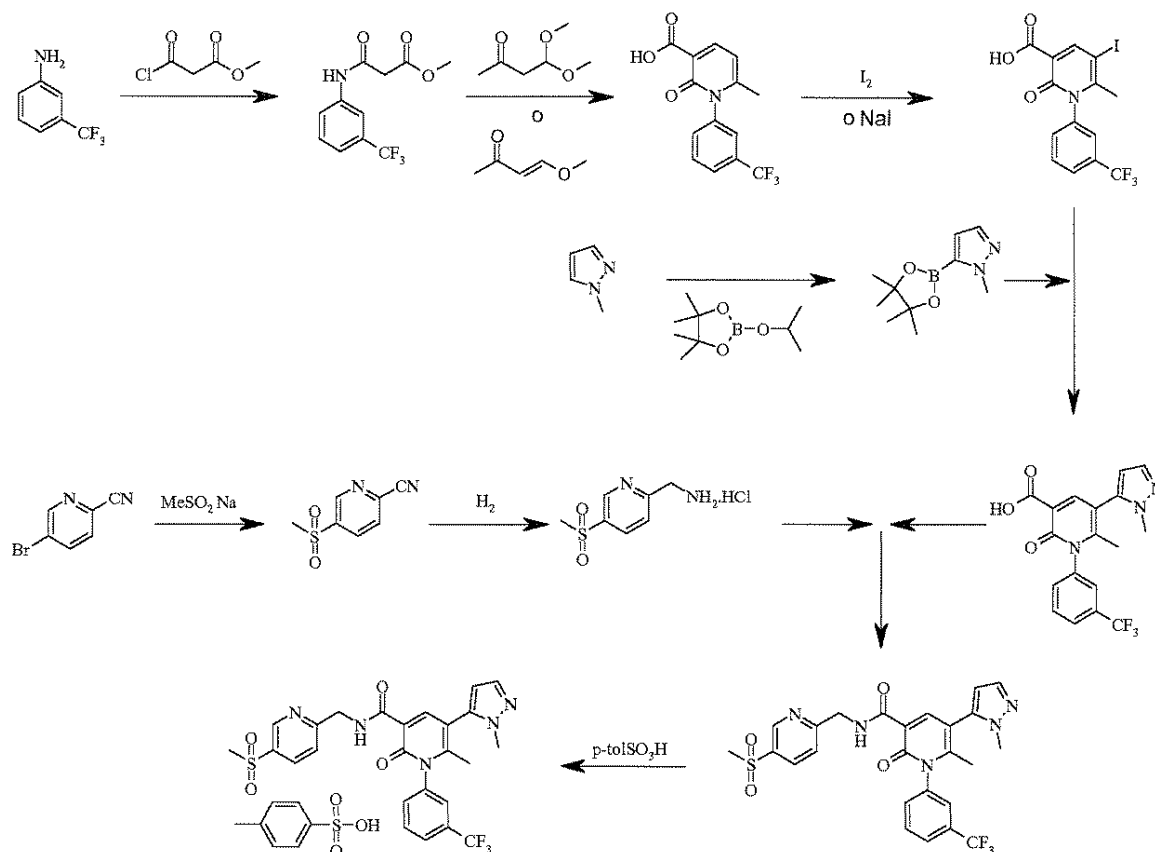
Los preparados líquidos para aplicación oral pueden estar en forma de jarabe o de suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto, donde el resto es azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichos preparados líquidos pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes con los que estarán familiarizados los expertos en la materia.

Cabe destacar que las formulaciones del tosilato del compuesto (I) descritas en la presente se pueden utilizar en cualquiera de los métodos de tratamiento y usos médicos descritos en la presente.

En otra realización de la invención, el 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I) cristalino descrito en la presente (por ejemplo, la Forma A de este) también puede resultar adecuado para las composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y usos médicos descritos en la presente.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso novedoso para sintetizar el tosilato del compuesto (I). En particular, se describe un proceso novedoso para sintetizar la Forma A del tosilato del compuesto (I).

En el Esquema 2 se muestra un proceso particular para sintetizar el tosilato del compuesto (I).

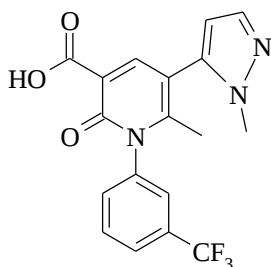


Esquema 2

La ruta representada en el Esquema 2 para sintetizar el compuesto (I) presenta ventajas significativas en comparación con la ruta descrita en WO 2005/026123.

- 5 De este modo, la ruta mostrada en el Esquema 2 implica significativamente menos pasos y proporciona rendimientos significativamente mejorados. La ruta también minimiza el uso de reactivos potencialmente tóxicos tales como yoduro de etilo y compuestos orgánicos de estaño. La ruta también proporciona el compuesto (I) con una pureza mejorada.

De acuerdo con otro aspecto independiente de la invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II) o una sal de este:

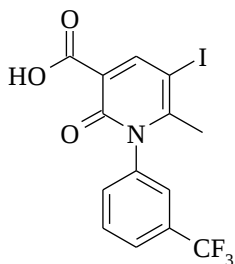


10

(II)

donde dicho proceso comprende:

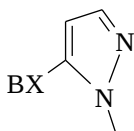
el acoplamiento, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base y agua, de un compuesto de fórmula (III) o una sal de este:



15

(III)

con un compuesto de fórmula (IV):

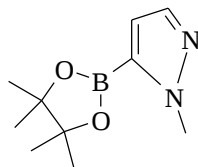


(IV)

donde BX es un ácido borónico o un éster de este o un grupo trifluoroborato;

- 20 y a continuación, si es necesario en cualquier orden, eliminar cualquier grupo protector que se encuentre presentes, convertir el compuesto de fórmula (II) en una sal o convertir una sal de fórmula (II) nuevamente en la forma de ácido libre del compuesto (II).

- 25 El grupo BX del compuesto de fórmula IV es un grupo ácido borónico (B(OH)₂) o un éster de este o un grupo trifluoroborato. Cuando BX es un grupo trifluoroborato, es una sal adecuada, por ejemplo, trifluoroborato de potasio. Los ejemplos de ésteres incluyen los ésteres del pinacol. Por consiguiente, un compuesto particular de fórmula (IV) es el compuesto de fórmula (IVa):



IVa

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base orgánica o inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, un carbonato, tal como carbonato de potasio, o un fosfato, tal como fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_3) o fosfato de potasio tribásico (K_2PO_4). Las bases orgánicas adecuadas incluyen una amina orgánica tal como trietilamina o *N*-diisopropiletilamina (base de Hunigs).

La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen paladio con ligandos adecuados, habitualmente ligandos organofosforados. Convenientemente, el catalizador de paladio se genera *in situ* en la mezcla de reacción haciendo reaccionar una fuente de paladio adecuada, tal como acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), con el ligando requerido. Los ejemplos de ligandos que se pueden utilizar para generar el catalizador incluyen un ligando seleccionado entre 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo; tri-*tert*-butilfosfina, trifenilfosfina; tri-(4-fluorofenil)fosfina; tri-(2-furil)fosfina; 1-fenil-2,2,6,6-tetrametilfosfaciclohexan-4-ona; fenildi(*tert*-butil)fosfina; *tert*-butilfenilfosfina; 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; 4,6-bis(difenilfosfino)fenoxazina y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano. Un ejemplo particular de un catalizador de paladio incluye un catalizador generado mediante la reacción del acetato de paladio (II) con 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo. Otro ejemplo particular de un catalizador de paladio es el dicloruro de (1,1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno)paladio (II).

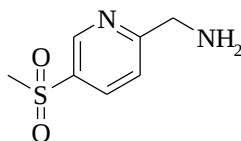
La reacción se lleva a cabo en presencia de agua. Además del agua, la reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) o cetona etil metílica. En una realización, la reacción se lleva a cabo en agua y acetonitrilo. En otra realización, la reacción se lleva a cabo en agua, acetonitrilo y THF. En otra realización, la reacción se lleva a cabo en agua y cetona etil metílica. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del sistema de disolventes.

Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se pueden preparar, por ejemplo, utilizando los métodos descritos en los Ejemplos de la presente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el compuesto (I) que comprende:

(i) el acoplamiento de un compuesto de fórmula (III) o una sal de este con un compuesto de fórmula (IV), según se ha descrito anteriormente en la presente, para obtener un compuesto de fórmula (II) o una sal de este; y

(ii) la reacción del compuesto de fórmula (II) o una sal de este, según se ha definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V) o una sal de este:



(V)

El paso de reacción (ii) se lleva a cabo en unas condiciones adecuadas para la formación de una amida a partir de un ácido y una amina. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen las descritas en WO 2005/026123, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada y/o un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU, HOAT, HOBT o DIEA. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de una carbodiimida tal como 1,1'-carbonildiimidazol. En esta realización, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente tal como acetonitrilo, según se ilustra en los Ejemplos de la presente. Convenientemente, el compuesto (V) se utiliza en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo, la sal de tipo clorhidrato. La reacción también se puede llevar a cabo utilizando un reactivo derivado del compuesto de fórmula (II), por ejemplo, un éster de alquilo (tal como el éster de metilo o etilo) o un haluro de acilo, tal como el cloruro de acilo del compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar según se describe en WO 2005/026123 o en los Ejemplos de la presente.

Después de la reacción, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se puede preparar utilizando cualquier método descrito en la presente.

Por consiguiente, como otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende:

- 5 (i) la reacción del compuesto de fórmula (II) o una sal de este, según se ha definido anteriormente en la presente, con un compuesto de fórmula (V) o una sal de este, según se ha definido anteriormente en la presente, para obtener el compuesto (I); y
- (ii) convertir el compuesto (I) en la Forma A del tosilato del compuesto (I) utilizando cualquier proceso descrito anteriormente en la presente para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I).
- 10 Por consiguiente, como otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I) que comprende:
- (i) el acoplamiento de un compuesto de fórmula (III) o una sal de este con un compuesto de fórmula (IV), para obtener un compuesto de fórmula (II) o una sal de este, según se ha descrito anteriormente en la presente;
- (ii) la reacción del compuesto de fórmula (II) o una sal de este con un compuesto de fórmula (V) o una sal de este para formar el compuesto (I), según se ha definido anteriormente en la presente; y
- 15 (iii) convertir el compuesto (I) en la Forma A del tosilato del compuesto (I) utilizando cualquier proceso descrito anteriormente en la presente para preparar la Forma A del tosilato del compuesto (I).

Ejemplos

- 20 La identificación de las formas polimórficas, su cristalinidad y solubilidad se investigaron utilizando los siguientes instrumentos y métodos:

Solubilidad

La solubilidad se determinó en HCl 0.1 M con un pH de 1.0, en un tampón de fosfato 0.2 M con un pH de 3, en un tampón de fosfato 0.2 M con un pH de 5.0, en un tampón de fosfato 0.2 M con un pH de 6.5 y en un tampón de fosfato 0.2 M con un pH de 8.

- 25 Normalmente, se añadieron aproximadamente 4 mg de muestra de prueba a un tubo de vidrio Scantec de 1 mL. El experimento se inició al añadir 800 µL del medio de prueba precalentado, utilizando un sistema robótico automático Tecon (Genesis Freedom 150). La incubación se llevó a cabo a 37 °C en un thermoblock agitado a 600 rpm. Se retiraron las muestras después de 1 hora, 3 horas y 24 horas; se tomaron muestras por triplicado de cada medio. Se retiró el líquido sobrenadante de las muestras, se filtró utilizando un filtro Whatman GF/B y se diluyó antes de analizarlo mediante LC (de serie Agilent 1100 con una columna X Terra MSC18). El sólido remanente en los tubos de las muestras se caracterizó utilizando DRXP.
- 30

Difracción de rayos X en polvo (DRXP)

Normalmente, las mediciones de DRXP se llevaron a cabo utilizando un instrumento Panalytical X'Pert PRO MPD con los siguientes parámetros:

- 35 CuK_α (1.5418 Å)

45 kV y 40 mA

$2^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$

4 °/min, incr. de 0.016 °

Oblea de silicio rotatoria

- 40 Condiciones ambientales

Se colocaron aproximadamente 2 mg de una muestra de prueba sobre el portador de muestras y se esparcieron sobre la superficie de silicio utilizando una barra de teflón plana.

Calorimetría (CDB)

- 45 Se investigó la respuesta calorimétrica de una muestra de prueba ante el aumento de temperatura utilizando un calorímetro diferencial de barrido de temperatura modulada (CDBTM) Q1000 (TA Instruments), utilizando diferentes métodos con las siguientes características principales:

Modo de modulación normal ("solo calentamiento") con una velocidad de rampa de 5 °C/min (pero también se utilizaron 1 y 20 °C/min sin modulación). El intervalo de temperatura osciló desde justo por debajo de la temperatura ambiente hasta cerca de 300 °C.

Se colocaron aproximadamente 2 mg de la muestra de prueba en una cubeta de aluminio con tapa (sin presionar).

5 Análisis gravimétrico (AGT)

Se investigó la respuesta gravimétrica de las muestras de prueba ante el aumento de temperatura utilizando un analizador gravimétrico térmico (AGT) Q500 (TA Instruments), utilizando los siguientes parámetros:

Velocidad de calentamiento (normal): 5 °C/min

10 Se colocaron de aproximadamente 2 a 5 mg de la muestra de prueba en la cubeta y se calentaron hasta cerca de 300 °C.

Interacción con la humedad

Se investigaron las respuestas gravimétricas de las muestras de prueba ante los cambios de humedad utilizando un instrumento de sorción gravimétrica de vapor (SGV) SGA 100 (VTI Corporation) con las siguientes características:

De sequedad a 90% de HR y al revés, en pasos de, por ejemplo, 10% de HR.

15 Condición de equilibrio: < 0.01 % en peso en 10 minutos (< 0.001 % en peso/min).

Se colocaron aproximadamente 5 mg de la muestra de prueba en la cubeta y se evaluaron.

Morfología

Se investigó la morfología de una muestra de prueba típica utilizando un microscopio electrónico de barrido (MEB) Jeol JSM-5200, utilizando una magnificación de hasta 3500 aumentos.

20 Se pulverizaron unas pocas partículas sobre el portador de muestras que contenía una cinta de carbono adhesiva, se recubrieron con una capa fina de oro y se investigaron.

Métodos químicos generales

25 Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se registraron en un instrumento Varian Unity Inova de 300 MHz o Varian Unity Inova de 400 MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_H 7.27 ppm), sulfóxido de dimetilo-*d*₆ (δ_H 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_H 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_H 3.31 ppm) se utilizaron como referencias internas. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (0.040-0.063 mm, Merck). Los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales a menos que se indique lo contrario. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de calidad de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron. A menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, habitualmente entre 20 y 25 °C.

30 Los análisis de LC se llevaron a cabo utilizando instrumentos de HPLC Agilent 1100. Se utilizaron varios métodos de LC para el análisis de los productos.

Los análisis de LCMS se llevaron a cabo utilizando un HPLC WATERS 2790 con un detector de red de fotodiodos y un espectrómetro de masas de cuadrupolo único MicroMass ZMD con interfase de Z-spray.

Abreviaturas:

35 eqequivalente

relrelativo

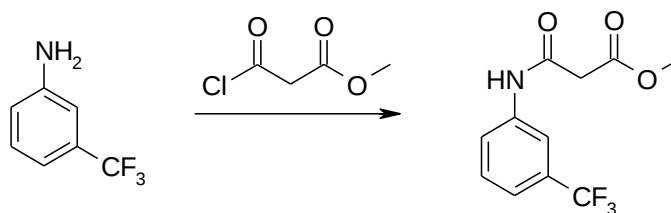
volvolumen

eq volvolumen de material necesario con relación al reactivo limitante

DMSO sulfóxido de dimetilo

40 eq molequivalente molar de material con relación al reactivo limitante

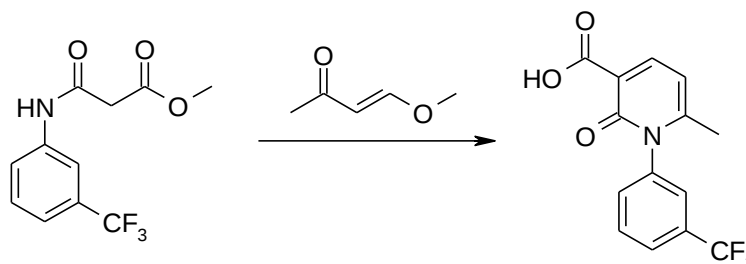
THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1**3-Oxo-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)propanoato de metilo**

Se introdujo hidrogenocarbonato de sodio (26.0 kg, 1.7 eq mol) y a continuación acetona (58.6 L, 2 vol rel). Se introdujo 3-(trifluorometil)anilina (29.3 kg, 1 eq mol, reactivo limitante), a continuación se añadió acetona (14.7 L, 0.5 vol rel) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se diluyó cloruro de metilmalonilo (25.8 kg, 1.05 eq mol) con acetona (29.3 L, 1 vol rel) y se añadió, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Se introdujo una línea de lavado de acetona (14.7 L, 0.5 vol rel) y se agitó la mezcla de reacción hasta que el análisis por HPLC confirmó que la reacción se había completado. A continuación, se introdujo agua (293 L, 10 vol rel) y se eliminó la acetona mediante destilación. A continuación, se enfrió la reacción hasta 20 °C. Se añadió otra porción de agua (171.2 L, 4 vol rel) y se agitó la reacción para que precipitara el producto. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con agua (2 x 58.6 L, 2 x 2 vol rel), una vez con isohexano (146.5 L, 5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (39.5 kg, 151.7 mol, 84%); ¹H RMN (CDCl₃): δ 3.51 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 7.38 (d, 1H, J 7.9 Hz); 7.45 (t, 1H, J 7.9 Hz); 7.76 (d, 1H, J 7.7 Hz); 7.85 (s, 1H); 9.42 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 262.2 (MH⁺).

Ejemplo 1a**Preparación alternativa de 3-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)propanoato de metilo**

Se introdujo hidrogenocarbonato de sodio (36.3 kg, 1.7 eq mol) y a continuación acetato de isopropilo (102.5 L, 2.5 vol rel). Se introdujo 3-(trifluorometil)anilina (41.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) y a continuación una línea de lavado de acetato de isopropilo (20.5 L, 0.5 vol rel). La reacción se enfrió hasta 5 °C – 10 °C. Se introdujo cloruro de metilmalonilo (36.5 kg, 1.05 eq mol), manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C, y a continuación se introdujo una línea de lavado de acetato de isopropilo (10.3 L, 0.25 vol rel). La mezcla se agitó hasta que la reacción finalizó, según se determinó por HPLC. La temperatura se ajustó a 20 °C y se introdujo más acetato de isopropilo (71.8 L, 1.75 vol rel) seguido de agua (205 L, 5 vol rel). Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo de manera adicional con salmuera (41 L, 1 vol rel). Se intercambió el disolvente acetato de isopropilo por ciclohexano mediante destilación a presión reducida. Tras añadir un núcleo de cristalización, enfriar hasta 5 °C y agitar, el producto se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con ciclohexano (2 x 41 L, 2 x 1 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (60.6 kg, 232.2 mol, 91%).

Ejemplo 2**Ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

Se disolvió 3-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)propanoato de metilo (39.5 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) en etanol (197.5 L, 5.0 vol rel). Se introdujo una solución de metóxido de sodio en metanol (74.6 kg, al 25% p/p, 2.3 eq mol) y a continuación una línea de lavado de etanol (11.9 L, 0.3 vol rel). Se introdujo *trans*-4-metoxi-3-buten-2-ona (19.2 kg, 1.2 eq mol) en etanol (26.5 L, 0.67 vol rel). La reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó a esta temperatura hasta que la reacción se consideró finalizada, a juzgar por el análisis de HPLC. A continuación, se añadieron agua (67.2 L, 1.7 vol rel) e hidróxido de sodio acuoso 2 M (29.6 L, 0.75 vol rel) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico acuoso 8 M (237.0 L, 6 vol rel) a la solución y se agitó la mezcla durante 1 hora más. La solución se enfrió, se agitó y se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con agua (79.2 L, 2 vol rel) e isohexano (59.2 L, 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (28.6 kg, 96.2 mol, 63% (no corregido para el análisis)); ¹H RMN (CDCl₃): δ 2.14 (s, 3H); 6.57 (d, 1H, J 7.4 Hz); 7.46 (d, 1H, J

8.2 Hz); 7.52 (s, 1H); 7.77 (t, 1H, J 7.8 Hz); 7.85 (d, 1H, J 7.9 Hz); 8.53 (d, 1H, J 7.4 Hz); 13.66 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 298.3 (MH⁺).

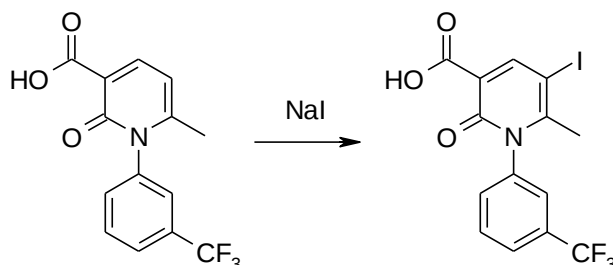
Ejemplo 2a

Preparación alternativa del ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

- 5 Se introdujo 3-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)propanoato de metilo (62.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) y a continuación etanol (310 L, 5 vol rel, 5.3 vol rel). Se introdujo 4,4-dimetoxibutan-2-ona (37.6 kg, 1.2 eq mol) seguida de una línea de lavado de etanol (18.6 L, 0.3 vol rel) y la temperatura se ajustó a 50 °C. Se introdujo metóxido de sodio (al 30 % p/p en metanol) (141.0 kg, 3.3 eq mol), manteniendo la temperatura por debajo de 55 °C. Se aplicó una línea de lavado de etanol (31.0 L, 0.5 vol rel). La reacción se agitó hasta que finalizó, según se determinó por HPLC. Se introdujeron agua (105.4 L, 1.7 vol rel) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 29% (17.2 kg, 0.52 eq mol). La reacción se agitó durante 60 minutos. Se introdujo ácido clorhídrico (al 30% p/p) hasta obtener un pH de 2 y a continuación se enfrió. El producto se aisló mediante filtración, se lavó cinco veces con agua (5 x 124 L, 5 x 2 vol rel) y se secó al vacío hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (50.9 kg, 171.4 mol, 73.5%).

Ejemplo 3

Ácido 5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



- Se añadieron ioduro de sodio (15.1 kg, 1.05 eq mol) y ácido acético (200.2 L, 7 vol rel) al ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (28.6 kg, 1 eq mol, reactivo limitante). Se añadió ácido nítrico al 90% (20.1 kg, 3.0 eq mol) gota a gota. La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó hasta que el análisis por HPLC mostró que la reacción había finalizado. La reacción se enfrió y se agitó. El producto precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua (171.6 L, 6 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (19.2 kg, 45.4 mol, 68%); ¹H RMN (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H); 7.42 (d, 1H, J 8.1 Hz); 7.50 (s, 1H); 7.78 (t, 1H, J 7.8 Hz); 7.85 (d, 1H, J 7.9 Hz); 8.86 (s, 1H); 13.44 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 424.0 (MH⁺).

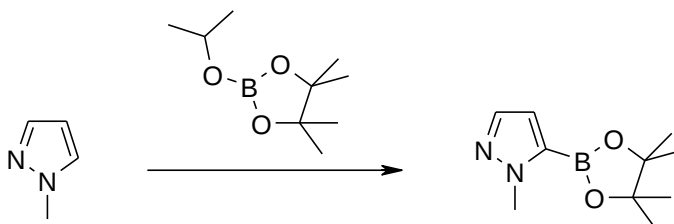
Ejemplo 3a

Preparación alternativa del ácido 5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

- Se añadieron ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (38.6 kg, 1 eq mol, reactivo limitante), yodo (17.4 kg, 0.53 eq mol) y ácido sulfúrico concentrado (3.7 L, 0.1 vol rel) a ácido acético (263.7 L, 6.8 vol rel). Se ajustó la temperatura a 50 °C – 55 °C y se introdujo ácido nítrico al 90% (4.1 kg, 0.6 eq mol) durante 15 minutos. La reacción se agitó hasta que se consideró finalizada, a juzgar por el análisis de HPLC. La reacción se enfrió, se agitó y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó dos veces con agua (2 x 77.0 L, 2 x 2 vol rel) y acetona (2 x 38.6 kg, 2 x 1 vol rel). El sólido se secó al vacío hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (47.0 kg, 111.0 mol, 85.7%).

Ejemplo 4

1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

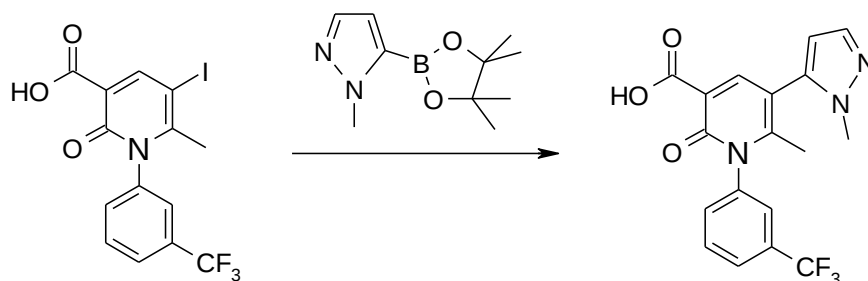


Se introdujo *N*-metilpirazol (6.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) seguido de tetrahidrofurano anhidro (84 L, 14 vol rel) y se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C . Se introdujo *n*-hexilitio (2.3 M solución en hexanos, 23.6 kg, 1.05 eq mol), manteniendo la temperatura por debajo de -5°C , y a continuación se introdujo una línea de lavado de isohexano (1.2 L, 0.2 vol rel). La mezcla de reacción se agitó por debajo de -5°C . Se diluyó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14.9 kg, 1.1 eq mol) con tetrahidrofurano anhidro (6.0 L, 1 vol rel) y se introdujo en la reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . Se introdujo una línea de lavado de tetrahidrofurano anhidro (3.0 L, 0.5 vol rel) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se calentó hasta 25°C . Se introdujo una solución de ácido acético glacial (6.6 kg, 1.5 eq mol) en agua (36 L, 6 vol rel) en la reacción durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Las fases se separaron y se conservó la fase orgánica. El cambio de disolvente por acetonitrilo mediante destilación proporcionó el compuesto del título como una solución en acetonitrilo. Se determinó el rendimiento de la solución del compuesto del título mediante análisis de GC; ^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1.31 (s, 12H); 3.98 (s, 3H); 6.62 (d, 1H, J 1.9 Hz); 7.45 (d, 1H, J 2.1 Hz) ppm.

Nota: en el caso de que se utilice dicloruro de (1,1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno)paladio(II) como catalizador en el Ejemplo 5, el cambio de disolvente por acetonitrilo en el último paso de este proceso no será necesario.

Ejemplo 5

Ácido 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se introdujo acetonitrilo (30.3 L, 3 vol rel) seguido de acetato de paladio (II) (260 g, 0.05 eq mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (980 g, 0.1 eq mol). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de carbonato de potasio (10.0 kg, 3.0 eq mol) en agua (60.6 L, 6 vol rel) a la reacción. Se añadió una solución de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (al 31.8 % p/p, 20.3 kg, 1.3 eq mol) en acetonitrilo y a continuación se añadió ácido 5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (10.1 kg, 1 eq mol, reactivo limitante). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó hasta que la reacción finalizó, según se determinó mediante el análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El sólido retenido en el filtro se lavó con acetonitrilo (10.1 L, 1 vol rel) y dicho sólido retenido en el filtro se descartó. Se calentó el filtrado hasta 50°C . Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico 6 M (60.6 L, 6 vol rel) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 60 minutos, se enfrió hasta 5°C y se agitó durante toda la noche. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con agua (2 x 20.2 L, 2 x 2 vol rel) y con acetonitrilo (10.1 L, 1 vol rel) frío (aproximadamente 5°C). El sólido se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (8.1 kg, 21.5 mol, 77%); ^1H RMN (d_6 -DMSO): δ 1.87 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 6.35-6.37 (m, 1H); 7.54-7.55 (m, 1H); 7.83-7.91 (m, 2H); 7.95-7.97 (m, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 13.80 (s, 1H); LCMS: m/z 378.3 (MH^+).

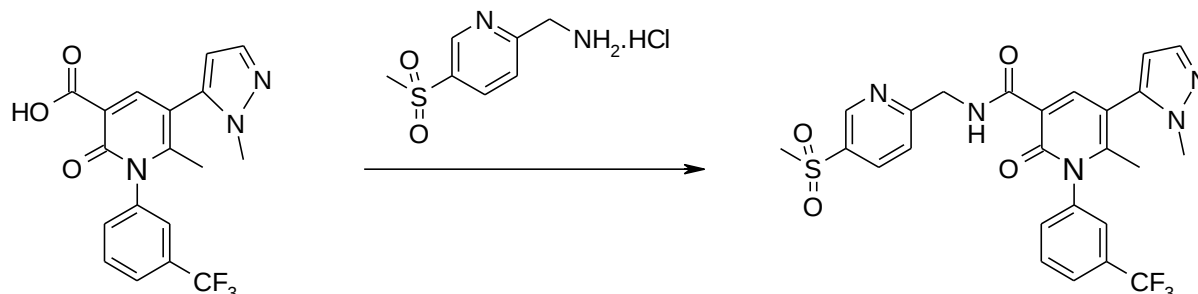
Ejemplo 5a

Preparación alternativa del ácido 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se añadió acetonitrilo 117.5 L, 2.5 vol rel) a 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (322.0 kg, al 12.2 % p/p como una solución en THF/hexanos, 1.7 eq mol). Se introdujo dicloruro de (1,1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno)paladio(II) (3.79 kg, 0.05 eq mol) y a continuación agua (235 L, 5 vol rel). Después de agitar, se añadió trietilamina (33.7 kg, 3 eq mol) y se aplicó una línea de lavado de agua (47.0 L, 1 vol rel). Después de agitar adicionalmente, se introdujo ácido 5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (47.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante). La reacción se calentó y se agitó hasta que la reacción se consideró finalizada según el análisis por HPLC. La reacción se enfrió y se añadió *N*-acetil-L-cisteína (1.9 kg, 0.1 eq mol). Después de agitar adicionalmente, la reacción se filtró. Se calentó el filtrado y se añadió ácido sulfúrico 4 M (118.7 L, 2.5 vol rel). La reacción se agitó y a continuación se enfrió. El producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó dos veces con agua (2 x 94 L, 2 x 2 vol rel) y acetonitrilo (47.0 L, 1 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (35.0 kg, 92.8 mol, 83%).

Ejemplo 6

6-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto (I))



- 5 Se introdujeron el ácido 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (52.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) y acetonitrilo (208 L, 4 vol rel). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Se introdujo una solución de 1,1'-carbonyldiimidazol en acetonitrilo (208 L, 4 vol rel) en la reacción hasta que dicha reacción finalizó, según se determinó por HPLC. Se introdujo el monoclóridato de C-(5-(metanosulfonil)piridin-2-il)metilamina (33.8 kg, 1.1 eq mol) y la reacción se mantuvo a 50 °C hasta que se consideró finalizada, según se determinó por HPLC. Se introdujo agua (780 L, 15 vol rel). La mezcla de reacción se agitó, se enfrió y se agitó adicionalmente. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con agua (2 x 104 L, 2 x 2 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (96.0 kg, 176.0 mol, 96%); ¹H RMN (*d*₆-DMSO): δ 1.83 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.73 (d, 2H, *J* 5.8 Hz); 6.33 (d, 1H, *J* 1.9 Hz); 7.53 (d, 1H, *J* 1.9 Hz); 7.57 (d, 1H, *J* 8.3 Hz); 7.81-7.88 (m, 2H); 7.92-7.94 (m, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.27 (dd, 1H, *J* 2.3, 7.9 Hz); 8.99 (d, 1H, *J* 2.3 Hz); 10.06 (t, 1H, *J* 6.0 Hz); LCMS: *m/z* 546.3 (MH⁺).

Intermedio

El clorhidrato de C-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)metilamina utilizado como material de partida se preparó como se indica a continuación.

5-Metanosulfonilpiridin-2-carbonitrilo

- 20 Se añadió metanosulfonato de sodio (13.7 kg, 1.4 eq mol) a 5-bromo-2-cianopiridina (17.5 kg, 1 eq mol, reactivo limitante) y DMSO (103.6 L, 6 vol rel) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se añadió agua (163 L, 9.3 vol rel) para que el producto precipitara. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante al menos 9 horas. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con agua (40 L, 2.3 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (10.9 kg, 5.9 mol, 60%); ¹H RMN (CDCl₃): 9.24 (dd, 1H, *J* 0.8, 2.3 Hz); 8.41 (dd, 1H, *J* 2.3, 8.2 Hz); 7.93 (dd, 1H, *J* 0.8, 8.2 Hz); 3.17 (s, 3H) ppm.

Preparación alternativa de 5-metanosulfonilpiridin-2-carbonitrilo

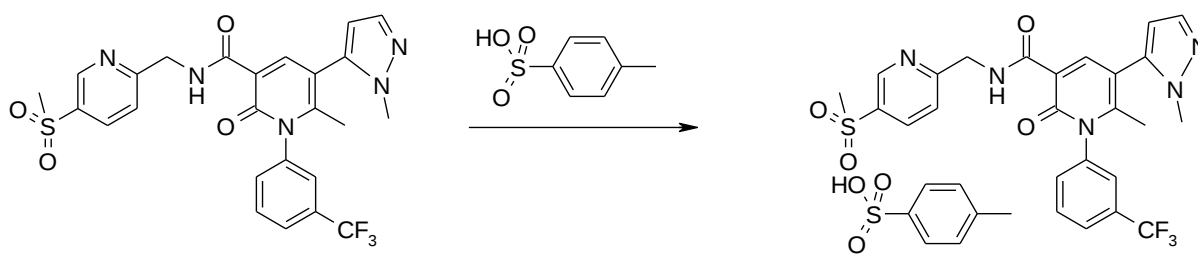
- 30 Se introdujeron 5-bromo-2-cianopiridina (38.0 kg 1.0 eq mol, reactivo limitante) y metanosulfonato de sodio (29.68 kg, 1.4 eq mol) y a continuación DMSO (228 L, 6 vol rel). La reacción se calentó hasta 100 °C – 105 °C y se agitó hasta que la reacción finalizó, a juzgar por el análisis de HPLC. Después de enfriar, la mezcla de reacción se añadió sobre agua precalentada (356 L, 9.4 vol rel). Después de enfriar y agitar, el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con agua (456 L, 12 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (33 kg, 18.1 mol, 87%).

Monoclóridato de C-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)metilamina

- 35 Se añadieron etanol absoluto (30.7 L, 10 vol rel), ácido clorhídrico 6 M acuoso al 32% (3.9 kg, 2 eq mol) y paladio sobre carbón (303 g, 1.50 g, al 10 % p/p) a 5-metanosulfonilpiridin-2-carbonitrilo (3.0 kg, 1 eq mol, reactivo limitante). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (2.5 bar) a 25 °C hasta que la reacción finalizó, a juzgar por el análisis de HPLC. Se introdujo agua (5.4 L, 1.8 vol rel). La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con agua (1.8 L, 0.6 vol rel). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió etanol (30.0 L, 10 vol rel). La mezcla se enfrió, se agitó y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (16.9 L, 5.6 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (3.1 kg, 13.8 mol, 84%); ¹H RMN (*d*₆-DMSO): 9.10 (d, 1H, *J* 2.4 Hz); 8.73 (s, 3H); 8.41 (dd, 1H, *J* 2.4, 8.3 Hz); 7.82 (d, 1H, *J* 8.2 Hz); 4.30-4.34 (m, 2H); 3.35 (s, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 187.3 (MH⁺).

Preparación alternativa del monoclorhidrato de C-(5-metanosulfonilpiridin-2-il)metilamina

Se añadieron paladio sobre carbón (2.0 kg, al 5 % p/p), etanol (110 L, 5 vol rel), agua (14 L, 0.64 vol rel) y ácido clorhídrico (25.04 kg, al 32% p/p) a 5-metanosulfonilpiridin-2-carbonitrilo (22 kg, 1.0 eq mol, reactivo limitante). A continuación, se aplicó una línea de lavado de etanol (16 L, 0.7 vol rel). La mezcla de reacción se calentó y se sometió a una atmósfera de hidrógeno hasta que la reacción finalizó, según se determinó mediante el análisis por HPLC. Se introdujo agua (108 L, 4.9 vol rel), se filtró el catalizador y se lavó con agua (36 L, 1.6 vol rel). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida hasta obtener aproximadamente 2.5 vol rel. A continuación, la reacción se calentó y se introdujo etanol (126.3 L, 5.7 vol rel). La mezcla de reacción se enfrió, se agitó y se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con etanol (73.7 L, 3.3 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (20.1 kg, 9.05 mol, 82%).

Ejemplo 7**Forma A del tosilato de 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Forma A del tosilato del compuesto (I))**

Se introdujeron 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (6.06 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante) y acetonitrilo (121.7 mL, 20 vol rel) y se calentaron hasta 80 °C. Se añadió una solución de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (2.11 g, 1.0 eq mol) en acetonitrilo (24.34 mL, 4 vol rel). Se llevó a cabo un ciclo de temperatura entre 80 °C y 5 °C (paso opcional). Al alcanzar los 5 °C, la suspensión se pasó a través de un molino con estátor-rotor en línea y el sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con acetonitrilo (9.13 mL, 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (5.98 g, 8.34 mmol, 76%); ¹H RMN (*d*₆-DMSO): δ 1.83 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.73 (d, 2H, J 5.6 Hz); 6.34 (d, 1H, J 1.8 Hz); 7.12 (d, 2H, J 7.7 Hz); 7.46-7.49 (m, 2H); 7.54-7.55 (m, 1H); 7.58 (d, 1H, J 8.5 Hz); 7.82-7.88 (m, 2H); 7.92-7.94 (m, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.28 (dd, 1H, J 2.3, 8.2 Hz); 8.99-9.0 (m, 1H); 10.07 (t, 1H, J 5.7 Hz) ppm; LCMS: *m/z* 546.3 [MH - tosilato]⁺.

Ejemplo 7a**Preparación a gran escala de la Forma A del tosilato del compuesto (I)**

En un reactor, se introdujeron 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (45.3 kg, 83.0 mol, reactivo limitante) y acetonitrilo (906 L, 20 vol rel) y se calentaron hasta 80 °C. Se añadió una solución de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (15.9 kg, 1.0 eq mol) en acetonitrilo (181.2 L, 4 vol rel). Tras aplicar una línea de lavado de acetonitrilo (45.3 L, 1 vol rel), se llevó a cabo un ciclo de temperatura entre 80 °C y 5 °C. Al alcanzar los 5 °C, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con acetonitrilo (68.0 L, 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el compuesto del título (52.8 kg, 73.6 mol, 89%).

En el caso de que sea necesario, la Forma A del tosilato del compuesto (I) se puede moler antes de aislarla mediante filtración, utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 7a anterior.

Ejemplo 8**Preparación de sales de la (5-metanosulfonilpiridin-2-ilmetil)amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico****Ejemplo 8a****Forma A del tosilato del compuesto (I)**

Se disolvió la (5-metanosulfonilpiridin-2-ilmetil)amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (compuesto (I)) (4.50 g, 8.26 mmol) en acetonitrilo (270 mL). Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (1.57 g, 8.26 mmol) disuelto en acetonitrilo (13 mL) a temperatura ambiente a la solución agitada del compuesto (I). El producto empezó a precipitar en poco tiempo. La suspensión se agitó durante toda la noche. Se eliminaron aproximadamente 100 mL de acetonitrilo mediante evaporación. La suspensión se volvió a agitar durante toda la noche y a continuación se filtró. El producto se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto del título; se obtuvieron 5.18 g, 7.22 mmol, 87%.

Ejemplo 8b**Mesilato del compuesto (I)**

El mesilato del compuesto (I) se sintetizó utilizando un método análogo al descrito para la síntesis del tosilato del compuesto (I) en el Ejemplo 8a, a partir del compuesto (I) (2.0 g, 3.67 mmol) y ácido metanosulfónico (0.35 g, 3.67 mmol), para proporcionar el compuesto del título; se obtuvieron 2.2 g, 3.45 mmol, 94%.

Ejemplo 8c**Forma A del *p*-xileno-2-sulfonato (2,5-dimetilbencenosulfonato) del compuesto (I)**

El *p*-xileno-2-sulfonato del compuesto (I) se sintetizó utilizando un método análogo al descrito para la síntesis del tosilato del compuesto (I) en el Ejemplo 8a, a partir del compuesto (I) (50 mg, 0.092 mmol) y ácido *p*-xileno-2-sulfónico (20 mg, 0.092 mmol). Después de agitar durante toda la noche, no se observó precipitación. Después de evaporar el 50% del disolvente y agitar durante otra noche, se observó una buena precipitación del producto del título; se obtuvieron 56 mg, 0.076 mmol, 83%. La Forma A del *p*-xileno-2-sulfonato (2,5-dimetilbencenosulfonato) del compuesto (I) resultó ser cristalina y proporcionó el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 8.

Ejemplo 8d**Esilato del compuesto (I)**

El esilato del compuesto (I) se sintetizó utilizando un método análogo al descrito para la síntesis del tosilato del compuesto (I) en el Ejemplo 8a, a partir del compuesto (I) (50 mg, 0.092 mmol) y ácido etanosulfónico (9.3 mg, 0.092 mmol). Después de agitar durante toda la noche, no se observó precipitación. Se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo (2 mL). Se formó una suspensión. La suspensión se agitó durante toda la noche, se filtró y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el producto del título; se obtuvieron 49 mg, 0.075 mmol, 81%.

Ejemplo 8e**1,5-Naftalenodisulfonato del compuesto (I)**

Se intentó sintetizar la sal del ácido 1,5-naftalenodisulfónico del compuesto (I) utilizando el mismo procedimiento utilizado para la preparación del tosilato del compuesto (I) descrito en el Ejemplo 8a, utilizando el compuesto (I) (50 mg, 0.092 mmol) y 1.0 ó 0.5 equivalentes de ácido 1,5-naftalenodisulfónico (26.5 mg, 0.092 mmol) o (13.3 mg, 0.046 mmol). Debido a que el ácido sulfónico es muy poco soluble, se añadió más acetonitrilo (200 µL) y metanol (100 µL). Se formaron precipitados en ambas reacciones. Las suspensiones se agitaron durante toda la noche. Al día siguiente, los precipitados se habían transformado en sólidos de tipo gomoso. Se detuvieron las cristalizaciones y se evaporaron los disolventes. Se ensayaron otros tres disolventes, según se indica a continuación.

Los residuos de los dos experimentos descritos anteriormente se dividieron en tres partes cada uno. A cada parte se le añadió un disolvente seleccionado entre etanol, dioxano o acetato de etilo. Se formaron suspensiones y se agitaron durante toda la noche. Los sólidos de las suspensiones resultaron ser sustancialmente amorfos o poco cristalinos.

Ejemplo 8f**Clorhidrato del compuesto (I)**

Se intentó sintetizar el clorhidrato del compuesto (I) utilizando el mismo método descrito en el Ejemplo 8a para la preparación del tosilato del compuesto (I), a partir del compuesto (I) (50 mg, 0.092 mmol) y ácido clorhídrico (92 µL, 0.092 mmol, 1 M en agua). Después de agitar durante toda la noche, no se observó precipitación. Se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo (2 mL). Se formó una suspensión. La suspensión se agitó durante toda la noche. El sólido resultó ser sustancialmente amorfo o poco cristalino.

Ejemplo 8g**Sulfato del compuesto (I)**

Se intentó sintetizar el sulfato del compuesto (I) utilizando el mismo método descrito en el Ejemplo 8a para la preparación del tosilato del compuesto (I), a partir del compuesto (I) (50 mg, 0.092 mmol) y ácido sulfúrico (2 g) (92 µL, 0.092 mmol, 1 M en agua). Después de agitar durante toda la noche, no se observó precipitación. Se evaporó el disolvente y se añadió acetonitrilo (1 mL). Se formó una suspensión. La suspensión se agitó durante toda la noche. El sólido resultó ser sustancialmente amorfo o poco cristalino.

Ejemplo 9

Tosilato de 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Forma A del tosilato del compuesto (I)) preparado utilizando disolventes que no sean acetonitrilo

Ejemplo 9a

- 5 Se añadió tetrahidrofurano (120 mL, 40 vol rel) al compuesto (I) (3 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 65 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.06 g, 1.0 eq mol) en tetrahidrofurano (6.0 mL, 2 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Tras agitar y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con tetrahidrofurano (6.0 mL, 2 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (3.52 g, 4.90 mmol, 89%).

Ejemplo 9b

- 10 Se añadió butironitrilo (45 mL, 15 vol rel) al compuesto (I) (3 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 100 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.06 g, 1.0 eq mol) en butironitrilo (18 mL, 6 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Tras agitar y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con butironitrilo (4.5 mL, 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (3.37 g, 4.70 mmol, 85%).
- 15

Ejemplo 9c

- 20 Se añadió cetona etil metílica (150 mL, 30 vol rel) al compuesto (I) (5 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 80 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.76 g, 1.0 eq mol) en cetona etil metílica (20 mL, 5 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Se aplicó una línea de lavado de cetona etil metílica (5 mL, 1 vol rel). Tras agitar, aplicar un ciclo de temperatura y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con cetona etil metílica (2 x 25 mL, 2 x 5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (5.93 g, 8.19 mmol, 89%).

Ejemplo 9d

- 25 Se añadió ciclohexanona (50 mL, 20 vol rel) al compuesto (I) (2.5 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 80 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (881 mg, 1.0 eq mol) en ciclohexanona (10 mL, 4 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Se aplicó una línea de lavado de ciclohexanona (2.5 mL, 1 vol rel). Tras agitar, aplicar un ciclo de temperatura y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con ciclohexanona (2 x 3.75 mL, 2 x 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (2.31 g, 3.14 mmol, 69%).

Ejemplo 9e

- 30 Se añadió acetona (150 mL, 30 vol rel) al compuesto (I) (5 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 55 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.77 g, 1.0 eq mol) en acetona (10 mL, 2 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Tras agitar y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con acetona (10 mL, 2 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (5.98 g, 8.33 mmol, 91%).
- 35

Ejemplo 9f

- 40 Se añadió butan-1-ol (135 mL, 45 vol rel) al compuesto (I) (3 g, 1.0 eq mol, reactivo limitante). Se ajustó la temperatura a 100 °C y se formó una solución. Se disolvió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1.06 g, 1.0 eq mol) en butan-1-ol (12 mL, 4 vol rel). Se añadió esta solución a la reacción. Se aplicó una línea de lavado de butan-1-ol (3 mL, 1 vol rel). Tras agitar, aplicar un ciclo de temperatura y enfriar, el sólido se aisló mediante filtración, se lavó dos veces con butan-1-ol (2 x 4.5 mL, 2 x 1.5 vol rel) y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar el tosilato del compuesto (I) (2.96 g, 4.03 mmol, 73%).

Caracterización de la Forma A del tosilato del compuesto (I)

- 45 La difracción de rayos X en polvo de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (Figura 1) indica que el material es cristalino. Los picos más destacados del patrón de DRXP de la Forma A del tosilato del compuesto (I) se han descrito anteriormente en la presente y se enumeran en la Tabla 3. La calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la Forma A del tosilato del compuesto (I) muestra una endoterma de fusión única que empieza a aproximadamente 237 °C (Figura 2). No se observaron pérdidas de peso apreciables en el análisis termogravimétrico (Figura 2). Las medidas de sorción de humedad que utilizan sorción gravimétrica de vapor (SGV) mostraron que la Forma A del tosilato del compuesto (I) presenta una recaptación de la humedad muy baja, de aproximadamente un 0.2% a una
- 50 humedad relativa (HR) de un 80%.

Biodisponibilidad de la Forma A del tosilato del compuesto (I)

Se evaluó la diferencia entre la biodisponibilidad de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en una cápsula de gelatina y la del compuesto (I) cristalino en forma de base libre en una suspensión acuosa mediante el estudio en perros descrito a continuación:

- 5 Se administró oralmente a perros beagle (cada formulación se administró a tres perros) la Forma A del tosilato del compuesto (I) (dosis equivalente a 1.0 mg/kg del compuesto (I) en forma de base libre) en una cápsula de gelatina o una suspensión acuosa de 0.8 mg/kg de compuesto (I) cristalino en forma de base libre suspendido en agua junto con un 1.2% p/p de Avicel y un 0.1% p/p de Polisorbato 80. En la Figura 4 se muestra la concentración en plasma evaluada para el compuesto (I) tras la administración oral.
- 10 La biodisponibilidad calculada a partir de los resultados del estudio en perros fue de aproximadamente un 38% para la Forma A del tosilato del compuesto (I) en cápsulas y solo de aproximadamente un 12% para la suspensión acuosa de la base libre. Por consiguiente, la biodisponibilidad de la Forma A del tosilato del compuesto (I) fue aproximadamente 3 veces mayor que la de la base libre.

Ejemplo 10

- 15 **Formulación de comprimidos de la Forma A del tosilato del compuesto (I) preparada mediante compactación con rodillos**

Se preparó una formulación de comprimidos recubiertos que contenía los componentes mostrados en la Tabla 4, utilizando compactación con rodillos y los procesos de recubrimiento descritos a continuación.

Tabla 4

Materiales	Cantidad (mg por comprimido)	Cantidad por lote (kg)
Forma A del tosilato del compuesto (I) (micronizada) ¹ (equivalente a 30 mg de compuesto (I))	39.9	1.98
Celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH101, SCG)	314.1	15.72
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (de ThermoPhos)	20.0	1.00
Polivinilpirrolidona entrecruzada (Kollidon CL, de BASF)	16.0	0.80
Laurilsulfato de sodio (SDS)	4.0	0.20
Estearilfumarato de sodio	6.0	0.30

- 20 1. Los 39.9 mg/comprimido del tosilato del compuesto (I) mostrados en la Tabla 4 equivalen a 39.5 mg/comprimido de la Forma A del tosilato del compuesto (I) con una pureza del 100%.

Núcleo del comprimido

- 25 El tosilato del compuesto (I) se trituró moliéndolo a través de un tamiz adecuado y a continuación se mezcló con aproximadamente dos tercios de celulosa microcristalina en un mezcladora de tambor. La premezcla se trituró moliéndola a través de un tamiz adecuado. A continuación, el fosfato de calcio dibásico dihidratado, la polivinilpirrolidona entrecruzada, el SDS (molido) y la celulosa microcristalina restante se trituraron, cada uno de ellos, de manera similar. A continuación, la premezcla y los excipientes se mezclaron conjuntamente en una mezcladora de tambor para producir una mezcla homogénea. Se tamizaron dos tercios del estearilfumarato de sodio y se mezclaron con la mezcla, que se granuló en seco a continuación utilizando un compactador con rodillos convencional (Alexanderwerk WP 120 x 40V). Los gránulos resultantes se mezclaron con el resto del estearilfumarato de sodio tamizado y se prensaron para obtener los núcleos de los comprimidos. Se prensaron ocho lotes conjuntamente para obtener núcleos de comprimidos.

Recubrimiento del comprimido

- 35 A continuación, los núcleos de los comprimidos (4 lotes de 40 kg) se recubrieron utilizando un bombo de recubrimiento convencional. El recubrimiento de película se aplicó pulverizando una suspensión acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 6000 y dióxido de titanio sobre los núcleos de los comprimidos. El recubrimiento de los comprimidos consistió en 10.6 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (Hidromelosa 6 Pas), 2.7 mg de polietilenglicol 6000 (PEG6000) y 2.7 mg de dióxido de titanio por comprimido.

Los comprimidos que contenían la Forma A del tosilato del compuesto (I) que proporcionaba el equivalente de 2.5 mg y 10 mg del compuesto (I) se prepararon utilizando un método análogo, aumentando la cantidad de celulosa microcristalina para compensar la menor cantidad de la Forma A del tosilato del compuesto (I) presente en los comprimidos de menor concentración. Por lo tanto, los núcleos de los comprimidos tenían un peso constante (es decir, la suma de las cantidades de la Forma A del tosilato del compuesto (I) y la celulosa microcristalina fue la misma (aproximadamente 354 mg/comprimido) para los comprimidos de 2.5, 10 y 30 mg).

Disolución

El perfil de disolución de un núcleo de un comprimido preparado según se describe en la Tabla 4 y que contiene la Forma A del tosilato del compuesto (I) (equivalente a 30 mg del compuesto (I) en forma de base libre) se comparó con la disolución de la Forma A cristalina del tosilato del compuesto (I) (equivalente a 30 mg del compuesto (I) en forma de base libre) en una cápsula. La disolución se evaluó en 900 mL de HCl 0.1 M (pH 1), utilizando un aparato de disolución USP 2 (paleta) a 75 rpm y 37 °C en un sistema totalmente automatizado de multidosis G3 de Zymark. El análisis se llevó a cabo con un espectrofotómetro de UV utilizando una longitud de onda de detección de 337 nm. Los resultados se muestran en la Figura 5. El comprimido preparado de acuerdo con la Tabla 4 (puntos de datos representados por rombos) presentó una velocidad de disolución mayor de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en comparación con la disolución de la Forma A del tosilato del compuesto (I) sola en una cápsula (puntos de datos representados por cuadrados).

Ejemplo 11

Formulación de comprimidos de la Forma A del tosilato del compuesto (I) preparada mediante compresión directa

Los comprimidos con la composición mostrada en la Tabla 5 a continuación se prepararon del siguiente modo.

Tabla 5

Materiales	Cantidad (mg por comprimido)
Forma A del tosilato del compuesto (I) (micronizada)	39.5
Celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH101, SCG)	316.5
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (de ThermoPhos)	20.0
Polivinilpirrolidona entrecruzada (Kollidon CL, de BASF)	16.0
Laurilsulfato de sodio (SDS)	4.0
Estearilfumarato de sodio	4.0

Aproximadamente una tercera parte de la celulosa microcristalina (es decir, un tercio de la cantidad total de 158.2 g = aproximadamente 53 g) se tamizó y se mezcló con la Forma A del tosilato del compuesto (I) micronizada tamizada (19.8 g). El fosfato de calcio dibásico dihidratado (10 g), la polivinilpirrolidona entrecruzada (8.0 g) y el SDS (molido en un mortero, 2.0 g) se tamizaron, cada uno de ellos, y se añadieron a la mezcla de la Forma A del tosilato del compuesto (I). La celulosa microcristalina restante se tamizó y se añadió a la mezcla en polvo, la cual se mezcló a continuación en una mezcladora de tambor. Se añadió estearilfumarato de sodio tamizado (1.0 g) a 99 g del polvo mezclado, el cual se prensó para obtener comprimidos utilizando equipos que se pueden adquirir de proveedores comerciales (es decir, Diaf TM20).

Ejemplo 12

Formulación de comprimidos de la Forma A del tosilato del compuesto (I) preparada mediante compactación con rodillos

Se preparó una formulación de comprimidos que contenía los componentes mostrados en la Tabla 6, utilizando el proceso de compactación con rodillos descrito a continuación.

Tabla 6

Materiales	Cantidad (mg por comprimido)
Forma A del tosilato del compuesto (I)	39.5
Celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH101, SCG)	314.5
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (de ThermoPhos)	20.0
Polivinilpirrolidona entrecruzada (Kollidon CL, de BASF)	16.0
Laurilsulfato de sodio (SDS)	4.0
Estearilfumarato de sodio	6.0

5 Aproximadamente una tercera parte de la celulosa microcristalina (es decir, un tercio de la cantidad total de 158 g = aproximadamente 53 g) se tamizó y se mezcló con la Forma A del tosilato del compuesto (I) tamizada (20 g). El fosfato de calcio dibásico dihidratado (10 g), la polivinilpirrolidona entrecruzada (8.0 g) y el SDS (molido en un mortero, 2.0 g) se tamizaron, cada uno de ellos, y se añadieron a la mezcla en polvo que contenía la Forma A del tosilato del compuesto (I). La celulosa microcristalina restante se tamizó y se añadió a la mezcla en polvo, la cual se mezcló a continuación en una mezcladora de tambor. Se añadió estearilfumarato de sodio tamizado (1 g) a 95 g del polvo mezclado y se granuló utilizando un equipo de compactación con rodillos que se puede adquirir de proveedores comerciales (Vector TFC Labo). El polvo granulado se mezcló con estearilfumarato de sodio (0.4 g) y se prensó para obtener comprimidos utilizando un equipo que se puede adquirir de proveedores comerciales (es decir, Diaf TM 20).

Ejemplo 13

15 Efecto del fosfato de calcio dibásico en la disolución y la estabilidad química de la Forma A del tosilato del compuesto (I)

Se prepararon núcleos de comprimidos no recubiertos que contenían los componentes mostrados en la Tabla 7, utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 10, con la diferencia de que la mezcla se granuló en seco por doble compresión utilizando un DIAF en lugar de una compactación con rodillos.

Tabla 7

Materiales	Cantidad (% p/p) Formulación A	Cantidad (% p/p) Formulación B
Forma A del tosilato del compuesto (I)	10	10
Celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH101, SCG)	78.5	83.5
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (de ThermoPhos)	5	-
Polivinilpirrolidona entrecruzada (Kollidon CL, de BASF)	4	4
Laurilsulfato de sodio (SDS)	1	1
Estearilfumarato de sodio	1.5	1.5

20 Los núcleos de los comprimidos se almacenaron a 40 °C con un 75 % de humedad relativa durante 4 semanas y a continuación se analizaron para determinar las impurezas en comparación con los comprimidos al inicio del ensayo.

25 Las impurezas de las composiciones se determinaron utilizando un Acquity UPLC de Waters con una columna C18 Water HSS T3 (100 x 2.1 mm con partículas de 1.8 µm), con una fase móvil con un gradiente de acetonitrilo y tampón de fosfato 10 mM de pH 3.1, y una temperatura de 25 °C. La cantidad de las impurezas se determinó mediante los picos relativos de las impurezas.

Los resultados se muestran en la Tabla 8:

Tabla 8

Formulación	Tiempo de almacenamiento (meses)	Cantidad de impurezas totales (% p/p)
A	0	< 0.05
A	1	0.33
B	0	< 0.05
B	1	1.29

Disolución

5 El perfil de disolución de las formulaciones de comprimidos A y B de la Tabla 7 se determinó en 900 mL de HCl 0.1 M (pH 1), utilizando un aparato de disolución USP 2 (paleta) a 75 rpm y 37 °C en un sistema totalmente automatizado de multidosis G3 de Zymark. El análisis se llevó a cabo con un espectrofotómetro de UV utilizando una longitud de onda de detección de 337 nm. Los resultados se muestran en la Figura 6. Esto muestra que la velocidad de disolución del tosilato del compuesto (I) fue mayor en la formulación A, que contenía fosfato de calcio dibásico, que en la formulación B, que no contenía fosfato de calcio dibásico.

Ejemplo 1410 **Comprimidos preparados mediante compactación con rodillos**

Las composiciones de comprimidos mostradas en la Tabla 9 se prepararon utilizando un método de compactación con rodillos análogo al descrito en el Ejemplo 12.

Tabla 9

Materiales	Cantidad (% p/p) Formulación C	Cantidad (% p/p) Formulación D
Forma A del tosilato del compuesto (I) (micronizada)	10	10
Celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH302)	79	-
Isomalt (Galen IQ)	-	79
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (de ThermoPhos)	5	5
Polivinilpirrolidona entrecruzada (Kollidon CL, de BASF)	4	4
Laurilsulfato de sodio (SDS)	1	1
Estearilfumarato de sodio	1	1

Disolución

15 La disolución de las formulaciones de comprimidos C y D de la Tabla 9 se evaluó utilizando un aparato de disolución USP 2 (paleta) a 75 rpm y 37 °C en un sistema multidosis G3 de Zymark, con un tampón de fosfato 0.05 M a pH 6.8 en un volumen de disolución de 900 mL. El análisis se llevó a cabo con un espectrofotómetro de UV utilizando una longitud de onda de detección de 337 nm. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 1520 **Composición de comprimidos que contiene la Forma A del tosilato del compuesto (I), lactosa y celulosa microcristalina**

25 La composición de comprimidos mostrada en la Tabla 10 se preparó mezclando los componentes, excepto el lubricante, utilizando un método análogo al descrito en el Ejemplo 10 y a continuación llevando a cabo una doble compresión (*slugging*) y molienda de la muestra. El polvo resultante se mezcló con el lubricante y a continuación se formaron los comprimidos.

Tabla 10

Componentes	Cantidad (por comprimido)	Función
Forma A del tosilato del compuesto (I) (correspondiente a 30 mg del compuesto (I))	39.5	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	20	Diluyente
Crospovidona	16	Desintegrante
Lactosa monohidrato	312.5	Diluyente
Laurilsulfato de sodio	4	Surfactante
Estearilfumarato de sodio	8	Lubricante

Ejemplo 16**Preparación de la Forma B del tosilato del compuesto (I)****Ejemplo 16a**

- 5 En un vial, se preparó una solución de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (5.9 mg) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Se añadió ciclohexano (1 mL) rápidamente a la solución. A continuación, se dejó que la mezcla se evaporara hasta sequedad a temperatura ambiente para obtener la Forma B del tosilato del compuesto (I).

Ejemplo 16b

- 10 En un vial, se preparó una solución de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (5 mg) en dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. A continuación el vial se cubrió con papel de aluminio perforado y se dejó reposar la mezcla a 5 °C hasta que se evaporó el disolvente, para obtener la Forma B del tosilato del compuesto (I).

En la Figura 7 se muestra la difracción de rayos X en polvo de la Forma B del tosilato del compuesto (I).

Actividad biológica**15 Prueba de desactivación de la elastasa neutrófila humana por FRET**

- La prueba utiliza elastasa neutrófila humana (ENH) purificada a partir de suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. *et al.* 1976, *Biochemistry*. 15, 836-841). La ENH se almacenó en acetato de sodio (NaOAc) 50 mM, cloruro de sodio (NaCl) 500 mM, pH de 5.5 con un 50% de glicerol añadido a -20 °C. El sustrato de tipo proteasa utilizado fue Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. *et al.* 1979, *Anal. Biochem.* 99, 53-64). El sustrato se almacenó en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a -20 °C. En la prueba se realizaron las adiciones según se indica a continuación: Se añadieron los compuestos de prueba y los controles a placas negras de 96 pocillos de fondo plano (Greiner 655076), 1.0 µL en 100% de DMSO, y a continuación se añadieron 30 µL de ENH en solución amortiguadora de prueba con 0.01% de detergente Triton (marca comercial) X-100. La solución amortiguadora de prueba estaba constituida por: tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) 100 mM (pH 7.5) y NaCl 500 mM. La enzima y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron 30 µL de sustrato en la solución amortiguadora de prueba. La prueba se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones de la enzima ENH y del sustrato durante la incubación fueron de 1.7 nM y 100 µM, respectivamente. A continuación se detuvo el ensayo añadiendo 60 µL de una disolución de detención (ácido acético 140 mM, monocloroacetato de sodio 200 mM, acetato de sodio 60 mM, pH 4.3). Se registró la fluorescencia en un instrumento Wallac 1420 Victor 2 con los siguientes parámetros: excitación 380 nm, emisión 460 nm. Los valores de Cl_{50} se determinaron utilizando el modelo 205 del ajuste de curvas Xlfit.

Cuando se sometió a la prueba anterior, el compuesto (I) (en forma de base libre disuelta en DMSO) proporcionó un valor de Cl_{50} de inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila humana de 12 nM (n = 26).

REIVINDICACIONES

- 1 La Forma A del compuesto 4-metilbencenosulfonato de 6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con al menos un
5 pico específico en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 17.0 o 17.8°.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con picos específicos en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 17.0 o 17.8°.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de
10 rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α con picos específicos en 2θ = aproximadamente 5.1, 7.3, 8.9, 12.9, 16.8, 17.0, 17.8 y 21.9°.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo registrado utilizando una radiación de CuK_α sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
15 1 a 4 mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y fosfato de calcio dibásico.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende un compuesto de acuerdo
20 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, un 40% en peso o menos de fosfato de calcio dibásico, y celulosa microcristalina.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende:
a) de 0.1 a 40 partes de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;
25 b) de 2 a 10 partes de fosfato de calcio dibásico;
c) de 60 a 90 partes de celulosa microcristalina;
d) de 2 a 10 partes de un desintegrante;
e) de 0.1 a 2 partes de un surfactante; y
f) de 0.1 a 3 partes de un lubricante;
30 donde todas las partes son partes por peso de la composición total y la suma de las partes de (a) a (f) = 100.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, la cual es una composición farmacéutica de liberación instantánea para administración oral.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además un recubrimiento.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de
35 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, para su uso en terapia.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de
40 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad del sistema cardiovascular.
15. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende la cristalización de dicha Forma A en un disolvente que se selecciona entre acetónitrilo, tetrahidrofurano, ciclohexanona, butan-1-ol, butironitrilo, cetona isobutil metílica, cetona etil metílica y acetona.

Figura 1

Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del tosilato del compuesto (I).

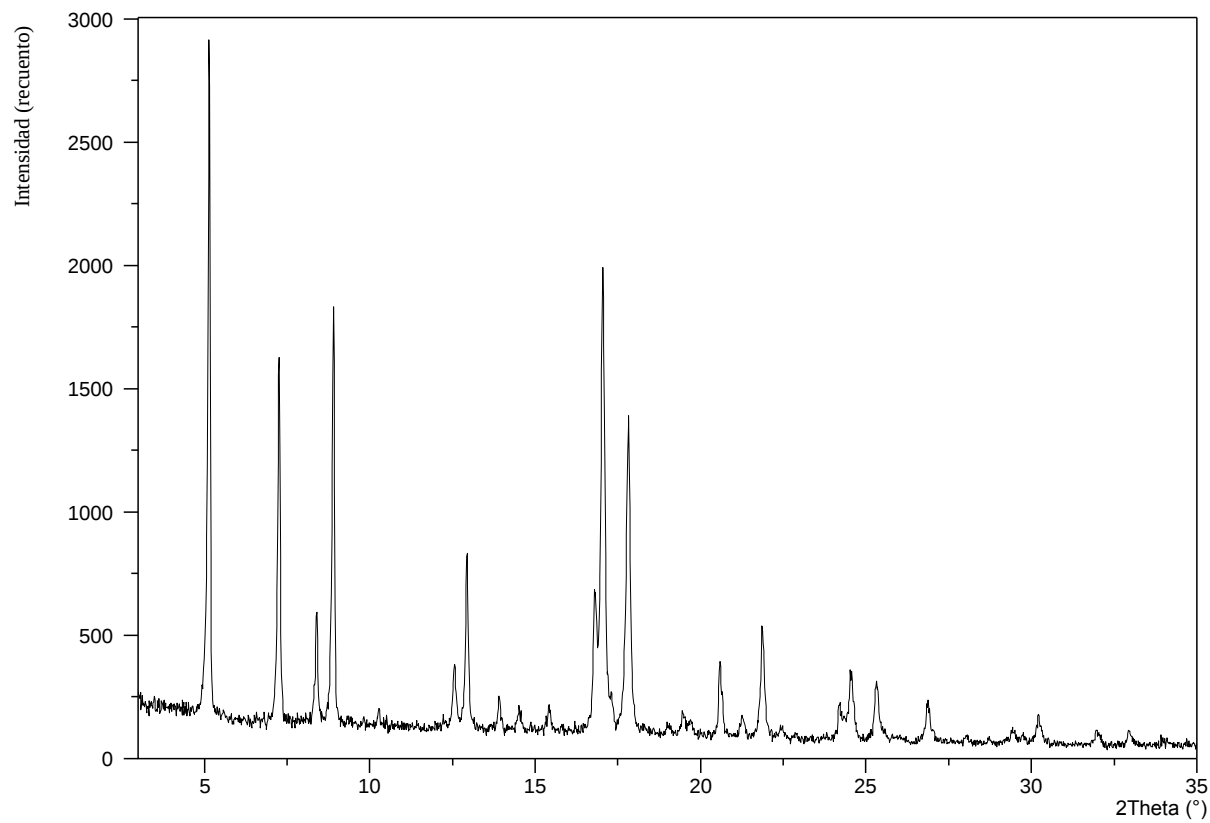


Figura 2

Curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y curva de análisis térmico gravimétrico (ATG) de la Forma A del tosilato del compuesto (I).

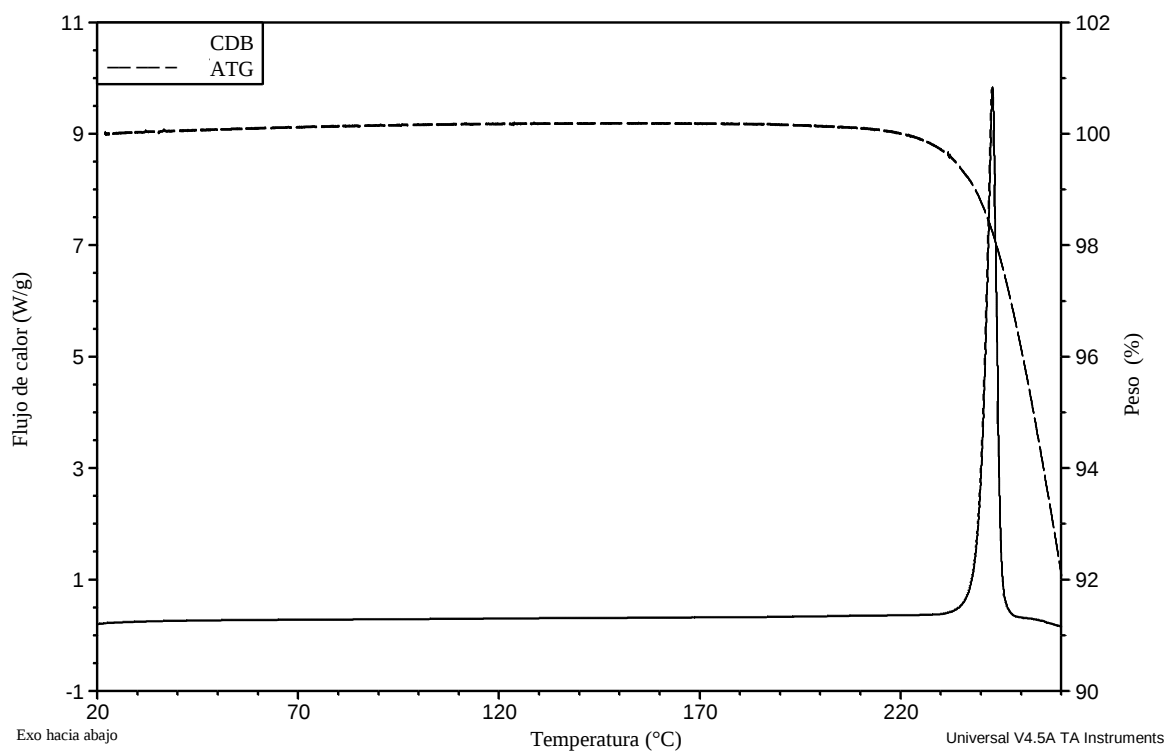


Figura 3

Perfiles comparativos de disolución para comprimidos de la Forma A del tosilato del compuesto (I) (correspondientes a una concentración de 30 mg del compuesto (I)) que contienen celulosa microcristalina o Isomalt en un medio de disolución de pH 6.8.

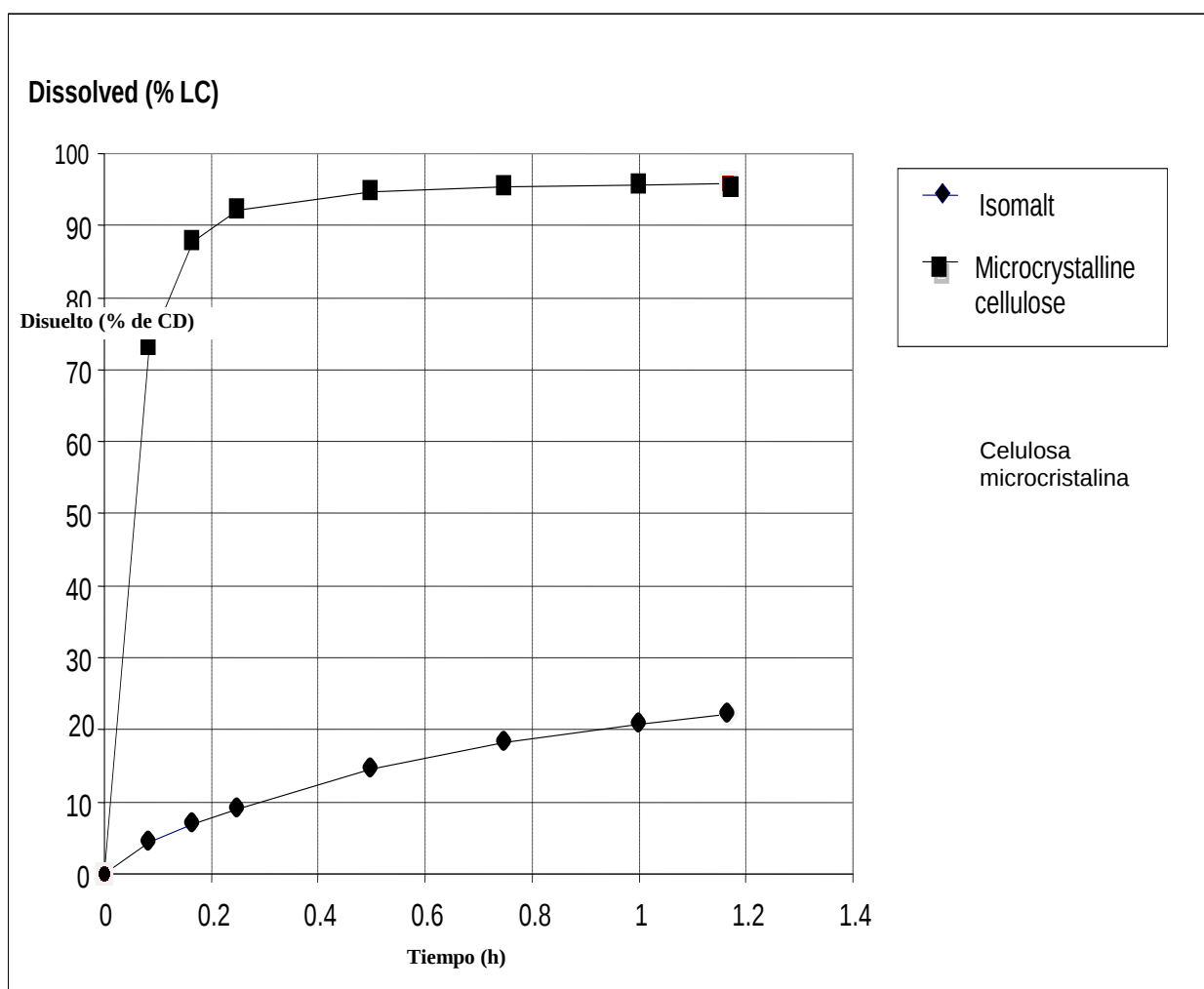


Figura 4

Concentración en sangre (nM) en un perro tras la administración del tosilato del compuesto (I) en cápsula y la base libre del compuesto (I) administrada como una suspensión acuosa.

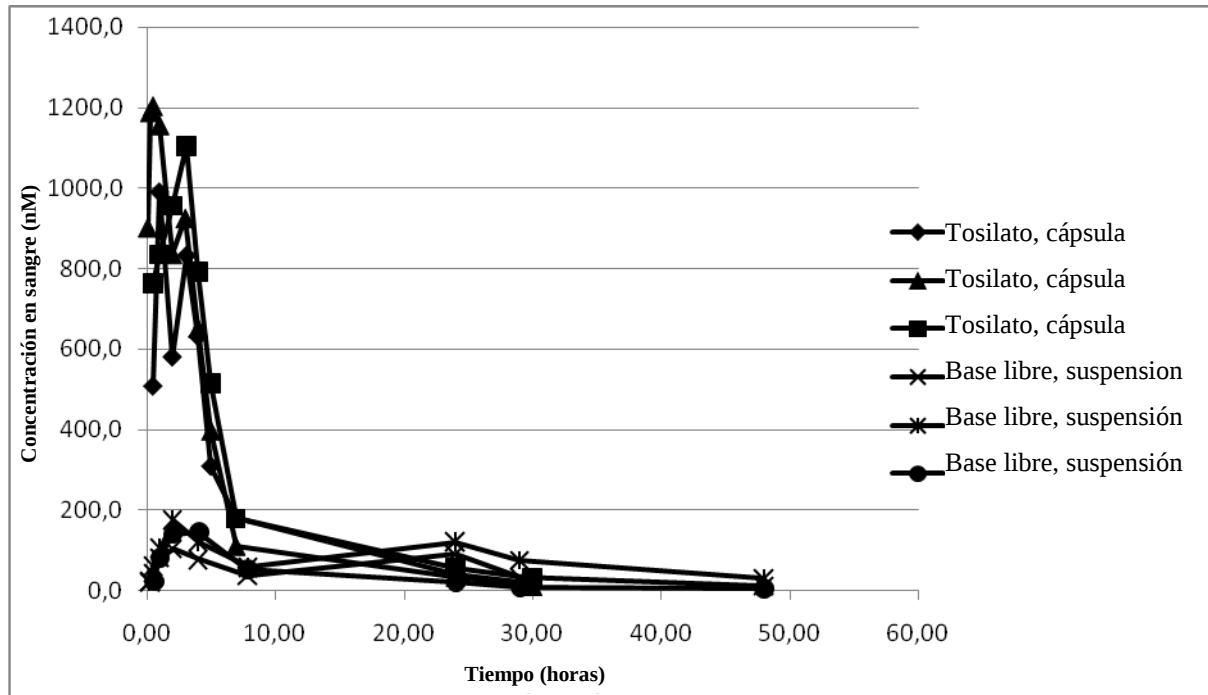


Figura 5

Perfil de disolución de una composición de comprimidos recubiertos con una película que contienen la Forma A del tosilato del compuesto (I) de acuerdo con el Ejemplo 10 (puntos de datos representados por cuadrados) y de la Forma A del tosilato del compuesto (I) en una cápsula (puntos de datos representados por rombos).

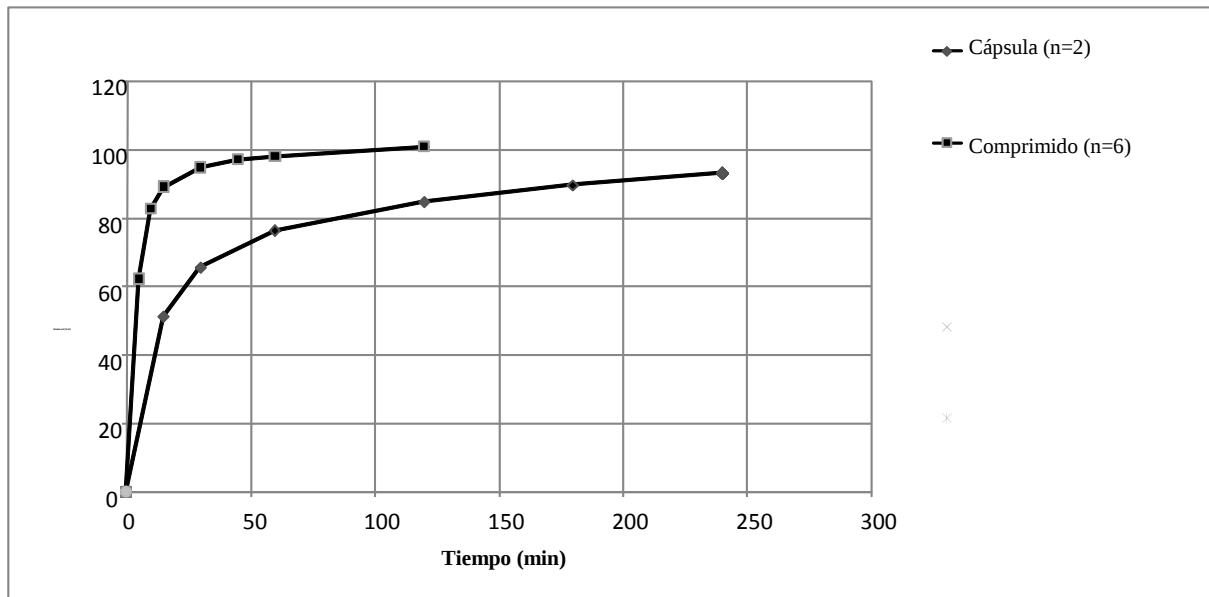


Figura 6

Perfil de disolución de composiciones de comprimidos que contienen un 5% y un 0% de fosfato de calcio dibásico descritas en la Tabla 7 del Ejemplo 13.

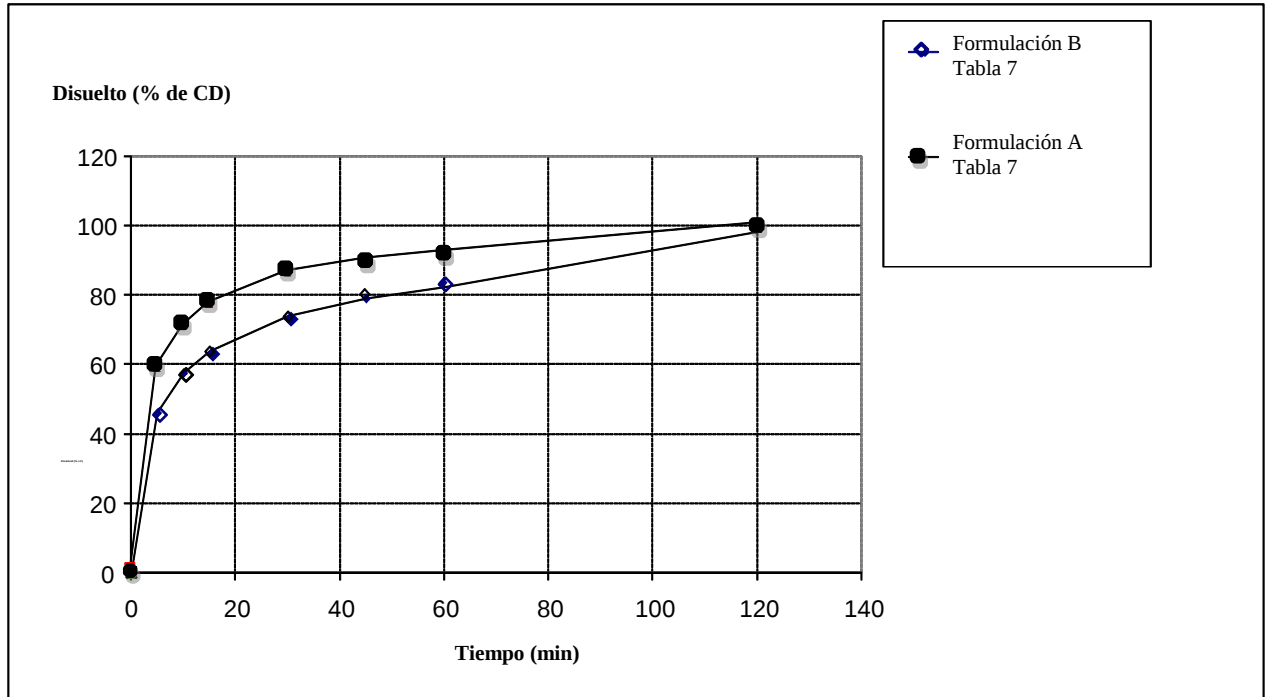


Figura 7

Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la Forma B del tosilato del compuesto (I).

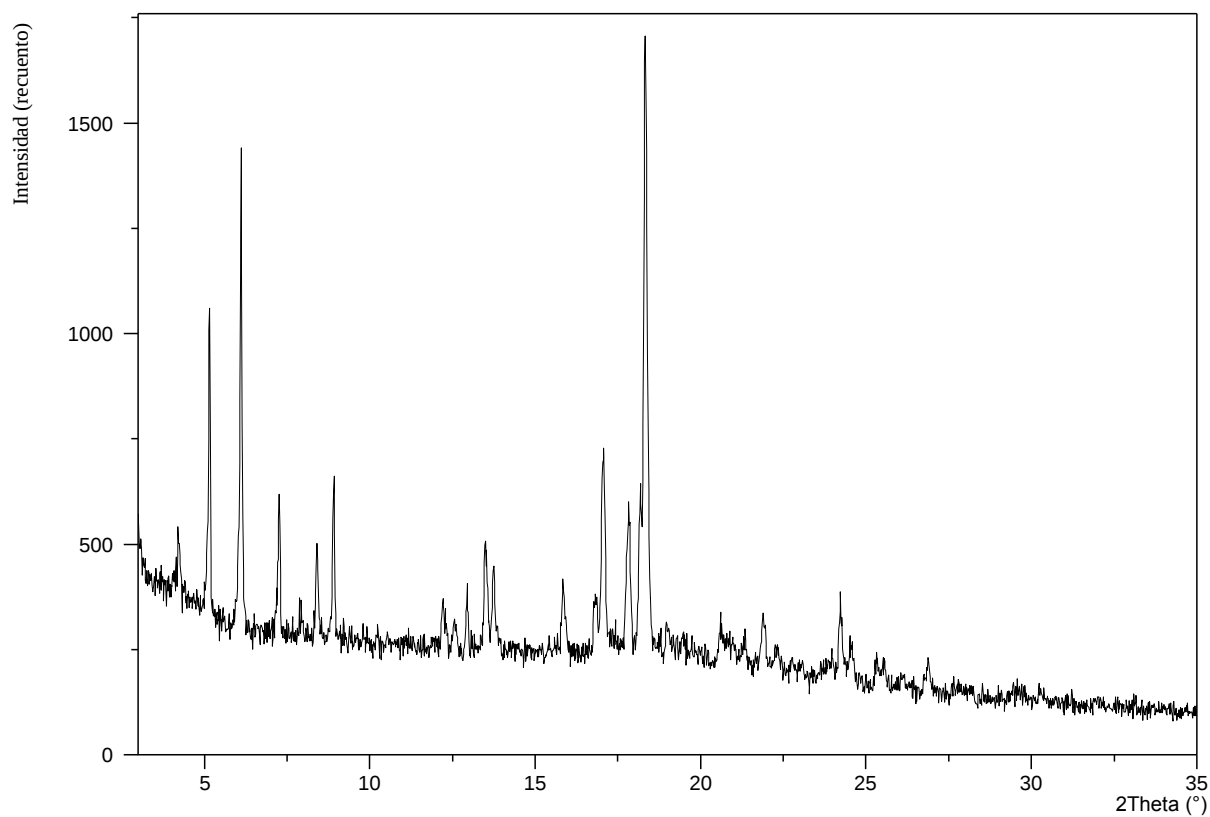


Figura 8

Diagrama de difracción de rayos X en polvo del 2,5-dimetilbencenosulfonato del compuesto (I).

