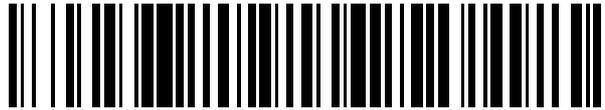


19



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: &\* &( ) ) (

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: &,%&"&\$\$\* D7H# G&\$\$\*#(- (&%

87 Fecha y número de publicación internacional: %&"\$+"&\$\$+ K C\$+\$+-%-

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: &,%&"&\$\$\* 9\*\$,(, &'+f/l

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: \$,%&"&\$\$% 9D'%-' '\* \$

54 Título: : cfa Ug`gCE]XUg`XYB!`&Z `!`V]g`f/2%!`X]a Yf]`Yf]`L!) `!\]Xfcl ]Zb]Q!`%Z `!`X\]Xfc!`(!` cl`cei ]bc`]bU!`" `!`WUfVcl`Ua ]XU

30 Prioridad: &,%&"&\$\$) `l`G+)( ` , %D

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: %/`\$+"&\$\$%+

73 Titular/es: J9FH9L`D<5`FA579I`H75`@G`=B7`CFDCF5`H98`f/`\$`\$`\$`i` L` )`\$`Bcfh`Yfb`5`j`Ybi`Y` 6`cg]`cbZ`A5`\$&&`\$Zl`G`

72 Inventor/es: <l`FH9FZD5`HF`7`5/` ;`CB;`ZM`7`<l`5`B/` MCl`B;`Z7`<F`GHCD`<9F`F`" `7`CBB9`@QVZD5`HF`7`?/` FCK`9ZK`=@5`A/` 7`CGH57`<9Z58F`5`B5/` ?F5K`97Z`A5F`4`GN` :`9B;`ZM`G`<=m` HFI`895I`Z`A5F`HB`

74 Agente/Representante: =NEI`9F8C`"6`@`B7`CZA`Uf]`U5`]WU

9G&\* &( ) ) ( .H

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).

: cfa Ug'gOE]XUg'XY B! Qž ! V]g'ff/2%! X]a Yh'Yh'LEÈ) !\ ]Xfcl ]Z/b]Q! %ž ! X] ]Xfc ! ( ! cl cei ]bc`]bU! ' ! WUFVcl Ua ]XU

8 YgW]dV]Qb

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10 Q\$\$\$%QLa presente invención se refiere a formas en estado sólido, por ejemplo, formas amorfas, de N-[2,4-bis(1,1-dimetilo-etilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, composiciones farmacéuticas de los mismos, y sus métodos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Q\$\$\$&QCFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, incluyendo absorción y células epiteliales secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es crítico para el mantenimiento de transporte de electrolitos en todo el cuerpo, incluyendo las vías respiratorias y el tejido digestivo. CFTR se compone de aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta de una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno con seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios de transmembrana están unidos por un gran (R)-dominio polar regulador con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

20 Q\$\$\$' QEl gen que codifica CFTR se ha identificado y secuenciado (Véase Gregory, R. J. et al (1990) Nature 347: 382-386; Rich, D. P. et al (1990) Nature 347: 358-362), (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245: 1066-1073). Un defecto en este gen causa mutaciones en CFTR resultantes en la fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética fatal más común en seres humanos. La fibrosis quística afecta a aproximadamente uno de cada 2.500 recién nacidos en los Estados Unidos. Dentro de la población general de Estados Unidos, hasta 10 millones de personas llevan una sola copia del gen defectuoso sin efectos aparentes de enfermedad. En contraste, los individuos con dos copias del gen de FQ asociado sufren de los efectos debilitantes y mortales de FQ, incluyendo la enfermedad pulmonar crónica.

35 Q\$\$\$ ( QEn los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en el epitelio respiratorio conducen a la reducción de la secreción de aniones apical causando un desequilibrio en transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a la acumulación de moco mejorada en el pulmón y las infecciones microbianas que se acompañan que en última instancia causan la muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ típicamente padecen de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratamiento, resultan en la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se disminuye en las mujeres con fibrosis quística. En contraste con los efectos graves de dos copias del gen de FQ asociado, los individuos con una sola copia del gen asociado a FQ exhiben un aumento de la resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea - lo que quizás explique la frecuencia relativamente alta del gen de FQ dentro de la población.

45 Q\$\$\$) Q El análisis de secuencia del gen CFTR de cromosomas de FQ ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedades (Cutting, G.R. et al (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al (1990) Cell 61: 863-870; y Kerem, B.S. et al (1989) Science 245: 1073 a 1080; Kerem, B.S. et al (1990) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 87: 8.447 a 8.451). Hasta la fecha, > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la FQ han sido identificadas (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una deleción de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos CFTR, y se conoce comúnmente como F508-CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70% de los casos de fibrosis quística y se asocia con una enfermedad severa.

50 Q\$\$\$\* QLa deleción de los residuos 508 en F508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del RE, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menos que el observado en células que expresan CFTR de tipo salvaje. Además del tráfico de deterioro, los resultados de mutación en el gating de canal defectuoso. Juntos, el reducido número de canales en la membrana y el gating defectuoso conducen a la reducción de transporte de aniones a través de los epitelios que conducen a ion defectuoso y de transporte de fluido. (Quinton, P.M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los estudios han demostrado, sin embargo, que la reducción de los números de F508-CFTR en la membrana son funcionales, aunque menos que el CFTR de tipo salvaje. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond 354: 526 a 528; Denning et al., supra; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell Biochem 270: 12347-50). Además de F508-CFTR, otra enfermedad que causa mutaciones en CFTR que resultan en el tráfico defectuoso, síntesis, y/o gating de canal podría regularse hacia arriba o hacia abajo para alterar la secreción de aniones y modificar la progesión y/o gravedad de la enfermedad.

65 Q\$\$\$+QAunque la CFTR transporta una variedad de moléculas, además de aniones, es claro que este papel (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través

del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de epitelio  $\text{Na}^+$ , co-transportador ENaC,  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  -ATPasa y los canales de membrana basolateral  $\text{K}^+$ , que son responsables de la absorción de cloruro en la célula.

5 **Q**Estos elementos trabajan juntos para conseguir el transporte direccional a través del epitelio a través de su expresión selectiva y la localización dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar mediante la actividad coordinada de ENaC y RTFQ presentes en la membrana apical y de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  -ATPasa y los canales de Cl<sup>-</sup> expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que puede luego dejar pasivamente la célula a través de canales

10 Cl<sup>-</sup>, lo que resulta en un transporte vectorial. La disposición de co-transportador  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa y la membrana basolateral de canales  $\text{K}^+$  en la superficie basolateral y RTFQ en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través de CFTR en el lado luminal. Dado que el agua probablemente nunca se transporta activamente sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo a granel de sodio y cloruro.

15 **Q**Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades de plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Éstas incluyen, pero no se limitan a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco, y síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por una limitación del flujo de aire que es progresiva y no completamente reversible. La limitación del flujo aéreo se debe a la hipersecreción de moco, enfisema, y bronquiolitis. Los activadores de tipo salvaje o CFTR mutante ofrecen un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y deterioro de la depuración mucociliar que es común en la EPOC. Específicamente, aumentar la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluido en el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar la mucosidad y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. Esto llevaría a la depuración mucociliar mejorada y una reducción de los síntomas asociados con la EPOC. La enfermedad de ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción de lágrima acuosa y anormal de los lípidos de la película lagrimal, proteína y perfiles de mucina. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen la edad, la cirugía ocular Lasik, artritis, medicamentos, productos químicos/quemaduras térmicas, alergias y enfermedades, tales como la fibrosis quística y síndrome de Sjögren. Secreción creciente de aniones a través de CFTR podría mejorar el transporte de fluidos desde las células endoteliales corneales y las glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación corneal. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados con la enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune ataca glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas incluyen, ojo seco, la boca y la vagina, así como la enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada con la artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico de proteínas defectuosas causa la enfermedad, para la que se limitan las opciones de tratamiento. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

40 **Q**Como se discutió anteriormente, se cree que la supresión de residuo 508 en F508-CFTR impide que la proteína naciente se pliegue correctamente, dando como resultado la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y el tráfico a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de los tejidos epiteliales se reduce significativamente. De hecho, este fenómeno celular del procesamiento de RE defectuosa de transportadores ABC por la maquinaria del RE, se ha demostrado que es la base subyacente no solo para la enfermedad de FQ, sino para una amplia gama de otras enfermedades aisladas y hereditarias. Las dos formas en que la maquinaria de RE puede funcionar mal son ya sea por pérdida de acoplamiento a la exportación RE de las proteínas que conducen a la degradación, o por la acumulación RE de estas proteínas defectuosas/plegadas incorrectamente [Aridor M, et al., Nature Med., 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, BS, et al., Neurochem. Internacional, 43, pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., et al., Swiss Med Wkly, 132, pp 211-222 (2002); Morello, J.P. et al., TIPS, 21, pp 466- 469 (2000).; Bross P., et al., Mut Humano., 14, pp. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas con la primera clase de mal funcionamiento RE son fibrosis quística (debido a F508-CFTR mal plegado como se discutió anteriormente), enfisema hereditario (debido a al-antitripsina; variantes no Piz), la hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditaria de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas de procesamiento lisosomal), Sandhof/Tay-Sachs (debido a -hexosaminidasa), Crigler-Najjar Tipo II (debido a UDP-glucuronilo-sialic-transferasa), poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus (debido al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preparatiroidoide), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas con la última clase de mal funcionamiento RE son glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario (debido a 1-antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogenesis imperfecta (debido a procolágeno de Tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debido a fibrinógeno), la deficiencia de ACT (debido a 1-antiquimotripsina), la diabetes insípida (DI), DI neurofiseal (debida a hormona vasopresina/receptor

V2), DI nefrogénica (debida a la acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie Tooth (debido a proteína de mielina periférica 22), enfermedad Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (debido a APP y presenilinas), la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Plasy supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, espinocerebelar tipo de ataxia I, atrofia muscular espinal y bulbar, dentatorubal palidoluisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debido a un defecto de procesamiento de la proteína priónica), la enfermedad de Fabry (debido a -galactosidasa A lisosomal) y el síndrome de Straussler-Scheinker (debido a un defecto de procesamiento de Prp).

10 **Q** Además de la regulación hacia arriba de la actividad de CFTR, reduciendo la secreción de aniones por moduladores de CFTR puede ser beneficioso para el tratamiento de las diarreas secretoras, en las que el transporte de agua epitelial se aumenta drásticamente como resultado del transporte de cloruro activado por el secretagogo. El mecanismo implica la elevación de AMPc y la estimulación de CFTR.

15 **Q** Aunque hay numerosas causas de la diarrea, las consecuencias principales de las enfermedades diarreicas, resultantes de transporte de cloruro excesivo son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, alteraciones en el crecimiento y la muerte.

20 **Q** Diarreas agudas y crónicas representan un problema médico importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es tanto un factor significativo en la malnutrición como la principal causa de muerte (5.000.000 muertes/año) en niños menores de cinco años de edad.

25 **Q** Las diarreas secretoras son también una afección peligrosa en pacientes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la enfermedad inflamatoria crónica del intestino (IBD). 16 millones de viajeros a países en vías de desarrollo de las naciones industrializadas cada año desarrollan diarrea, con la gravedad y el número de casos de diarrea dependiendo del país y la zona de marcha.

30 **Q** La diarrea en animales de establo y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como diarrea animal, es una causa importante de muerte en estos animales. La diarrea puede ser el resultado de cualquier transición principal, tal como destete o movimiento físico, así como en respuesta a una variedad de infecciones bacterianas o virales y que generalmente ocurren durante las primeras horas de la vida del animal.

35 **Q** La diarrea más común que causa bacterias es enterotoxinógena E. coli (ETEC) que tiene el antígeno pilus K99. Causas virales comunes de diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen criptosporidio, giardia lamblia y salmonella, entre otros.

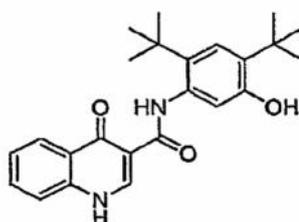
40 **Q** Los síntomas de la infección por rotavirus incluyen la excreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Coronavirus provoca una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una tasa de mortalidad más alta que la infección por rotavirus. A menudo, sin embargo, un animal joven puede estar infectado con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos a la vez. Esto aumenta drásticamente la gravedad de la enfermedad.

45 **Q** Por consiguiente, existe una necesidad de formas polimórficas estables de moduladores de la actividad de CFTR, tales como el Compuesto 1, que se pueden utilizar para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

50 **Q** Hay una necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR utilizando tales moduladores de la actividad de CFTR.

### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

55 **Q** La presente invención se refiere a formas sólidas de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (en lo sucesivo "Compuesto 1") que tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

- 5 [0021] Las formas sólidas de Compuesto 1 y las composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades mediadas por CFTR. El Compuesto 1 se conoce tanto como N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y N-(5-hidroxi-2,4-di-terc-butilo-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
- 10 [0022] En un aspecto, la invención presenta N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida sólida amorfa. En algunas realizaciones, el N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida sólida amorfa comprende menos de aproximadamente 15% cristalina N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida.
- 15 [0023] En un aspecto, la invención presenta una preparación de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa sustancialmente libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxi-fenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida cristalina.
- [0024] En algunas realizaciones, la preparación comprende además un tensioactivo, polímero, o sustancia inerte farmacéuticamente inaceptable.
- 20 [0025] En algunas realizaciones, la preparación comprende una dispersión sólida.
- [0026] En algunas realizaciones, la preparación comprende partículas sólidas.
- 25 [0027] En algunas realizaciones, la preparación comprende menos de aproximadamente 15% de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida cristalina.
- 30 [0028] En algunas realizaciones, el N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa tiene una distribución de tamaño de partícula de D10, menos de 5 µm. En algunas realizaciones, la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa tiene una distribución de tamaño de partícula de D50, menos de 17 µm. En algunas realizaciones, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa tiene una distribución de tamaño de partícula de D90, menor que 100 µm.
- 35 [0029] En un aspecto, la invención presenta una dispersión sólida que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa.
- [0030] En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende menos de aproximadamente 40% de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida cristalina. En algunas realizaciones, la dispersión sólida es sustancialmente libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida cristalina.
- 40 [0031] En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además un tensioactivo, polímero, o sustancia inerte farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la dispersión sólida comprende un polímero, y el polímero es uno o más de un polímero o polímero parcialmente soluble en agua soluble en agua.
- 45 [0032] En algunas realizaciones, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida ha mejorado la estabilidad física o química con respecto al N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa sin estar en la presencia de polímero.
- 50 [0033] En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una temperatura de transición vítrea superior a la temperatura de transición vítrea de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa.
- 55 [0034] En algunas realizaciones, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En algunas realizaciones, el polímero es copolímero de acetato de vinilpirrolidona/vinilo (PVP/VA). En algunas realizaciones, el polímero está presente en una cantidad de desde el 10% en peso a 80% en peso, por ejemplo, el polímero está presente en una cantidad de menos de aproximadamente 70% en peso, el polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 50% en peso, o el polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 49,5% en peso.
- 60 [0035] En algunas realizaciones, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida está presente en una cantidad de 10% en peso a 80% en peso, por ejemplo, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida es presente en una cantidad de menos de aproximadamente 70% en peso o N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida está presente en una cantidad de aproximadamente 50% en peso.
- 65

- [0036]** En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende un tensioactivo, por ejemplo, sulfato de laurilo sódico. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad de 0,1 a 5%, por ejemplo, el tensioactivo está presente en 0.5%.
- 5 **[0037]** En algunas realizaciones, al menos aproximadamente 80% en peso de la N N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida está en una forma amorfa. En algunas realizaciones, sustancialmente toda la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se encuentra en una forma amorfa.
- 10 **[0038]** En algunas realizaciones, la dispersión sólida se obtiene por secado por pulverización.
- [0039]** En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa. En algunas realizaciones, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa está sustancialmente libre de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida cristalina.
- 15 **[0040]** En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa como una dispersión sólida y uno o más de un tensioactivo, polímero, sustancia farmacéuticamente inerte aceptable, o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 **[0041]** En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende un polímero y en el que el polímero es uno o más de un polímero soluble en agua o polímero parcialmente soluble en agua.
- 25 **[0042]** En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una temperatura de transición vítrea superior a la temperatura de transición vítrea de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa pura.
- 30 **[0043]** En algunas realizaciones, el polímero es HPMC. En algunas realizaciones, el polímero es HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es PVP/VA.
- [0044]** En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende: una dispersión sólida amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida en la que dicha N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida comprende 30-75% peso/peso de la composición farmacéutica, uno o más polímeros seleccionados del grupo de HPMC y HPMCAS, en el que dicho polímero comprende 30-75% peso/peso de la composición farmacéutica, y un tensioactivo, en el que dicho tensioactivo comprende 0,25-1% peso/peso de la composición farmacéutica.
- 35 **[0045]** En algunas realizaciones, el polímero es HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es HPMC.
- 40 **[0046]** En algunas realizaciones, el tensioactivo es sulfato de laurilo sódico.
- [0047]** En algunas realizaciones, dicha N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida comprende aproximadamente 50% peso/peso de la composición farmacéutica, dicho polímero es HPMCAS y comprende aproximadamente el 49,5% peso/peso de la composición farmacéutica, y un dicho tensioactivo es sulfato de laurilo sódico y comprende aproximadamente 0,5% peso/peso de la composición farmacéutica.
- 45 **[0048]** En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende;
- 50 **[0049]** una suspensión acuosa que comprende partículas amorfas de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [0050]** En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero en solución seleccionada de entre el grupo de HPMC y HPMCAS. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero en solución es PVP/VA.
- 55 **[0051]** En algunas realizaciones, el Compuesto amorfo se encuentra en forma de una dispersión sólida.
- 60 **[0052]** En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente tensioactivo, ya sea en la solución o como un componente de la dispersión sólida, por ejemplo, SLS. En algunas realizaciones, el polímero es o bien en la solución o como un componente de las partículas de dispersión sólida o ambos. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa comprende de 0,1% a 20% en peso del tensioactivo. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa comprende de 0,1% a 2,0% en peso de polímero, por ejemplo, aproximadamente 1% en peso de polímero.
- 65

5 **[0053]** En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para preparar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida que comprende secado por pulverización de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida para proporcionar una forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida.

10 **[0054]** En algunas realizaciones, el método comprende la combinación de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y un disolvente adecuado para formar una mezcla y después secar por pulverización la mezcla para obtener la forma amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida.

15 **[0055]** En algunas realizaciones, la mezcla es una solución de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida y el disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado comprende acetona o MEK. En algunas realizaciones, el disolvente adecuado comprende una mezcla de disolventes, por ejemplo, una mezcla de acetona y agua o una mezcla de MEK y agua. En algunas realizaciones, el agua en la mezcla disolvente está presente en aproximadamente 10% en peso.

20 **[0056]** En algunas realizaciones, el método comprende a) formar una mezcla que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, un polímero, y un disolvente; y b) secar por pulverización la mezcla para formar una dispersión sólida que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida.

25 **[0057]** En algunas realizaciones, la mezcla comprende una solución de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, el polímero, y el solvente. En algunas realizaciones, el polímero se selecciona entre HPMC y HPMCAS. En algunas realizaciones, el polímero es PVP/VA. En algunas realizaciones, el polímero está presente en una cantidad de desde 30% a 70% en peso en la dispersión sólida. En algunas realizaciones, la mezcla comprende además un tensioactivo, por ejemplo, SLS.

30 **[0058]** En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetona, por ejemplo, una mezcla de acetona y agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende de 0% a 20% de agua y del 70% al 100% de acetona.

35 **[0059]** En un aspecto, la invención presenta una dispersión sólida preparada según un procedimiento descrito en este documento.

40 **[0060]** En un aspecto, la invención presenta N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR en un mamífero. En algunas realizaciones, una dispersión sólida amorfa de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se utiliza para el tratamiento. En algunas realizaciones, un agente terapéutico adicional se utiliza para el tratamiento.

45 **[0061]** En un aspecto, la invención presenta un paquete o kit farmacéutico que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 **[0062]** Una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza por uno o más picos a partir de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,2 grados, por ejemplo, alrededor de 5,0 grados, y de aproximadamente 15,4 a aproximadamente 15,8 grados, por ejemplo, aproximadamente 15,6 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a desde aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,0, por ejemplo, 7,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7, por ejemplo, aproximadamente 8,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a desde aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,4, por ejemplo, aproximadamente 9,2. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a desde aproximadamente 9,7 a aproximadamente 10,1, por ejemplo aproximadamente 9,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de aproximadamente 11,7 a aproximadamente 12,1, por ejemplo, aproximadamente 11,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de aproximadamente 12,4 a aproximadamente 12,8, por ejemplo, aproximadamente 12,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de aproximadamente 13,7 a aproximadamente 14,1, por ejemplo de aproximadamente 13,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico a de aproximadamente 14,7 a aproximadamente 15,1, por ejemplo, aproximadamente 14,9. En

algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 16,3 a aproximadamente 16,7, por ejemplo de aproximadamente 16,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 17,9 a aproximadamente 18,3, por ejemplo, aproximadamente 18,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de aproximadamente 18,3 a aproximadamente 18,7, por ejemplo, aproximadamente 18,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de aproximadamente 20,5 a aproximadamente 20,9, por ejemplo, aproximadamente 20,7. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de alrededor de 21,8 a aproximadamente 22,2, por ejemplo, aproximadamente 22,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 23,1 a aproximadamente 23,7, por ejemplo, aproximadamente 23,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 25,1 a aproximadamente 25,5, por ejemplo, aproximadamente 25,3. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 27,8 a aproximadamente 28,2, por ejemplo, aproximadamente 28,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 29,2 a aproximadamente 29,6, por ejemplo, aproximadamente 29,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de cerca de 30,7 a aproximadamente 31,1, por ejemplo, aproximadamente 30,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa sustancialmente similar a la **FIGURA 4**.

**[0063]** Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida tiene las características de la Forma A, por ejemplo como se describe anteriormente, y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0064]** Un procedimiento para preparar una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de la Forma A, por ejemplo como tal como se caracteriza anteriormente, comprende la etapa de calentar N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida a aproximadamente 250°C y enfriamiento a temperatura ambiente.

**[0065]** N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de la Forma A, por ejemplo como se caracteriza anteriormente pueden usarse para el tratamiento de un enfermedad mediada por CFTR en un mamífero. En algunas realizaciones, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida es un componente de una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un agente terapéutico adicional se utiliza para el tratamiento.

**[0066]** Un paquete o kit farmacéutico que comprende N- cristalina [2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de la Forma A, por ejemplo, como se caracteriza anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0067]** Una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza por uno o más picos a desde aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,6, por ejemplo, aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 7,9, por ejemplo, aproximadamente 7,7, de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 12,9, por ejemplo, aproximadamente 12,7, y de aproximadamente 17,9 a aproximadamente 18,3, por ejemplo, aproximadamente 18,1 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa.

**[0068]** En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 8,2 a aproximadamente 8,6, por ejemplo, aproximadamente 8,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 10,8 a aproximadamente 11,2, por ejemplo, aproximadamente 11,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 14,6 a aproximadamente 15,0, por ejemplo, aproximadamente 14,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 15,9 a aproximadamente 16,3, por ejemplo, aproximadamente 16,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 16,9 a aproximadamente 17,3, por ejemplo, aproximadamente 17,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-

1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 18,4 a aproximadamente 18,8, por ejemplo, aproximadamente 18,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 19,2 a aproximadamente 19,6, por ejemplo, cerca de 19,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 20,9 a aproximadamente 21,3, por ejemplo, aproximadamente 21,1. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 22,4 a aproximadamente 22,8, por ejemplo, aproximadamente 22,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 23,2 a aproximadamente 23,6, por ejemplo, aproximadamente 23,4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 23,7 a aproximadamente 24,1, por ejemplo, aproximadamente 23,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 24,7 a aproximadamente 25,1, por ejemplo, aproximadamente 24,9. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 25,3 a aproximadamente 25,7, por ejemplo, aproximadamente 25,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 26,5 a aproximadamente 26,9, por ejemplo, alrededor de 26,7. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 27,3 a aproximadamente 27,7, por ejemplo, aproximadamente 27,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico entre aproximadamente 29,4 a aproximadamente 29,8, por ejemplo, aproximadamente 29,6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de aproximadamente 33,3 a aproximadamente 33,7, por ejemplo, aproximadamente 33,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza además por el siguiente pico de aproximadamente 36,6 a aproximadamente 37,0, por ejemplo, aproximadamente 36,8. En algunas realizaciones, la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa sustancialmente similar a la **FIGURA 7**.

**[0069]** Una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, tiene un sistema de cristal monoclinico, una agrupación de espacio P21, y las siguientes dimensiones de la célula de unidad:

$$\begin{aligned} a &= 11,8011 (7) \text{ \AA} = 90^\circ \\ b &= 5,9819 (3) \text{ \AA} = 105,110 (4)^\circ \\ c &= 14,7974 (8) \text{ \AA} = 90^\circ. \end{aligned}$$

**[0070]** Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, tal como se caracteriza anteriormente, y el adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0071]** Un procedimiento para preparar la forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, como se caracteriza anteriormente, comprende las etapas de calentamiento y enfriamiento de una suspensión del Compuesto 1 y acetonitrilo alternativamente. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende el calentamiento de dicha suspensión a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, dicha etapa de enfriamiento comprende la colocación de dicha suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas, seguido de enfriamiento a aproximadamente 0°C durante la noche.

**[0072]** Una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida de acuerdo con la Forma B, por ejemplo, como se caracteriza anteriormente pueden usarse para tratar una enfermedad mediada por CFTR en un paciente.

**[0073]** En un aspecto, la enfermedad se selecciona de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I-/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta,

hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plas supranuclear progresiva y la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de de poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome Straüssler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y la enfermedad de Sjogren mediante la administración de una forma sólida del Compuesto 1 como se describe anteriormente, por ejemplo, forma A, forma B, o el Compuesto amorfo 1, por ejemplo, puro o como un componente de una dispersión sólida. En algunas formas de realización, la enfermedad es la fibrosis quística.

**[0074]** Procesos descritos aquí se pueden utilizar para preparar las composiciones de esta invención. Las cantidades y las características de los componentes utilizados en los procesos serían como se describe aquí.

**[0075]** Tal como se utiliza aquí, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos sobreenfriados en los que las moléculas se disponen de una manera aleatoria de modo que no hay ninguna disposición bien definida, por ejemplo, embalaje molecular, y no hay orden de largo alcance. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, presentan propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico agudo característico de cristalina en su difracción de energía de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino como se determina por XRPD). En su lugar, uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón de XRPD. Picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Véase, US 2004/0006237 para una comparación de XRPDs de un material y cristalino amorfo.

**[0076]** Como se usa aquí, la frase "compuesto sustancialmente amorfo 1" se usa indistintamente con la frase "compuesto amorfo 1 sustancialmente libre de Compuesto 1 cristalino." En algunas realizaciones, Compuesto sustancialmente amorfo 1 tiene menos de aproximadamente 30% el Compuesto 1 cristalino, por ejemplo, menos de aproximadamente 30% de Compuesto 1 cristalino, por ejemplo, menos de aproximadamente 25% el Compuesto 1 cristalino, menos de aproximadamente 20% el Compuesto 1 cristalino, menos de aproximadamente 15% el Compuesto 1 cristalino, menos de aproximadamente 10% el Compuesto 1 cristalino, menos de aproximadamente 5% el Compuesto 1 cristalino, menos de aproximadamente 2% el Compuesto 1 cristalino. En algunas realizaciones preferidas, el Compuesto 1 tiene menos de aproximadamente 15% el Compuesto 1 cristalino. Algunas realizaciones incluyen una preparación de Compuesto sustancialmente amorfo 1, por ejemplo que tiene el grado de Compuesto 1 cristalino como se describe anteriormente.

**[0077]** Tal como se usa en el presente documento "sólidos cristalinos" se refiere a Compuestos o composiciones en las que las unidades estructurales están dispuestas en patrones o celosías geométricas fijas, de modo que los sólidos cristalinos tienen un orden rígido de largo alcance. Las unidades estructurales que constituyen la estructura cristalina pueden ser átomos, moléculas, o iones. Los sólidos cristalinos muestran puntos de fusión definidos.

**[0078]** Como se usa en este documento, una "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que se distribuye una sustancia, la fase dispersa, en unidades discretas, a lo largo de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (por ejemplo, partículas coloidales de dimensión nanométrica, a varios micrómetros de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidas, líquidas o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un fármaco cristalino (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua), o alternativamente, un fármaco amorfo (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua). En algunas realizaciones una dispersión sólida amorfa incluye el polímero que constituye la fase dispersa, y el fármaco constituye la fase continua. En algunas realizaciones, la dispersión incluye el Compuesto amorfo 1 o el Compuesto sustancialmente amorfo 1.

**[0079]** El término "dispersión sólida amorfa" generalmente se refiere a una dispersión sólida de dos o más componentes, por lo general un fármaco y el polímero, pero que contiene posiblemente otros componentes tales como tensioactivos u otros excipientes farmacéuticos, en los que el Compuesto 1 es amorfo o sustancialmente amorfo (por ejemplo, sustancialmente libre de Compuesto 1 cristalino), y la estabilidad física y/o disolución y/o solubilidad del fármaco amorfo se ve reforzada por los otros componentes.

**[0080]** Una dispersión sólida como se proporciona aquí es una forma de realización especialmente favorable de esta invención. Las dispersiones sólidas incluyen típicamente un Compuesto dispersado en un medio portador apropiado, tal como un vehículo en estado sólido. En una realización, un portador de acuerdo con esta invención comprende un polímero, preferiblemente, un polímero soluble en agua o un polímero parcialmente soluble en agua. Se entendería que uno o más de un polímero soluble en agua podría utilizarse en una dispersión sólida de esta invención.

**[0081]** Una dispersión sólida de ejemplo es un co-precipitado o un co-fusión de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida con al menos un polímero. Un "co-precipitado" es un producto después de la disolución de un fármaco y un polímero en un disolvente o mezcla de disolvente, seguido de

la eliminación del disolvente o mezcla de disolvente. A veces, el polímero puede suspenderse en el disolvente o mezcla de disolvente. El disolvente o mezcla de disolventes incluyen disolventes orgánicos y fluidos supercríticos. Una "co-fusión" es un producto después de calentar un fármaco y un polímero para fundir, opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolvente, seguido de la mezcla, la eliminación de al menos una parte del disolvente si es aplicable, y la refrigeración a temperatura ambiente a una velocidad seleccionada. En algunos casos, las dispersiones sólidas se preparan mediante la adición de una solución de un fármaco y un polímero sólido seguido de la mezcla y la eliminación del disolvente. Para eliminar el disolvente, secado al vacío, secado por pulverización, secado en bandeja, liofilización, y otros procedimientos de secado pueden aplicarse. La aplicación de cualquiera de estos métodos utilizando los parámetros de procesamiento apropiados, de acuerdo con esta invención, proporcionaría N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida en un estado amorfo en el producto sólido de dispersión final.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### [0082]

**FIGURA 1** es un patrón de difracción de polvo de Rayos X del Compuesto 1.

**FIGURA 2** es el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del Compuesto 1.

**FIGURA 3** es la traza de DSC del Compuesto 1.

**FIGURA 4** es el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma A.

**FIGURA 5** es la traza de DSC de la Forma A.

**FIGURA 6** es la traza de TGA de la Forma A.

**FIGURA 7** es el patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma B.

**FIGURA 8** es la traza de DSC de la Forma B.

**FIGURA 9** es la traza de TGA de la Forma B.

**FIGURA 10** es una imagen conformacional de la Forma B, basada en el análisis de rayos X de cristal único.

**FIGURA 11** es el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma amorfa.

**FIGURA 12** es la traza de TGA de la forma amorfa.

**FIGURA 13** es la señal de DSC de la forma amorfa.

##### [099] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

#### Formas sólidas del Compuesto 1

##### Forma A

**[0083]** Forma A del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos a desde aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,2, por ejemplo, aproximadamente 5,0, por ejemplo, 4,99, y de aproximadamente 15,4 a aproximadamente 15,8, por ejemplo, aproximadamente 15,6 por ejemplo, 15,58 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa (2 $\theta$ ). Otros picos (2 $\theta$ ), que pueden ser característicos de la Forma A, incluyen los siguientes: de aproximadamente 7,6 a aproximadamente 8,0, por ejemplo, aproximadamente 7,8, por ejemplo, 7,75; desde aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7, por ejemplo, aproximadamente 8,5, por ejemplo, 8,46; desde aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,4, por ejemplo, aproximadamente 9,2, por ejemplo, 9,21; desde aproximadamente 9,7 a aproximadamente 10,1, por ejemplo, aproximadamente 9,9, por ejemplo, 9,92; de aproximadamente 11,7 a aproximadamente 12,1, por ejemplo, aproximadamente 11,9, por ejemplo, 11,93; de aproximadamente 12,4 a aproximadamente 12,8, por ejemplo, aproximadamente 12,6, por ejemplo, 12,64; de aproximadamente 13,7 a aproximadamente 14,1, por ejemplo, aproximadamente 13,9, por ejemplo, 13,88; de aproximadamente 14,7 a aproximadamente 15,1, por ejemplo, aproximadamente 14,9, por ejemplo, 14,91; de aproximadamente 16,3 a aproximadamente 16,7, por ejemplo, aproximadamente 16,5, por ejemplo, 16,46; de aproximadamente 17,9 a aproximadamente 18,3, por ejemplo, aproximadamente 18,1, por ejemplo, 18,09; de aproximadamente 18,3 a aproximadamente 18,7, por ejemplo, aproximadamente 18,5, por ejemplo, 18,52; de aproximadamente 21,5 a aproximadamente 21,9, por ejemplo, aproximadamente 21,7, por ejemplo, 20,65; de aproximadamente 21,8 a aproximadamente 22,2, por ejemplo, aproximadamente 22,0, por ejemplo, 21,95; de aproximadamente 23,1 a aproximadamente 23,7, por ejemplo, aproximadamente 23,5, por ejemplo, 23,49; de aproximadamente 25,1 a aproximadamente 25,5, por ejemplo, aproximadamente 25,3, por ejemplo, 25,26; de aproximadamente 27,8 a aproximadamente 28,2 por ejemplo, aproximadamente 28,0, por ejemplo, 28,02; de aproximadamente 29,2 a aproximadamente 29,6, por ejemplo, aproximadamente 29,4, por ejemplo, 29,35; y alrededor de desde aproximadamente 30,7 a aproximadamente 31,1, por ejemplo, 30,9, por ejemplo, 30,85. Por ejemplo, la Forma A puede ser caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido utilizando Radiación Cu K alfa sustancialmente similar a la **FIGURA 4**.

**[0084]** También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma A y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un polímero o tensioactivo. Forma A puede formularse en una composición farmacéutica, en algunos casos, con otro agente terapéutico, por ejemplo, otro agente terapéutico para el tratamiento de la fibrosis quística o un síntoma de la misma.

**[0085]** Los procesos para la preparación de la Forma A se ejemplifican en este documento.

**[0086]** Forma A o una composición farmacéutica que comprende la forma A se pueden usar para tratar una enfermedad mediada por CFTR, tales como la fibrosis quística.

5

#### Forma B

**[0087]** La Forma B de estado sólido cristalino del Compuesto **1** se caracteriza por uno o más picos a desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,4 por ejemplo, aproximadamente 6,2, por ejemplo, 6,17, de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 7,8 por ejemplo, aproximadamente 7,6, por ejemplo, 7,61, a partir de aproximadamente 12,1 a aproximadamente 12,5 por ejemplo, aproximadamente 12,3, por ejemplo, 12,33, y de aproximadamente 17,8 a aproximadamente 18,2 por ejemplo, aproximadamente 18,0, por ejemplo, 17,96 grados en un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido usando radiación Cu K alfa (2 $\theta$ ). Otros picos (2 $\theta$ ), que pueden ser característicos de la Forma B, incluyen los siguientes: de aproximadamente 8,2 a aproximadamente 8,6 por ejemplo, aproximadamente 8,4, por ejemplo, 8,40; de aproximadamente 10,8 a aproximadamente 11,2 por ejemplo, aproximadamente 11,0, por ejemplo, 11,02; de aproximadamente 14,6 a aproximadamente 15,0 por ejemplo, aproximadamente 14,8, por ejemplo, 14,83; de aproximadamente 15,9 a aproximadamente 16,3 por ejemplo, aproximadamente 16,1, por ejemplo, 16,14; de aproximadamente 16,9 a aproximadamente 17,3 por ejemplo, aproximadamente 17,1, por ejemplo, 17,11; de aproximadamente 18,4 a aproximadamente 18,8 por ejemplo, aproximadamente 18,6, por ejemplo, 18,55; de aproximadamente 19,2 a aproximadamente 19,6 por ejemplo, aproximadamente 19,4, por ejemplo, 19,43; de aproximadamente 20,9 a aproximadamente 21,3 por ejemplo, aproximadamente 21,1, por ejemplo, 21,05; de aproximadamente 22,4 a aproximadamente 22,8 por ejemplo, aproximadamente 22,6, por ejemplo, 22,56; de aproximadamente 23,2 a aproximadamente 23,6 por ejemplo, aproximadamente 23,4, por ejemplo, 23,37; de aproximadamente 23,7 a aproximadamente 24,1 por ejemplo, aproximadamente 23,9, por ejemplo, 23,94; de aproximadamente 24,7 a aproximadamente 25,1 por ejemplo, aproximadamente 24,9, por ejemplo, 24,86; de aproximadamente 25,3 a aproximadamente 25,7 por ejemplo, aproximadamente 25,5, por ejemplo, 25,50; de aproximadamente 26,5 a aproximadamente 26,9 por ejemplo, aproximadamente 26,7, por ejemplo, 26,72; de aproximadamente 27,3 a aproximadamente 27,7 por ejemplo, aproximadamente 27,5, por ejemplo, 27,51; de aproximadamente 29,4 a aproximadamente 29,8 por ejemplo, aproximadamente 29,6, por ejemplo, 29,60; de aproximadamente 33,3 a aproximadamente 33,7 por ejemplo, aproximadamente 33,5, por ejemplo, 33,48; y de aproximadamente 36,6 a aproximadamente 37,0 por ejemplo, aproximadamente 36,8, por ejemplo, 36,78. La Forma B puede caracterizarse adicionalmente, por ejemplo, por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido utilizando radiación Cu K alfa sustancialmente similar a la **FIGURA 7**.

35

**[0088]** Los solicitantes han determinado las dimensiones de la estructura cristalina de la Forma B por análisis de los datos de cristal único. La Forma B es un sistema de cristal monoclinico que tiene una agrupación de espacio P2<sub>1</sub>, y las siguientes dimensiones de célula de unidad: a = 11,8011 (7) Å,  $\beta$  = 90°; b = 5,9819 (3) Å,  $\gamma$  = 105,110 (4)°; c = 14,7974 (8) Å,  $\alpha$  = 90°. Detalles adicionales acerca de la estructura y el embalaje de la Forma B se proporcionan en los Ejemplos.

40

**[0089]** También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma B y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un polímero o tensioactivo. La Forma B se puede formular en una composición farmacéutica, en algunos casos, con otro agente terapéutico, por ejemplo, otro agente terapéutico para el tratamiento de la fibrosis quística o un síntoma de la misma.

45

**[0090]** Los procesos para preparar la Forma B se ejemplifican en este documento.

**[0091]** La Forma B o una composición farmacéutica que comprende la Forma B se pueden utilizar para tratar una enfermedad mediada por CFTR, tales como la fibrosis quística.

50

#### Compuesto amorfo 1

**[0092]** El Compuesto **1** puede estar presente como un sólido amorfo, por ejemplo el Compuesto amorfo 1 como una preparación sustancialmente pura o Compuesto amorfo 1 como un componente como una dispersión tal como una dispersión sólida amorfa.

55

**[0093]** En algunas realizaciones, una forma amorfa del Compuesto **1** está sustancialmente libre de Compuesto **1** cristalino (por ejemplo, Forma A, Forma B o cualquier forma cristalina de Compuesto **1**), por ejemplo el Compuesto **1** tiene menos de aproximadamente 30% de Compuesto **1** cristalino, por ejemplo, menos de aproximadamente 25% el Compuesto **1** cristalino, menos de aproximadamente 20% el Compuesto **1** cristalino, menos de aproximadamente 15% el Compuesto **1** cristalino, menos de aproximadamente 10% el Compuesto **1** cristalino, menos de aproximadamente 5% el Compuesto **1** cristalino, menos de aproximadamente 2% cristalino. El Compuesto **1**, preferiblemente menos de aproximadamente 15% compuesto **1** cristalino. El Compuesto **1** se puede caracterizar por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido utilizando radiación Cu K alfa sustancialmente similar a la Figura 11. Por ejemplo, la forma sustancialmente amorfa del Compuesto **1** se puede caracterizar por tener un XRPD

60

65

que no tiene pico agudo característico cristalino en su difracción de energía de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino como se determina por XRPD). En su lugar, uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón de XRPD.

## 5 Polímeros

[0094] Las dispersiones sólidas incluyendo el Compuesto amorfo 1 y un polímero (o vehículo en estado sólido) también se incluyen en este documento. Por ejemplo, el Compuesto 1 está presente como un Compuesto amorfo como un componente de una dispersión sólida amorfa. La dispersión sólida amorfa, por lo general incluye el Compuesto 1 y un polímero. Ejemplos de polímeros incluyen polímeros celulósicos tales como HPMC o HPMCAS y polímeros que contienen pirrolidona tales como PVP/VA. En algunas realizaciones, la dispersión amorfa sólida incluye uno o más excipientes adicionales, tales como un agente tensioactivo.

[0095] En una realización, un polímero es capaz de disolverse en medios acuosos. La solubilidad de los polímeros puede ser independiente del pH o dependiente del pH. Estos últimos incluyen uno o más polímeros entéricos. El término "polímero entérico" se refiere a un polímero que es preferentemente soluble en el ambiente menos ácido del intestino relativo al entorno más ácido del estómago, por ejemplo, un polímero que es insoluble en medios acuosos ácidos, pero soluble cuando el pH es por encima de 5-6. Un polímero apropiado debe ser químico y biológicamente inerte. Con el fin de mejorar la estabilidad física de las dispersiones sólidas, la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero debe ser tan alto como sea posible. Por ejemplo, los polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea por lo menos igual o mayor que la temperatura de transición vítrea del fármaco (por ejemplo, el Compuesto 1). Otros polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea que está dentro de aproximadamente 10 a aproximadamente 15°C de la droga (por ejemplo, el Compuesto 1). Ejemplos de temperaturas de transición vítrea adecuadas de los polímeros incluyen al menos aproximadamente 90°C, al menos aproximadamente 95°C, al menos aproximadamente 100°C, al menos aproximadamente 105°C, al menos aproximadamente 110°C, al menos aproximadamente 115°C, al menos aproximadamente 120°C, al menos aproximadamente 125°C, al menos aproximadamente 130°C, al menos aproximadamente 135°C, al menos aproximadamente 140°C, al menos aproximadamente 145°C, al menos aproximadamente 150°C, al menos aproximadamente 155°C, al menos aproximadamente 160°C, al menos aproximadamente 165°C, al menos aproximadamente 170°C, o al menos aproximadamente 175°C (medido en condiciones secas). Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que el mecanismo subyacente es que un polímero con una mayor  $T_g$  generalmente tiene movilidad molecular inferior a temperatura ambiente, que puede ser un factor crucial en la estabilización de la estabilidad física de la dispersión sólida amorfa.

[0096] Además, la higroscopicidad de los polímeros debe ser tan baja, por ejemplo, menos de aproximadamente 10%. Para el propósito de comparación en esta solicitud, la higroscopicidad de un polímero o composición se caracteriza en alrededor de 60% de humedad relativa. En algunas realizaciones preferidas, el polímero tiene menos de aproximadamente el 10% de absorción de agua, por ejemplo menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, o menos de aproximadamente el 2% de absorción de agua. La higroscopicidad también puede afectar a la estabilidad física de las dispersiones sólidas. Generalmente, la humedad adsorbida en los polímeros puede reducir en gran medida la  $T_g$  de los polímeros, así como las dispersiones sólidas resultantes, lo que reducirá aún más la estabilidad física de las dispersiones sólidas como se describió anteriormente.

[0097] En una realización, el polímero es uno o más polímero(s) soluble(s) en agua o polímero parcialmente soluble en agua. Polímeros solubles en agua o parcialmente solubles en agua incluyen, pero no se limitan a derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG); alcoholes de polivinilo (PVA); acrilatos, tales como polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, -ciclodextrina) y copolímeros y derivados de los mismos, incluyendo por ejemplo PVP-VA (acetato de polivinilpirrolidona-vinilo).

[0098] En algunas realizaciones preferidas, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como HPMC E50, HPMCE15, o HPMC60SH50).

[0099] Como se discute aquí, el polímero puede ser un polímero entérico dependiente del pH. Tales polímeros entéricos dependientes del pH incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa (CAP)), ftalatos de celulosa de metilo de hidroxipropilo (HPMCP), succinato de acetato de celulosa de metilo de hidroxipropilo (HPMCAS), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de sodio tal como (CMC-Na)); trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), hidroxipropilmetilcelulosa de acetato de ftalato de celulosa (HPMCAP), y acetato de metilcelulosa de ftalato (MCAP), o polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S). En algunas realizaciones preferidas, el polímero es succinato de acetato de celulosa de metilo de hidroxipropilo (HPMCAS).

[0100] En aún otra realización, el polímero es un co-polímero de polivinilpirrolidona, por ejemplo, co-polímero de acetato de avinilpirrolidona/vinilo (PVP/VA).

5 [0101] En realizaciones en las que el Compuesto 1 forma una dispersión sólida con un polímero, por ejemplo con una HPMC, HPMCAS o polímero PVP/VA, la cantidad de polímero con respecto al peso total de los rangos de dispersión sólida de aproximadamente 0,1% a 99% en peso. A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes de fármaco, polímero y otros excipientes como se describe dentro de una dispersión se dan en porcentajes en peso. La cantidad de polímero es típicamente al menos aproximadamente 20%, y preferiblemente al menos aproximadamente 30%, por ejemplo, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, o aproximadamente 50% (por ejemplo, 49,5% ). La cantidad es normalmente de aproximadamente 99% o menos, y preferiblemente de aproximadamente 80% o menos, por ejemplo aproximadamente 75% o menos, aproximadamente 70% o menos, aproximadamente 65% o menos, aproximadamente 60% o menos, o aproximadamente 55% o menos. En una realización, el polímero está en una cantidad de hasta aproximadamente 50% del peso total de la dispersión (y aún más concretamente, entre aproximadamente 40% y 50%, tal como aproximadamente 49%, aproximadamente el 49,5%, o aproximadamente 50 %). HPMC y HPMCAS están disponibles en una variedad de grados de ShinEtsu, por ejemplo, HPMCAS está disponible en un número de variedades, incluyendo AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Cada uno de estos grados varían con el porcentaje de sustitución de acetato y succinato.

20 [0102] En algunas realizaciones preferidas, el Compuesto 1 y el polímero están presentes en cantidades aproximadamente iguales, por ejemplo cada uno del polímero y el fármaco representan aproximadamente la mitad del porcentaje en peso de la dispersión. Por ejemplo, el polímero está presente en aproximadamente el 49,5% y está presente en aproximadamente 50% del fármaco.

25 [0103] En algunas realizaciones preferidas, la dispersión incluye, además, otros ingredientes menores, tales como un agente tensioactivo (por ejemplo, SLS). En algunas realizaciones preferidas, el tensioactivo está presente en menos de aproximadamente 10% de la dispersión, por ejemplo menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2%, aproximadamente el 1%, o aproximadamente el 0,5%.

30 [0104] En realizaciones que incluyen un polímero, el polímero debe estar presente en una cantidad eficaz para la estabilización de la dispersión sólida. La estabilización incluye la inhibición o prevención, la cristalización del Compuesto 1. Tal estabilización inhibiría la conversión del Compuesto 1 de forma amorfa a cristalina. Por ejemplo, el polímero impediría al menos una parte (por ejemplo, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, o más) del Compuesto 1 a partir de la conversión de una forma amorfa a una cristalina. La estabilización puede ser medida, por ejemplo, mediante la medición de la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida, la medición de la tasa de relajación del material amorfo, o midiendo la solubilidad o la biodisponibilidad del Compuesto 1.

40 [0105] Los polímeros adecuados para uso en combinación con el Compuesto 1, por ejemplo para formar una dispersión sólida, tal como una dispersión sólida amorfa, debe tener una o más de las siguientes propiedades:

45 [0106] La temperatura de transición vítrea del polímero debe tener una temperatura de no menos de aproximadamente 10-15°C inferior a la temperatura de transición vítrea del Compuesto 1. Preferiblemente, la temperatura de transición vítrea del polímero es mayor que la temperatura de transición vítrea del Compuesto 1 y, en general al menos 50°C más alta que la temperatura de almacenamiento deseada del medicamento. Por ejemplo, al menos aproximadamente 100°C, al menos aproximadamente 105°C, al menos aproximadamente 105°C, al menos aproximadamente 110°C, al menos aproximadamente 120°C, al menos aproximadamente 130°C, al menos aproximadamente 140°C, al menos aproximadamente 150°C, al menos aproximadamente 160°C, al menos aproximadamente 160°C, o mayor.

55 [0107] El polímero debe ser relativamente no higroscópico. Por ejemplo, el polímero debe, cuando se almacena bajo condiciones estandar, absorber menos de aproximadamente 10% de agua, por ejemplo, menos de aproximadamente 9%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 7%, menos de aproximadamente 6%, o menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, o menos de aproximadamente 3% de agua. Preferiblemente, el polímero, cuando se almacena en condiciones estándar, será sustancialmente libre de agua absorbida.

60 [0108] El polímero debe tener una solubilidad similar o mejor en disolventes adecuados para los procesos de secado por pulverización con respecto al Compuesto 1. En realizaciones preferidas, el polímero se disuelve en uno o más de los mismos disolventes o sistemas de disolventes como el Compuesto 1. Se prefiere que el polímero sea soluble en al menos un disolvente que no contiene hidroxilo tal como cloruro de metileno, acetona, o una combinación de los mismos.

65 [0109] El polímero, cuando se combina con el Compuesto 1, por ejemplo en una dispersión sólida o en una suspensión líquida, debe aumentar la solubilidad del Compuesto 1 en medios acuosos y fisiológicamente relativos ya

sea en relación con la solubilidad del Compuesto 1 en ausencia de polímero o con respecto a la solubilidad del Compuesto 1 cuando se combina con un polímero de referencia. Por ejemplo, el polímero podría aumentar la solubilidad del Compuesto amorfo 1 mediante la reducción de la cantidad de Compuesto 1 amorfo que convierte al Compuesto 1 cristalino, ya sea desde una dispersión sólida amorfa o de una suspensión líquida.

- 5 [0110] El polímero debe disminuir la velocidad de relajación de la sustancia amorfa.
- [0111] El polímero debe aumentar la estabilidad física y/o química del Compuesto 1.
- 10 [0112] El polímero debe mejorar la manufacturabilidad del Compuesto 1.
- [0113] El polímero debe mejorar una o más de las propiedades de manipulación, administración o almacenamiento del Compuesto 1.
- 15 [0114] El polímero no debe interactuar desfavorablemente con otros componentes farmacéuticos, por ejemplo excipientes.
- [0115] La idoneidad de un polímero candidato (u otro componente) se puede probar usando los métodos de secado por pulverización (u otros métodos descritos en este documento) para formar una composición amorfa. La composición candidato puede compararse en términos de estabilidad, la resistencia a la formación de cristales, u otras propiedades, y se comparó con una preparación de referencia, por ejemplo, una preparación de Compuesto 1 amorfo puro o el Compuesto 1 cristalino. Por ejemplo, una composición candidato podría examinarse para determinar si se inhibe el tiempo de aparición de disolvente mediado por cristalización, o el porcentaje de conversión en un momento dado en condiciones controladas, por al menos 50%, 75%, 100% o 110%, así como la preparación de referencia, o una composición candidato podría analizarse para determinar si ha mejorado la biodisponibilidad o solubilidad relativa a Compuesto 1 cristalino.

#### Agentes tensioactivos

- 30 [0116] Una dispersión sólida u otra composición puede incluir un agente tensioactivo. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivo generalmente disminuiría la tensión interfacial entre la dispersión sólida y un medio acuoso. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivos o apropiado también podría mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad del Compuesto 1 de una dispersión sólida. Los tensioactivos para su uso en conexión con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de sorbitán de ácidos grasos (por ejemplo, Spans®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, Tweens®), sulfato de laurilo sódico (SLS), dodecibenceno de sodio sulfonato (DBSS) sulfosuccinato de dioctilo de sodio (docusato), sal sódica del ácido dioxicolico (DOSS), monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, bromuro de hexadeciltrimetilamonio (HTAB), N-lauroilsarcosina de sodio, oleato de sodio, sodio de miristilo, estearato de sodio, sodio palmitato, Gelucire 44/14, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), vitamina E d-alfa tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), lecitina, MW 677 a 692, monohidrato monosódico del ácido glutánico, labrasol, glicéridos caprílicos/cápricos PEG 8, transcutool, éter monoetilico de glicol de dietileno, solutol HS-15, de polietilenglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108, y Pluronic F127 (o cualquier otro co-polímero de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronics®) o glicéridos saturados poliglicolizados (Gelucirs®)). El ejemplo específico de tales tensioactivos que pueden utilizarse en conexión con esta invención incluyen, pero no se limitan a, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, sulfato de laurilo sódico (SLS), vitamina E TPGS, pluronics y copolímeros. SLS se prefiere generalmente.
- 45 [0117] La cantidad del agente tensioactivo (por ejemplo, SLS) con respecto al peso total de la dispersión sólida puede estar entre 0,1-15%. Preferiblemente, es de 0,5% a 10%, más preferiblemente de 0,5 a 5%, por ejemplo, aproximadamente 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente el 4%, o aproximadamente 5%.
- 50 [0118] En ciertas realizaciones, la cantidad del agente tensioactivo con respecto al peso total de la dispersión sólida es al menos aproximadamente 0,1, preferiblemente de aproximadamente 0,5%. En estas realizaciones, el tensioactivo estará presente en una cantidad de no más de aproximadamente 15%, y preferiblemente no más de aproximadamente 12%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 10%, aproximadamente 9%, aproximadamente el 8%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2% o aproximadamente 1%. Se prefiere una realización en la que el tensioactivo está en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso.
- 60 [0119] Surfactantes candidatos (u otros componentes) se pueden ensayar para determinar su idoneidad para su uso en la invención de una manera similar a la descrita para los polímeros de prueba.

#### Métodos de fabricación de formas sólidas de Compuesto 1

- 65 [0120] La forma sólida del Compuesto 1 puede variar en función del método utilizado para preparar el Compuesto 1.

Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede preparar utilizando un método para proporcionar el Compuesto 1 cristalino, tales como la Forma A o la Forma B, o el Compuesto 1 se puede preparar usando un método para proporcionar el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo como una preparación pura o donde el Compuesto 1 es un componente en una dispersión tal como una dispersión amorfa sólida (por ejemplo, una dispersión de Compuesto 1 y un polímero tal como un ejemplo polímero celulósico, HPMC o HPMCAS o un polímero de pirrolidona, tales como PVP/VA).

#### Forma A

[0121] La Forma A del Compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, mediante el calentamiento del Compuesto 1 hasta o por encima de su punto de fusión, por ejemplo a aproximadamente 250°C y después mediante el enfriamiento del Compuesto, proporcionando de ese modo el Compuesto 1, que tiene un estado sólido de la Forma A. La Forma A se puede caracterizar por uno o más picos característicos como se determina usando XRPD. Por ejemplo, el Compuesto 1 como la Forma A puede ser identificado por la presencia de uno o más picos a 2 , incluyendo uno o más de los siguientes picos en o sobre: aproximadamente 5,0 por ejemplo, 4,99; aproximadamente 7,8, por ejemplo, 7,75; aproximadamente 8,5, por ejemplo, 8,46; aproximadamente 9,2, por ejemplo, 9,21; aproximadamente 9,9, por ejemplo, 9,92; aproximadamente 11,9, por ejemplo, 11,93; aproximadamente 12,6, por ejemplo, 12,64; aproximadamente 13,9, por ejemplo, 13,88; aproximadamente 14,9, por ejemplo, 14,91; aproximadamente 15,6, por ejemplo, 15,58; aproximadamente 16,5, por ejemplo, 16,46; aproximadamente 18,1, por ejemplo, 18,09; aproximadamente 18,5, por ejemplo, 18,52; aproximadamente 21,7, por ejemplo, 20,65; aproximadamente 22,0, por ejemplo, 21,95; aproximadamente 23,5, por ejemplo, 23,49; aproximadamente 25,3, por ejemplo, 25,26; aproximadamente 28,0, por ejemplo, 28,02; aproximadamente 29,4, por ejemplo, 29,35; y aproximadamente 30,9, por ejemplo, 30,85.

#### Forma B

[0122] La Forma B del Compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, sometiendo una suspensión del Compuesto 1 en un disolvente para ciclos de calentamiento y enfriamiento.

[0123] En algunas realizaciones preferidas, el disolvente es un disolvente en donde el Compuesto 1 tiene una solubilidad limitada a temperatura ambiente, por ejemplo, acetona.

[0124] La suspensión está sujeta a una pluralidad de ciclos de calor/frío, en donde la suspensión es generalmente caliente a una temperatura superior a la temperatura ambiente pero por debajo del punto de ebullición del disolvente, por ejemplo aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, por ejemplo, aproximadamente 50 °C. La suspensión se somete generalmente a los ciclos de al menos 2 de calor/enfriar, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o 6, preferiblemente 5 ciclos. Cada ciclo fue programado para durar al menos aproximadamente 8 horas (por ejemplo, 4 horas de calentamiento seguido de 4 horas a temperatura ambiente, 6 horas de calentamiento seguido de 6 horas a temperatura ambiente, 8 horas de calentamiento seguido de 8 horas a temperatura ambiente, preferiblemente de 12 horas de calentamiento seguido de 12 horas a temperatura ambiente).

[0125] En una realización alternativa el Compuesto 1 bruto se puede someter a reflujo en forma de una suspensión en acetonitrilo (por ejemplo, 27 volúmenes de acetonitrilo) durante 24 horas. Se enfría la mezcla a continuación, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20°C. Se aísla la Forma B a continuación, por ejemplo, por filtración como un blanco a blanquecino. La torta húmeda resultante se enjuaga con acetonitrilo (por ejemplo, 5 volúmenes) y se secó bajo vacío a 50°C hasta que se alcanza un peso constante.

[0126] La Forma B se puede caracterizar por uno o más picos característicos como se determina usando XRPD. Por ejemplo, el Compuesto 1 como la Forma B puede ser identificado por la presencia de uno o picos a 2 , Incluyendo uno o más de los siguientes picos en o sobre: aproximadamente 6,2, por ejemplo, 6,17; aproximadamente 7,6, por ejemplo, 7,61; aproximadamente 8,4, por ejemplo, 8,40; aproximadamente 11,0, por ejemplo, 11,02; aproximadamente 12,3, por ejemplo, 12,33; aproximadamente 14,8, por ejemplo, 14,83; aproximadamente 16,1, por ejemplo, 16,14; aproximadamente 17,1, por ejemplo, 17,11; aproximadamente 18,0, por ejemplo, 17,96; aproximadamente 18,6, por ejemplo, 18,55; aproximadamente 19,4, por ejemplo, 19,43; aproximadamente 21,1, por ejemplo, 21,05; aproximadamente 22,6, por ejemplo, 22,56; aproximadamente 23,4, por ejemplo, 23,37; aproximadamente 23,9, por ejemplo, 23,94; aproximadamente 24,9, por ejemplo, 24,86; aproximadamente 25,5, por ejemplo, 25,50; aproximadamente 26,7, por ejemplo, 26,72; aproximadamente 27,5, por ejemplo, 27,51; aproximadamente 29,6, por ejemplo, 29,60; aproximadamente 33,5, por ejemplo, 33,48; y aproximadamente 36,8, por ejemplo, 36,78.

#### Compuesto 1 amorfo

[0127] Compuesto 1 amorfo puede hacerse utilizando una variedad de técnicas, incluyendo, por ejemplo secando por pulverización una solución del Compuesto 1 para proporcionar el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, como un sólido puro o como un componente de una dispersión sólida, utilizando dicho método medios de secado por pulverización para efectuar dicha conversión. Por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo puede hacerse mediante la conversión de una forma de Compuesto 1, por ejemplo, una forma cristalina de Compuesto 1, tales como la Forma A

o la Forma B, en una forma sustancialmente amorfa del Compuesto 1 mediante la disolución del Compuesto en una solución y pulverización por secado de la solución del Compuesto 1, convirtiendo de este modo una forma de Compuesto 1, tal como el Compuesto 1 cristalino, en el Compuesto 1 amorfo. Un procedimiento ejemplar para la fabricación de Compuesto 1 amorfo mediante la conversión de la forma B en una forma sustancialmente amorfa del Compuesto 1 se recita en los ejemplos.

**[0128]** Cualquier método para obtener formas amorfas del Compuesto 1, incluyendo el Compuesto amorfo puro 1 y dispersiones sólidas amorfas del Compuesto 1, puede utilizarse incluyendo, por ejemplo, los descritos en el documento US 2003/0186952 (véase los documentos citados en el mismo, en el apartado 1092) y US 2003/0185891). En general, los métodos que podrían ser usados incluyen aquellos que implican la eliminación rápida del disolvente de una mezcla o enfriamiento de una muestra fundida. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a la evaporación rotacional, el secado por congelación (es decir, liofilización), secado al vacío, congelación por fusión, y extrusión por fusión. Sin embargo, una realización preferida incluye el Compuesto 1 amorfo, tal como una preparación pura o una dispersión sólida obtenida mediante secado por pulverización. Por consiguiente, en algunas formas de realización, el producto amorfo obtenido por secado por pulverización se seca adicionalmente, por ejemplo, para eliminar el disolvente residual.

**[0129]** Las preparaciones descritas en esta memoria, por ejemplo, una composición farmacéutica, se pueden obtener mediante secado por pulverización de una mezcla que comprende el Compuesto 1, un polímero adecuado, y un disolvente apropiado. El secado por pulverización es un método que consiste en atomización de una mezcla líquida que contiene, por ejemplo, un sólido y un disolvente, y la eliminación del disolvente. La atomización se puede hacer, por ejemplo, a través de una boquilla o en un disco giratorio.

**[0130]** El secado por pulverización es un proceso que convierte una alimentación líquida a una forma particulada seca. Opcionalmente, un proceso de secado secundario tal como secado en lecho fluidizado o secado al vacío, puede utilizarse para reducir los disolventes residuales a niveles farmacéuticamente aceptables. Típicamente, el secado por pulverización implica poner en contacto una suspensión altamente dispersa líquida o solución, y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y secado de las gotas de líquido. La preparación a ser secada puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, suspensión, dispersión coloidal, o pasta que puede atomizarse usando el aparato de secado por pulverización seleccionada de pulverización. En un procedimiento estándar, la preparación se pulveriza en una corriente de aire caliente filtrado que evapora el disolvente y se transporta el producto seco a un colector (por ejemplo, un ciclón). El aire gastado se agota entonces con el disolvente, o, alternativamente, se envía el aire pasado a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el disolvente. Tipos de aparato comercialmente disponibles pueden utilizarse para llevar a cabo el secado por pulverización. Por ejemplo, secadores de pulverización comerciales son fabricados por Buchi Ltd. y Niro (por ejemplo, la línea de PSD de secadores de pulverización fabricados por Niro) (véase, US 2004/0105820, US 2003/0144257).

**[0131]** El secado por pulverización emplea típicamente cargas sólidas de material de aproximadamente 3% a aproximadamente 30% en peso, (es decir, fármaco plus y excipientes), por ejemplo de aproximadamente 4% a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 10%. En general, el límite superior de las cargas de sólidos se rige por la viscosidad (por ejemplo, la capacidad de bombear) de la solución resultante y la solubilidad de los componentes en la solución. Generalmente, la viscosidad de la solución puede determinar el tamaño de la partícula en el producto en polvo resultante.

**[0132]** Técnicas y métodos de secado por aspersión pueden encontrarse en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6ª Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds.), McGraw-Hill Book co. (1984); y Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Ing. Prog. Monogr. Serie 2 (1954). En general, el secado por pulverización se lleva a cabo con una temperatura de entrada de aproximadamente 60°C a aproximadamente 200°C, por ejemplo, desde aproximadamente 95°C a aproximadamente 185°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 182°C, de aproximadamente 96°C a aproximadamente 108°C, por ejemplo, aproximadamente 175°C. El secado por pulverización se lleva a cabo generalmente con una temperatura de salida de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo de aproximadamente 31°C a aproximadamente 72°C, aproximadamente 37°C a aproximadamente 41°C por ejemplo, aproximadamente 60°C. La velocidad de flujo de atomización es generalmente de aproximadamente 4 kg/h a aproximadamente 12 kg/h, por ejemplo, de aproximadamente 4,3 kg/h a aproximadamente 10,5 kg/h, por ejemplo, aproximadamente 6 kg/h o aproximadamente 10,5 kg/h. El caudal de alimentación es generalmente de aproximadamente 3 kg/h a aproximadamente 10 kg/h, por ejemplo, de aproximadamente 3,5 kg/h a aproximadamente 9,0 kg/h, por ejemplo, aproximadamente 8 kg/h o aproximadamente 7,1 kg/h. La relación de la atomización es generalmente de aproximadamente 0,3 a 1,7, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 1,5, por ejemplo, aproximadamente 0,8 o aproximadamente 1,5.

**[0133]** La eliminación del disolvente puede requerir una etapa de secado posterior, tal como secado en bandeja, secado en lecho fluido (por ejemplo, de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C), secado al vacío, secado por microondas, secado en tambor rotatorio o secado a vacío bicónico (por ejemplo, a partir de alrededor de la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C).

[0134] En una realización, la dispersión sólida se seca por lecho de fluido.

[0135] En procedimientos preferidos, el disolvente incluye un disolvente volátil, por ejemplo un disolvente que tiene un punto de ebullición menos de aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, el disolvente incluye una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de disolventes volátiles o una mezcla de disolventes volátiles y no volátiles. Cuando se usan mezclas de disolventes, la mezcla puede incluir uno o más disolventes no volátiles, por ejemplo, en el que el disolvente no volátil está presente en la mezcla a menos de aproximadamente 15%, por ejemplo, menos de aproximadamente 12%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 3%, o menos de aproximadamente 2%.

[0136] Los disolventes preferidos son los disolventes donde el Compuesto 1 tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 mg/ml (por ejemplo, al menos aproximadamente 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, o mayor). disolventes más preferidos incluyen aquellos en los que el Compuesto 1 tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 50 mg/ml.

[0137] Ejemplos de disolventes que pueden ser probados incluyen acetona, ciclohexano, diclorometano, N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), 1,3 dimetilo-2-imidazolidinona (DMI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, acetato de etilo, éter etílico, ácido acético glacial (HAc), metilo etilo cetona (MEK), N-metilo-2-pirrolidinona (NMP), metilo terc-butilo éter, tetrahidrofurano (THF) y pentano. Ejemplos de co-disolventes incluyen acetona/DMSO, acetona/DMF, acetona/agua, MEK/agua, THF/agua, dioxano/agua. En un sistema de dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%. En algunas realizaciones preferidas, el agua es un co-disolvente con acetona donde el agua está presente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 9% a aproximadamente 11%, por ejemplo, aproximadamente 10%. En algunas realizaciones preferidas, el agua es un co-disolvente con MEK donde el agua está presente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 9% a aproximadamente 11%, por ejemplo, aproximadamente 10%. En algunas realizaciones la solución de disolvente incluyen tres disolventes. Por ejemplo, acetona y agua se pueden mezclar con un tercer disolvente, tal como DMA, DMF, DMI, DMSO, o HAc. En los casos donde el Compuesto 1 amorfo es un componente de una dispersión amorfa sólida, los disolventes preferidos disuelven tanto el Compuesto 1 como el polímero. Los disolventes adecuados incluyen los descritos anteriormente, por ejemplo, MEK, acetona, agua, y mezclas de los mismos.

[0138] El tamaño de partícula y el rango de temperatura de secado pueden ser modificados para preparar una dispersión sólida óptima. Como se apreciará por los profesionales expertos, un tamaño de partícula pequeña conduciría a una mejor eliminación del disolvente. Los solicitantes han encontrado, sin embargo, que las partículas más pequeñas pueden dar lugar a partículas esponjosas que, en algunas circunstancias no proporcionan dispersiones sólidas óptimas para el procesamiento aguas abajo, tal como la formación de comprimidos. A temperaturas más altas, se puede producir cristalización o degradación química del Compuesto 1. A temperaturas más bajas, una cantidad suficiente del disolvente no puede ser eliminada. Los métodos de la presente memoria proporcionan un tamaño de partícula óptimo y una temperatura de secado óptimo.

[0139] En general, el tamaño de partícula es tal que D10 ( $\mu\text{m}$ ) es menos de aproximadamente 5, por ejemplo, menos de aproximadamente 4,5, menos de aproximadamente 4,0, o menos de aproximadamente 3,5, D50 ( $\mu\text{m}$ ) es generalmente menor que aproximadamente 17, por ejemplo, menos de aproximadamente 16, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 14, menos de aproximadamente 13, y D90 ( $\mu\text{m}$ ) es generalmente menos de aproximadamente 175, por ejemplo, menos de aproximadamente 170, menos de aproximadamente 170, menos de aproximadamente 150, menos de aproximadamente 125, menos de aproximadamente 100, menos de aproximadamente 90, menos de aproximadamente 80, menos de aproximadamente 70, menos de aproximadamente 60, o menos de aproximadamente 50. En densidad de masa general de las partículas secadas por pulverización es de aproximadamente 0,08 g/cc a aproximadamente 0,20 g/cc, por ejemplo, de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,15 g/cc, por ejemplo, aproximadamente 0,11 g/cc o aproximadamente 0,14 g/cc. La densidad de las partículas secadas por pulverización generalmente varía de aproximadamente 0,08 g/cc a aproximadamente 0,20 g/cc, por ejemplo, de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,15 g/cc, por ejemplo, aproximadamente 0,11 g/cc o aproximadamente 0,14 g/cc, para 10 grifos; 0,10 g/cc a aproximadamente 0,25 g/cc, por ejemplo, de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,21 g/cc, por ejemplo, aproximadamente 0,15 g/cc, aproximadamente 0,19 g/cc, o de aproximadamente 0,21 g/cc por 500 grifos; 0,15 g/cc a aproximadamente 0,27 g/cc, por ejemplo, de aproximadamente 0,18 a aproximadamente 0,24 g/cc, por ejemplo, aproximadamente 0,18 g/cc, aproximadamente 0,19 g/cc, aproximadamente 0,20 g/cc, o de aproximadamente 0,24 g/cc para 1250 grifos; y 0,15 g/cc a aproximadamente 0,27 g/cc, por ejemplo, de aproximadamente 0,18 a aproximadamente 0,24 g/cc, por ejemplo, aproximadamente 0,18 g/cc, aproximadamente 0,18 g/cc, aproximadamente 0,21 g/cc, aproximadamente 0,23 g/cc, o de aproximadamente 0,24 g/cc para 2500 grifos.

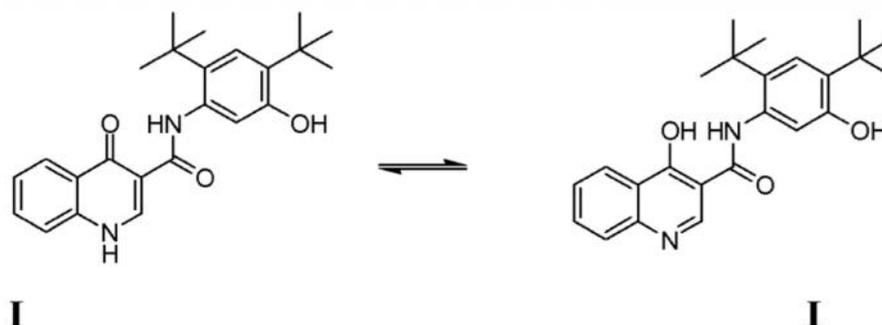
[0140] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los

presentes Compuestos están dentro del alcance de la invención. Todas las formas tautómeras del Compuesto 1 se incluyen en el presente documento. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede existir como tautómeros, los cuales están incluidos en el presente documento:

5

10

15



20 **[0141]** Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir Compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los Compuestos de fórmula (I), en los que uno o más átomos de hidrógeno son deuterio o tritio reemplazados, o uno o más átomos de carbono se sustituyen por un carbono enriquecido por  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Tales Compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o Compuestos con un mejor perfil terapéutico.

25

#### Usos, Formulación y Administración

#### Composiciones farmacéuticamente aceptables

30

**[0142]** En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los Compuestos como se describe en el presente documento, y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

35

**[0143]** Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionados con una relación de beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un Compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un Compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

40

**[0144]** Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, de adición de ácido no tóxicas son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerosulfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

50

55

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $\text{N}^+(\text{C}_1\text{-4alquilo})_4$ . Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contienen nitrógeno básico de los Compuestos descritos en el presente documento. El agua o solubles en aceite o productos dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

65

**[0145]** Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa aquí, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio de portador convencional sea incompatible con los Compuestos de la invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactuar de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla para estar dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias también tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o cualquier medio de portador de protamina, hidrógeno fosfato disódico, fosfato potásico de hidrógeno, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno de bloques, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y tampón de fosfato de soluciones, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como sulfato de laurilo sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presente en la composición, según el juicio del formulador.

#### *Usos de Compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables*

**[0146]** En aún otro aspecto, la presente invención incluye Compuestos para su uso en el tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno implicado por CFTR. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona Compuestos para su uso en el tratamiento de una afección, enfermedad, o trastorno implicado por una deficiencia de la actividad de CFTR. En una realización, una composición que comprende una forma en estado sólido del Compuesto **1** descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto **1** amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) puede utilizarse.

**[0147]** Una "enfermedad mediada por CFTR" como se usa en el presente documento es una enfermedad seleccionada de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sand-Hof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasia progresiva supranuclear, la enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome Straussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, y la enfermedad de Sjogren.

**[0148]** En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona Compuestos para su uso en el tratamiento de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de Tipo 1, deficiencias de procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de Tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosomal, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulemia, Diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mileoperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelar tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluisiana

dentatorubal, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria (debido a un defecto de procesamiento de la proteína priónica), enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, o enfermedad de Sjogren. En una realización, una composición que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) puede utilizarse.

[0149] De acuerdo con una realización preferida alternativa, la presente invención proporciona Compuestos para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una realización, una composición que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) puede utilizarse.

[0150] Según la invención, una "cantidad eficaz" de una forma en estado sólido del Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es aquella cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de cualquiera de las enfermedades citadas anteriormente.

[0151] Una forma en estado sólido del Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de las enfermedades enumeradas anteriormente.

[0152] En ciertas realizaciones, una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que exhiben actividad CFTR residual en la membrana apical de los epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad CFTR residual en la superficie epitelial se puede detectar fácilmente utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, electrofisiológicos estándar, bioquímicos, o técnicas histoquímicas. Tales métodos identifican la actividad CFTR utilizando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o *ex vivo*, la medición de sudor o concentraciones de saliva  $Cl^-$ , o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para controlar la densidad de la superficie celular. El uso de tales métodos, la actividad de CFTR residual se puede detectar fácilmente en pacientes homocigotos o heterocigotos para una variedad de diferentes mutaciones, incluyendo pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación más común, F508.

[0153] En una realización, una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos genotipos que presentan actividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase III (de regulación deteriorada o gating), mutaciones de clase IV (conductancia alterada), o mutaciones de clase V (reducción de la síntesis) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que exhiben actividad CFTR residual incluyen pacientes homocigotos para una de estas clases o heterocigotos con cualquier otra clase de mutaciones, incluyendo mutaciones de clase I, mutaciones de clase II, o una mutación que carece de clasificación.

[0154] En una realización, una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico moderado a leve que por lo general se correlaciona con la cantidad de actividad residual del CFTR en la membrana apical de los epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que presentan insuficiencia pancreática o pacientes con diagnóstico de pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes, o enfermedad pulmonar leve.

[0155] La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los Compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. El término "forma de dosificación unitaria" tal como se utiliza aquí se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los Compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del Compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del Compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el Compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un

ser humano.

**[0156]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

**[0157]** Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los Compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo solubilizar alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

**[0158]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

**[0159]** Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

**[0160]** Con el fin de prolongar el efecto de un Compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del Compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del Compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de Compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el Compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del Compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de Compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del Compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el Compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

**[0161]** Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los Compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberan el Compuesto activo.

**[0162]** Formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el Compuesto activo se mezcla con excipiente o al menos un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar - agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como Compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, sulfato de laurilo sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

5 [0163] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

15 [0164] Los Compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el Compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

25 [0165] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un Compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un Compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el Compuesto en el medio apropiado. potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del Compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de proporción o dispersando el Compuesto en una matriz polimérica o gel.

35 [0166] También se apreciará que la forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, una composición farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un Compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o condición, son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando".

50 [0167] En una realización, el agente adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un agente anti-biótico, un agente anti-infeccioso, un agente anti-inflamatorio, un modulador CFTR distinto de un Compuesto de la presente invención, o un agente nutricional.

55 [0168] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

60 [0169] Una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente

aceptable del mismo, y en clases y subclases aquí, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En todavía otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1 descrito en este documento (por ejemplo, el Compuesto 1 amorfo, por ejemplo, puro o como un componente en una dispersión) o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes US 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno de vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente cubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

[0170] A fin de que la invención descrita aquí pueda entenderse más completamente, los siguientes ejemplos se exponen.

## EJEMPLOS

### Métodos y materiales

#### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

[0171] Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma A, Forma B, y el Compuesto 1 amorfo se recogieron usando un DSC Q100 v9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura se calibra con indio y capacidad de calor se calibró con zafiro. Las muestras de 3-6 mg se pesaron en recipientes de aluminio que se crimparon utilizando tapas con orificio de pasador 1. Las muestras se escanearon desde 25°C a 350°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min y con una purga de gas nitrógeno de 50 ml/min. Los datos fueron recolectados por software de Thermal Advantage Q Series™ versión 2.2.0.248 y analizados por Universal Analysis versión de software 4.1d (TA Instruments, New Castle, DE). Los números reportados representan los análisis individuales.

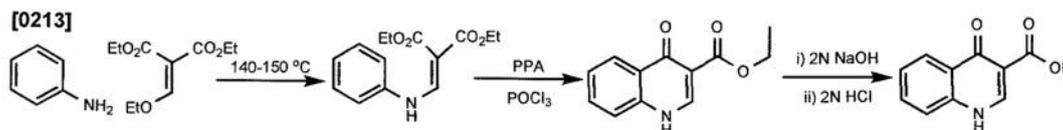
#### Análisis termogravimétrico (TGA)

[0172] El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó con un TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, New Castle, DE) se utilizó para la medición de TGA. La temperatura se equilibró por punto Curie con níquel. Las muestras de 10-20 mg se escanearon desde 25°C a 350°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Un resto de nitrógeno gas de purga de 10 ml/min y una purga de muestra de 90 ml/min se utilizaron. Los datos fueron recolectados por Thermal Advantage Q Series™ versión de software 2.2.0.248 y analizados por Universal Analysis versión de software 4.1d (TA Instruments, New Castle, DE). Los números reportados representan los análisis individuales.

#### XRPD (Difracción de pulverización de rayos X)

[0173] La difracción de rayos X (XRD) de datos de forma A, forma B, y el Compuesto 1 amorfo se recogieron en un difractor de polvo Bruker D8 DISCOVER con GADDS con detector 2-dimensional HI-STAR y un monocromador grafito plano. El tubo sellado Cu con radiación K $\alpha$  se usó a 40 kV, 35 mA. Las muestras se colocaron en obleas de silicio de fondo cero a 25°C. Para cada muestra, se recogieron dos tramas de datos a los 120 segundos cada uno en 2 ángulos  $2\theta$  diferentes: 8° y 26°. Las tramas de datos se integraron con el software GADDS y se fusionó con software DIFFRACTPLUS<sup>EVA</sup>.

#### [0174] Síntesis de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 1):



#### 2-Fenilaminometileno-éster dietílico del ácido malónico

[0175] Una mezcla de anilina (25,6 g, 0,275 mol) y dietilo 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (62,4 g, 0,288 mol) se calentó a 140-150°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó bajo presión reducida para proporcionar éster dietílico del 2-Fenilaminometileno-ácido malónico como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H),

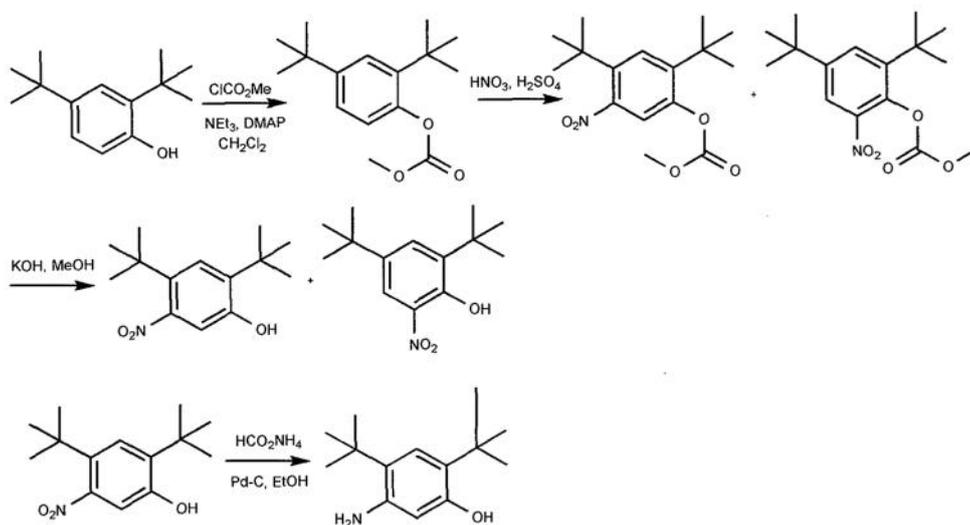
7,13 a 7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

#### 4-hidroxiquinolina-3-éster etílico del ácido carboxílico

5 [0176] matraz de tres bocas AIL equipado con un agitador mecánico se cargó con 2-Fenilaminometileno-éster dietílico del ácido malónico (26,3 g, 0,100 mol), ácido polifosfórico (270 g) y cloruro de fosforilo (750 g). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con solución acuosa Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró, se lavó con agua y se secó. El 4-hidroxiquinolina-3-éster etílico del ácido carboxílico se obtuvo como un sólido marrón pálido (15,2 g, 70%). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### 4-Oxo-1,4-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico

15 [0177] 4-Hidroxiquinolina-3-éster etílico del ácido carboxílico (15 g, 69 mmol) se suspendió en solución de hidróxido sódico (2 N, 150 ml) y se agitó durante 2 h a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla se filtró, y el filtrado se acidificó a pH 4 con 2N HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico como un sólido blanco claro (10,5 g, 92%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 15,34 (s, 1 H), 13,42 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).



#### Ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-fenilo éster de metilo éster

45 [0178] Se añadió cloroformiato de metilo (58 ml, 750 mmol) gota a gota a una solución de 2,4-di-*terc*-butilo-fenol (103,2 g, 500 mmol), Et<sub>3</sub>N (139 ml, 1.000 mmol) y DMAP (3,05 g, 25 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, después se filtró a través de gel de sílice (aprox. 1L) utilizando 10% de acetato de etilo - hexanos (~ 4 L) como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron para dar éster metílico del éster de ácido 2,4-di-*terc*-butilo-fenilo éster metilo éster como un aceite amarillo (132 g, cuant.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5,2.4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

#### Ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-5-nitro-fenilo éster metílico del éster y ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-6-nitro-fenilo éster metílico del éster

55 [0179] A una mezcla en agitación de ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-fenilo éster metílico del éster (4,76 g, 180 mmol) en HCl conc. ácido sulfúrico (2 ml), se enfrió en un baño de hielo-agua, se añadió una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico (2 ml). La adición se realizó lentamente de modo que la temperatura de reacción no excediera de 50°C. La reacción se dejó en agitación durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió entonces la mezcla de reacción a hielo-agua y se extrajo en éter dietílico. La capa de éter se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 10% acetato de etilo - hexanos) para dar una mezcla de del ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-5-nitro-fenilo éster metílico del éster y ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-6-nitro-fenilo éster metílico del éster como un sólido amarillo pálido (4,28 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

#### 2,4-Di-*terc*-butilo-5-nitro-fenol y 2,4-di-*terc*-butilo-6-nitro-fenol

65

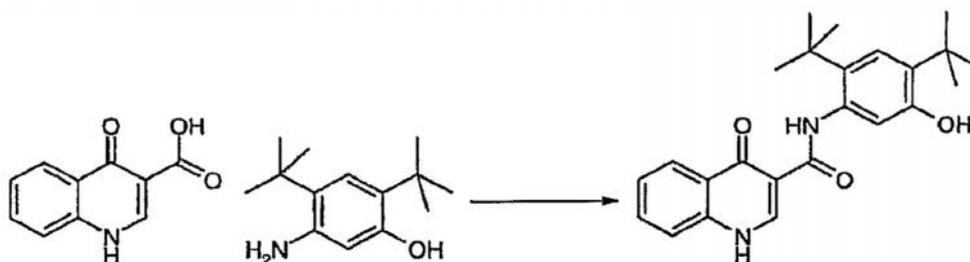
[0180] La mezcla de ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-5-nitro-fenilo éster metílico del éster y ácido carbónico 2,4-di-*terc*-butilo-6-nitro-fenilo éster metílico del éster (4,2 g, 14,0 mmol) se disolvió en MeOH (65 ml) antes de KOH (se añadió 2,0 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo ácida (pH 2-3) mediante la adición de HCl conc. y se repartió entre agua y éter dietílico. La capa de éter se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 5% acetato de etilo - hexanos) para proporcionar 2,4-di-*terc*-butilo-5-nitro-fenol (1,31 g, 29% en 2 etapas) y 2,4-di-*terc*-butilo-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*terc*-butilo-5-nitro-fenol: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*terc*-butilo-6-nitro-fenol: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

#### 5-Amino-2,4-di-*terc*-butilo-fenol

[0181] A una solución de reflujo de 2,4-di-*terc*-butilo-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,40 mmol) y formiato de amonio (1,86 g) en etanol (75 ml) se añadió Pd-5% en peso sobre carbono activado (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron para dar 5-amino-2,4-di-*terc*-butilo-fenol como un sólido gris (1,66 g, cuant.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,27 (m, 18H); tiempo de retención HPLC. 2,72 min, 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5 min; ESI-MS 222,4 m/z [M + H]<sup>+</sup>.

#### N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida

[0182]



[0183] A una suspensión de 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ácido carboxílico (35,5 g, 188 mmol) y HBTU (85,7 g, 226 mmol) en DMF (280 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (63,0 ml, 451 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se hizo homogénea y se dejó en agitación durante 10 min antes de añadir 5-amino-2,4-di-*terc*-butilo-fenol (50,0 g, 226 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió heterogénea en el transcurso de la reacción. Después de consumirse todo el ácido (el análisis de LC-MS, MH<sup>+</sup> 190, 1,71 min), el disolvente se eliminó a vacío. EtOH se añadió al material sólido de color naranja para producir una suspensión. La mezcla se agitó en un evaporador rotatorio (temperatura de baño a 65°C) durante 15 min sin poner el sistema bajo vacío. La mezcla se filtró y el sólido capturado se lavó con hexanos para proporcionar un sólido blanco que fue el cristallato EtOH. Et<sub>2</sub>O se añadió al material obtenido anteriormente hasta que se formó una suspensión. La mezcla se agitó en un rotovapor (temperatura del baño 25°C) durante 15 min sin poner el sistema bajo vacío. La mezcla se filtró y se capturó el sólido. Este procedimiento se realizó un total de cinco veces. El sólido obtenido después de la quinta precipitación se colocó bajo vacío durante la noche para proporcionar 8 N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida en forma de un sólido en polvo blanco (38 g, 52%).

[0184] Tiempo de retención HPLC 3,45 min, 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5 min ejecución; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12,88 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ESI-MS 393,3 m/z [M + H]<sup>+</sup>.

[0185] A continuación se expone los datos caracterizantes para el Compuesto 1:

Tabla 2

[0186] El XRPD

| Nº md | C-MS +1 | C-RT in |
|-------|---------|---------|
|       | 93,2    | ,71     |

5 espectro del Compuesto **1** se muestra en la **FIG. 1**.

[0187] Datos de  $^1\text{H}$  RMN para el Compuesto **1** en muestra en la **FIG. 2**.

10 [0188] La traza de DSC del Compuesto **1** se muestra en la **FIG. 3**.

#### **Preparación de la Forma A**

15 [0189] La Forma A se obtuvo calentando el Compuesto **1** como un sólido a 250°C y el enfriamiento a temperatura ambiente. El termograma de DSC en el Compuesto **1** (véase la Fig. 6) muestra que el Compuesto se somete a una masa fundida con una temperatura de inicio de 195°C, seguido de una recristalización con inicio a 220°C.

[0190] El espectro de XRPD de la Forma A se muestra en la **FIG. 4**.

20 [0191] Los datos de DSC para la Forma A se muestra en la **FIG. 5**.

[0192] La traza de TGA para la Forma A se muestra en la **FIG. 6**.

#### **Preparación de la Forma B**

25 [0193] El Compuesto **1** bruto era una suspensión en reflujo de acetonitrilo (27 volúmenes) durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla se dejó enfriar a 20°C. La Forma B se aisló por filtración como un blanco a blanquecino. La torta húmeda se lavó con acetonitrilo (5 volúmenes) y se secó bajo vacío a 50°C hasta que se alcanzó un peso constante, proporcionando de esta manera la Forma B.

30 [0194] El espectro de XRPD de la Forma B se muestra en la **FIG. 7**.

[0195] La traza de DSC de la Forma B se muestra en la **FIG. 8**.

35 [0196] La traza de TGA para la Forma B se muestra en la **FIG. 9**.

[0197] Se obtuvieron datos de cristal único para la Forma B, proporcionando detalles adicionales acerca de la estructura cristalina, incluyendo el tamaño de enrejado y el embalaje.

40 Preparación de cristales:

[0198] Se añadió 1 g del Compuesto **1** a 10 ml de acetato de isopropanol. La suspensión se calentó y se mantuvo a 60°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo agitada durante la noche. El sólido suspendido se filtró y se lavó con acetato de isopropanol. El sólido recogido se secó bajo vacío a temperatura ambiente. 300 mg del sólido seco se disolvió en 5 ml de disolución de acetato de etilo acuoso al 10%. La solución se calentó a 70°C durante 10 minutos antes de que se enfrió a temperatura ambiente. Con el tiempo, los cristales crecieron en el vial.

Experimental:

50 [0199] Un solo cristal de la Forma B se montó en un bucle de micromontajes y centrado en un difractómetro Bruker Apex II que estaba equipado con un tubo de rayos X de cobre sellado y detector Apex II CCD. Inicialmente, se recogieron 3 series de 40 fotogramas para determinar una célula de unidad preliminar. Posteriormente se adquirió un conjunto de datos completo que consta de 15 exploraciones y 6084 marcos. La recolección de datos se realizó a 100 K. Los datos fueron integrados y se amplió el uso de software Apex II de Bruker AXS. Integración y escalado resultaron en 7528 reflexiones, de las cuales 3071 eran únicas [ $R(\text{int}) = 0,0466$ ]. La estructura se resolvió por métodos directos en el grupo espacial  $P2_1$  usando el software SHELXTL. El refinamiento se llevó a cabo con el método de mínimos cuadrados de matriz completa en  $F^2$  usando el software SHELXTL también. En conjunto, 375 parámetros fueron utilizados en el refinamiento resultante en la reflexión de parámetro de relación de 8,19. El último refinamiento proporcionó una estructura quiral con un parámetro de Flack de 0,0(3). El índice de refinamiento final era  $wR2 = 0,1242$  y  $R1 = 0,0663$  ( $wR2 = 0,1137$  y  $R1 = 0,0482$  para reflexiones con  $I > 2$  sigma (I)).

[0200] Una imagen conformacional de la Forma B se proporciona en la **FIGURA 10**.

65 Tabla 1. Datos cristalinos y refinamiento de la estructura para el Compuesto **1**.

## ES 2 624 554 T3

|    |                                     |   |
|----|-------------------------------------|---|
| 5  | Código de identificación            | Compuesto 1   |
|    | Fórmula empírica                    | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                           |
|    | Peso de fórmula                     | 392,48  |
|    | Temperatura                         | 100 (2) K   |
|    | Longitud de onda                    | 1,54178 Å   |
|    | Sistema cristalino                  | monoclínico   |
|    | Grupo espacial                      | P2 <sub>1</sub>   |
| 10 | Dimensiones de célula unitaria      | a = 11,8011 (7) Å = 90°<br>b = 5,9819 (3) Å = 105,110 (4)°.<br>c = 14,7974 (8) Å = 90°. |
|    | Volumen                             | 1.008,48 (10) Å <sup>3</sup>  |
|    | Z                                   | 2   |
| 15 | Densidad (calculada)                | 1,293 Mg/m <sup>3</sup>   |
|    | Coefficiente de absorción           | 0,681 mm <sup>-1</sup>  |
|    | F(000)                              | 420   |
|    | Tamaño de cristal                   | 0,20 x 0,08 x 0,08 mm <sup>3</sup>  |
| 20 | Rango theta para colección de datos | 3,09 a 68,67°.  |
|    | Rangos de índice                    | -14<=h<=14, -7<=k<=7, -14<=l<=17  |
|    | Reflecciones recogidas              | 7528  |
|    | Reflecciones independientes         | 3071 [R(int) = 0,0466]  |
|    | Integridad a theta = 68,67°         | 94,6 %  |
| 25 | Max. y min. transmisión             | 0,9475 y 0,8758   |
|    | Método de refinamiento              |   |
|    | Datos/limitaciones/parámetros       | 3071/1/375  |
| 30 |                                     |   |
| 35 | Nivel de ajuste en F <sup>2</sup>   | 1001  |
|    | Índices de R final [I>2sigma(I)]    | R1 = 0,0482, wR2 = 0,1137   |
|    | Índices R (todos los datos)         | R1 = 0,0663, wR2 = 0,1242   |
|    | Parámetro de estructura absoluto    | 0,0(3)  |
|    | Coefficiente de extinción           | 0,0008(6)   |
| 40 | Pico y agujero de dif. más grande   | 0,200 y -0,218 e. Å <sup>-3</sup>   |

45 Tabla 2. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para el Compuesto 1.

|       | x        | y        | z       | U(eq) |
|-------|----------|----------|---------|-------|
| N(1)  | 11624(2) | -530(5)  | 8667(2) | 33(1) |
| C(3)  | 10407(3) | 2650(6)  | 8133(2) | 31(1) |
| C(4)  | 10335(3) | 2115(6)  | 7158(2) | 30(1) |
| C(5)  | 11006(3) | 150(6)   | 7013(2) | 31(1) |
| C(2)  | 11034(3) | 1269(6)  | 8830(2) | 32(1) |
| C(8)  | 12233(3) | -3643(7) | 6701(3) | 38(1) |
| C(7)  | 11610(3) | -2371(7) | 5947(3) | 37(1) |
| C(6)  | 11015(3) | -530(6)  | 6093(2) | 35(1) |
| C(9)  | 12255(3) | -3039(7) | 7618(2) | 36(1) |
| C(11) | 9786(3)  | 4549(6)  | 8431(2) | 32(1) |
| C(15) | 6468(3)  | 9414(6)  | 7354(2) | 30(1) |
| C(19) | 7049(3)  | 7025(6)  | 6127(2) | 31(1) |
| C(18) | 8461(3)  | 8580(6)  | 8706(2) | 32(1) |
| C(13) | 8275(3)  | 7448(6)  | 7859(2) | 29(1) |
| C(16) | 6578(3)  | 10442(6) | 8223(2) | 31(1) |
| C(17) | 7639(3)  | 10044(6) | 8889(2) | 30(1) |
| C(14) | 7271(3)  | 7965(6)  | 7130(2) | 30(1) |
| C(23) | 5586(3)  | 11841(6) | 8438(2) | 34(1) |
| C(21) | 8075(3)  | 7722(7)  | 5705(2) | 35(1) |
| C(22) | 5943(3)  | 8034(7)  | 5474(2) | 35(1) |
| C(20) | 6879(3)  | 4481(7)  | 6096(3) | 37(1) |
| C(24) | 4478(3)  | 11888(7) | 7605(3) | 39(1) |
| C(25) | 5981(3)  | 14254(7) | 8672(3) | 39(1) |
| C(26) | 5207(3)  | 10760(7) | 9264(3) | 37(1) |
| N(12) | 9082(2)  | 5775(5)  | 7752(2) | 31(1) |
| O(11) | 9923(2)  | 4910(4)  | 9289(2) | 37(1) |
| O(4)  | 9748(2)  | 3206(4)  | 6485(2) | 35(1) |
| O(17) | 7888(2)  | 11078(5) | 9758(2) | 37(1) |
| C(10) | 11644(3) | -1165(6) | 7761(2) | 32(1) |

Tabla 3. longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para el Compuesto 1.

| Enlace         | Longitud (° Å) |
|----------------|----------------|
| C (3) -C (4)   | 1,458 (4)      |
| C (3) -C (11)  | 1,481 (5)      |
| C (4) -O (4)   | 1,240 (4)      |
| C (4) -C (5)   | 1,465 (5)      |
| C (5) -C (10)  | 1,406 (5)      |
| C (5) -C (6)   | 1,423 (5)      |
| C (8) -C (7)   | 1,391 (5)      |
| C (8) -C (9)   | 1,398 (5)      |
| C (7) -C (6)   | 1,353 (5)      |
| C (9) -C (10)  | 1,379 (5)      |
| C (11) -O (11) | 1,255 (4)      |
| C (11) -N (12) | 1,343 (4)      |
| C (15) -C (14) | 1,387 (5)      |
| C (15) -C (16) | 1,399 (5)      |
| C (19) -C (22) | 1,531 (4)      |
| C (19) -C (20) | 1,534 (5)      |
| C (19) -C (14) | 1,544 (4)      |

(Continua)

| <b>Enlace</b>          | <b>Ángulo<br/>(grados)</b> |
|------------------------|----------------------------|
| C (20) -C (19) -C (14) | 112,2 (3)                  |
| C (22) -C (19) -C (21) | 105,4 (3)                  |
| C (20) -C (19) -C (21) | 111,3 (3)                  |
| C (14) -C (19) -C (21) | 109,4 (3)                  |
| C (17) -C (18) -C (13) | 122,0 (3)                  |
| C (18) -C (13) -C (14) | 119,0 (3)                  |
| C (18) -C (13) -N (12) | 119,4 (3)                  |
| C (14) -C (13) -N (12) | 121,5 (3)                  |
| C (17) -C (16) -C (15) | 115,1 (3)                  |
| C (17) -C (16) -C (23) | 122,4 (3)                  |
| C (15) -C (16) -C (23) | 122,4 (3)                  |
| C (18) -C (17) -O (17) | 118,2 (3)                  |
| C (18) -C (17) -C (16) | 120,9 (3)                  |
| O (17) -C (17) -C (16) | 120,8 (3)                  |
| C (15) -C (14) -C (13) | 116,3 (3)                  |
| C (15) -C (14) -C (19) | 120,1 (3)                  |
| C (13) -C (14) -C (19) | 123,5 (3)                  |
| C (25) -C (23) -C (16) | 110,9 (3)                  |
| C (25) -C (23) -C (24) | 107,9 (3)                  |
| C (16) -C (23) -C (24) | 112,1 (3)                  |
| C (25) -C (23) -C (26) | 110,5 (3)                  |
| C (16) -C (23) -C (26) | 109,2 (3)                  |
| C (24) -C (23) -C (26) | 106,1 (3)                  |
| C (11) -N (12) -C (13) | 127,2 (3)                  |
| C (9) -C (10) -N (1)   | 120,5 (3)                  |
| C (9) -C (10) -C (5)   | 121,9 (3)                  |
| N (1) -C (10) -C (5)   | 117,6 (3)                  |

**[0201]** Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

Table 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el Compuesto 1. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2^2[h^2a^2U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$

|       | U <sup>11</sup> | U <sup>22</sup> | U <sup>33</sup> | U <sup>23</sup> | U <sup>13</sup> | U <sup>12</sup> |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N(1)  | 42(1)           | 41(2)           | 14(2)           | 5(1)            | 4(1)            | 3(1)            |
| C(3)  | 34(2)           | 40(2)           | 16(2)           | -1(1)           | 4(1)            | -4(1)           |
| C(4)  | 34(2)           | 38(2)           | 17(2)           | 0(1)            | 4(1)            | -1(1)           |
| C(5)  | 34(2)           | 42(2)           | 17(2)           | -2(1)           | 6(1)            | -6(1)           |
| C(2)  | 37(2)           | 42(2)           | 16(2)           | 1(1)            | 5(1)            | 1(2)            |
| C(8)  | 44(2)           | 41(2)           | 30(2)           | -4(2)           | 10(1)           | 5(2)            |
| C(7)  | 46(2)           | 44(2)           | 22(2)           | -4(1)           | 9(1)            | -5(2)           |
| C(6)  | 41(2)           | 40(2)           | 23(2)           | 1(2)            | 9(1)            | -1(2)           |
| C(9)  | 41(2)           | 40(2)           | 24(2)           | 5(1)            | 4(1)            | 3(2)            |
| C(11) | 35(2)           | 41(2)           | 18(2)           | 1(1)            | 4(1)            | -4(2)           |
| C(15) | 37(2)           | 37(2)           | 15(2)           | 4(1)            | 3(1)            | 1(1)            |
| C(19) | 38(2)           | 38(2)           | 14(2)           | 2(1)            | 5(1)            | 4(1)            |
| C(18) | 36(2)           | 42(2)           | 14(2)           | 4(1)            | 0(1)            | 0(1)            |
| C(13) | 39(2)           | 34(2)           | 16(2)           | 2(1)            | 9(1)            | -3(1)           |
| C(16) | 46(2)           | 29(2)           | 19(2)           | 1(1)            | 10(1)           | -3(1)           |
| C(17) | 43(2)           | 33(2)           | 14(2)           | -2(1)           | 7(1)            | -6(1)           |
| C(14) | 38(2)           | 38(2)           | 11(2)           | 1(1)            | 3(1)            | -3(2)           |
| C(23) | 46(2)           | 40(2)           | 20(2)           | 2(1)            | 13(1)           | 3(2)            |
| C(21) | 51(2)           | 45(2)           | 8(2)            | 2(1)            | 7(1)            | 0(2)            |
| C(22) | 44(2)           | 41(2)           | 16(2)           | -7(1)           | 1(1)            | 2(2)            |
| C(20) | 40(2)           | 46(2)           | 20(2)           | -1(2)           | 3(1)            | 1(2)            |
| C(24) | 44(2)           | 49(2)           | 24(2)           | -2(2)           | 10(1)           | 5(2)            |
| C(25) | 52(2)           | 43(2)           | 24(2)           | 3(1)            | 12(2)           | 9(2)            |
| C(26) | 48(2)           | 40(2)           | 24(2)           | 1(1)            | 14(1)           | 0(2)            |
| N(12) | 40(1)           | 41(2)           | 12(2)           | 0(1)            | 5(1)            | 0(1)            |
| O(11) | 48(1)           | 47(1)           | 13(1)           | 1(1)            | 4(1)            | 5(1)            |
| O(4)  | 46(1)           | 46(2)           | 12(1)           | 3(1)            | 4(1)            | 7(1)            |
| O(17) | 44(1)           | 45(2)           | 18(1)           | -6(1)           | 4(1)            | 4(1)            |
| C(10) | 37(2)           | 37(2)           | 21(2)           | 0(1)            | 8(1)            | -2(2)           |

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópicos ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el Compuesto 1.

|        | x         | y         | z         | U(eq)  |
|--------|-----------|-----------|-----------|--------|
| H(7)   | 11560(30) | -2840(70) | 5320(30)  | 35(10) |
| H(9)   | 12670(30) | -3980(70) | 8120(30)  | 38(10) |
| H(8)   | 12680(30) | -4860(70) | 6660(30)  | 36(10) |
| H(6)   | 10550(30) | 350(80)   | 5580(30)  | 51(13) |
| H(15)  | 5770(30)  | 9730(70)  | 6900(30)  | 30(9)  |
| H(18)  | 9150(20)  | 8310(50)  | 9160(20)  | 12(7)  |
| H(17)  | 8620(30)  | 10600(60) | 10030(30) | 25(9)  |
| H(20A) | 7470(30)  | 3650(70)  | 6460(30)  | 32(10) |

(continua)

|        | x         | y          | z        | U(eq)  |
|--------|-----------|------------|----------|--------|
| H(20B) | 6130(30)  | 4320(80)   | 6280(30) | 43(11) |
| H(21A) | 8840(30)  | 6840(70)   | 5980(30) | 40(11) |
| H(21B) | 8160(30)  | 9370(80)   | 5790(30) | 42(11) |
| H(22B) | 5990(30)  | 9620(70)   | 5480(30) | 31(9)  |
| H(22A) | 5790(30)  | 7200(80)   | 4820(30) | 48(12) |
| H(24A) | 3800(40)  | 12810(90)  | 7750(30) | 57(13) |
| H(24B) | 4210(30)  | 10410(70)  | 7420(30) | 34(10) |
| H(25A) | 5370(30)  | 15130(60)  | 8770(20) | 24(9)  |
| H(25B) | 6240(30)  | 15040(70)  | 8150(30) | 41(11) |
| H(25C) | 6690(30)  | 14100(80)  | 9230(30) | 44(11) |
| H(26A) | 4600(30)  | 11790(60)  | 9320(20) | 17(8)  |
| H(26B) | 5000(30)  | 9350(70)   | 9090(30) | 28(9)  |
| H(1)   | 12000(30) | -1450(70)  | 9140(30) | 40(11) |
| H(2)   | 11050(40) | 1550(80)   | 9460(40) | 56(13) |
| H(26C) | 5950(30)  | 10770(80)  | 9820(30) | 51(12) |
| H(24C) | 4720(40)  | 12850(100) | 7170(40) | 69(15) |
| H(22C) | 5150(40)  | 7470(70)   | 5610(30) | 42(11) |
| H(21C) | 7820(40)  | 7310(90)   | 5040(40) | 62(14) |
| H(20C) | 6780(30)  | 3790(70)   | 5480(30) | 48(12) |
| H(12)  | 9030(40)  | 5290(90)   | 7280(40) | 62(16) |

### 35 **Preparación de la forma amorfa a partir de la Forma B**

[0202] Un secador de pulverización Buchi se utiliza en este método en las siguientes condiciones:

- 40 Punto de ajuste de temperatura de entrada: 130°C  
 Temperatura de salida (inicio de ejecución) 55°C  
 Temperatura de salida (fin de ejecución): 58°C  
 Presión de nitrógeno: 120psi  
 Aspirador: 100%  
 Bomba: 40%  
 45 Presión de filtro 11 mbar  
 Temperatura de condensador: 10°C  
 Tiempo de ejecución 15 min  
 Rendimiento 86,5%  
 50 Secado en 25°C a vacío durante 24 horas.

[0203] 4 g de la Forma B se disolvió en 86,4g de acetona y 9,6 g de agua bajo las condiciones anteriores. El tiempo de ejecución era de 15 min. El producto se secó bajo vacío a 25°C durante más de 24 horas para producir la forma amorfa.

55 [0204] El espectro de XRPD de la forma amorfa se muestra en la **FIG. 11**.

[0205] La traza de TGA para la forma amorfa se muestra en la **FIG. 12**.

[0206] La traza de DSC para la forma amorfa se muestra en la **FIG. 13**.

60 **PK y la solubilidad de diferentes formas en estado sólido del Compuesto 1**

[0207] La biodisponibilidad de la Forma B cristalina, 85% del Compuesto 1 amorfo y dispersión sólida HPMCAS de Compuesto 1 se evaluó en la rata, los resultados de los cuales se proporcionan en la Tabla 4 a continuación. Estas formas del Compuesto se dosificaron en una suspensión oral con un vehículo que contiene 0,5% de

5 metilcelulosa/0,5% de SLS/99% de agua. Se evaluó la biodisponibilidad de diversas formas sólidas, en comparación con una solución IV de varios componentes del Compuesto 1. La biodisponibilidad de cristalino polimorfo B era 3-6%, en comparación con 61-95% para el material amorfo y 109-111% para la dispersión sólida. En FaSSIF, el polimorfo cristalino B tiene una solubilidad medida de 1,0 µg/ml, mientras que el material amorfo 85% tiene una solubilidad de 67,4 µg/ml. El material cristalino mostró 67-74% de biodisponibilidad cuando se dosificó como una solución de PEG, indicando que la absorción estaba limitada por solubilidad.

**Tabla 4**

| Forma de fármacos | Vehículo         | Dosis (mg/kg) | AUC (ug*h/ml) |       | Tmax (h) |      | %F    |      |
|-------------------|------------------|---------------|---------------|-------|----------|------|-------|------|
| 85% amorfo        | 0,5% MC/0,5% SLS | 50            | 135,5         | 27,6  | 6,0      | 0,0  | 95,0  | 20,0 |
| 85% amorfo        | 0,5% MC/0,5% SLS | 200           | 371,9         | 46,1  | 6,0      | 0,0  | 61,0  | 7,0  |
| Cristalino        | 0,5% MC/0,5% SLS | 50            | 8,0           | 1,2   | 4,0      | 0,0  | 5,5   | 0,8  |
| Cristalino        | 0,5% MC/0,5% SLS | 200           | 16,9          | 3,0   | 4,7      | 1,2  | 3,1   | 0,3  |
| Cristalino        | PEG              | 50            | 135,1         | 43,0  | 5,5      | 1,0  | 74,0  | 23,0 |
| Cristalino        | PEG              | 200           | 431,5         | 101,1 | 14,5     | 11,0 | 67,0  | 16,0 |
| Dispersión sólida | 0,5% MC/0,5% SLS | 25            | 90,1          | 8,1   | 6,0      | 0,0  | 111,0 | 10,0 |
| Dispersión sólida | 0,5% MC/0,5% SLS | 100           | 260,8         | 28,4  | 6,0      | 0,0  | 109,0 | 12,0 |

**Reivindicaciones**

- 5           1. Una dispersión sólida que comprende N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida amorfa.
2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, que comprende además un tensioactivo, polímero, o sustancia inerte farmacéuticamente aceptable.
- 10           3. La dispersión sólida de la reivindicación 1 o 2, que comprende además un polímero.
4. La dispersión sólida de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un polímero, y en el que el polímero es uno o más de un polímero soluble en agua o polímero parcialmente soluble en agua.
- 15           5. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el polímero es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).
6. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el polímero está presente en una cantidad de 10% en peso a 80% en peso.
- 20           7. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que el polímero está presente en una cantidad de peso de menos de aproximadamente 70%.
8. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la N-[2,4-bis(1,1-dimetiletilo)-5-hidroxifenilo]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida está presente en una cantidad de desde el 10% en peso a 80% en peso.
- 25           9. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un agente tensioactivo.
- 30           10. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en la que el tensioactivo es sulfato de laurilo sódico.
11. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en la que es tensioactivo está presente en una cantidad de desde 0,1 a 5% en peso.
- 35           12. La dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que es tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso.
- 40           13. La dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la dispersión sólida se obtiene mediante secado por pulverización.
14. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la reivindicación 1.
- 45           15. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la reivindicación 2.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende además un polímero y en la que el polímero es uno o más de un polímero soluble en agua o polímero parcialmente soluble en agua.
- 50           17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 o 16, en la que el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

55

60

65

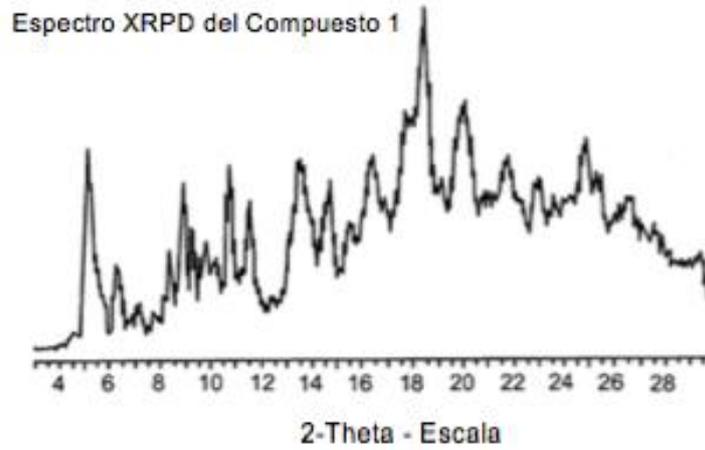


FIG. 1

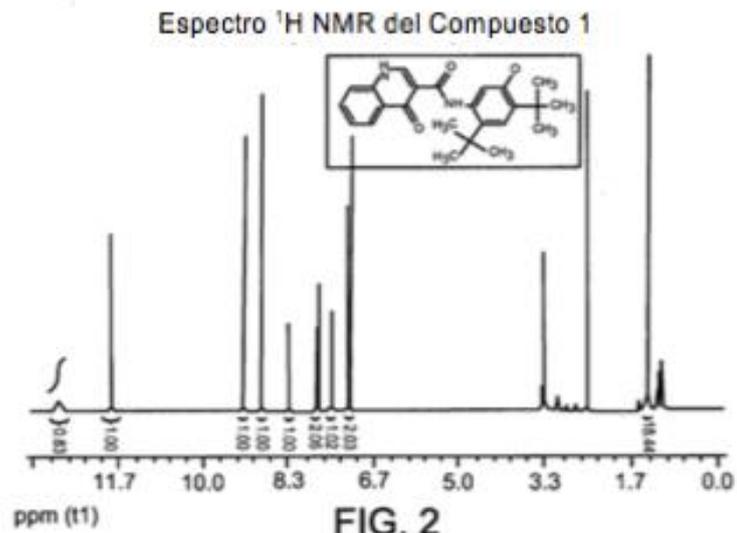


FIG. 2

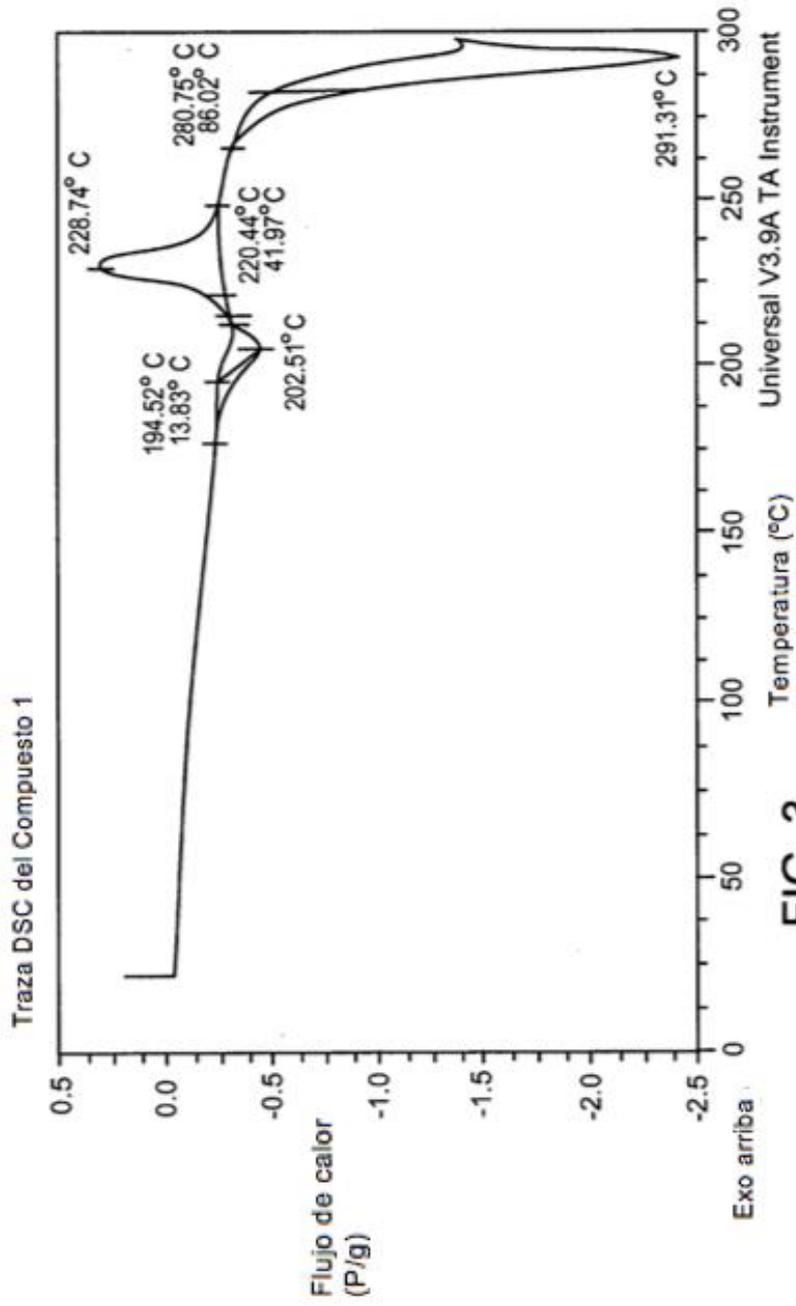


FIG. 3

Patrón de difracción de pulverización de rayos X de la Forma A:

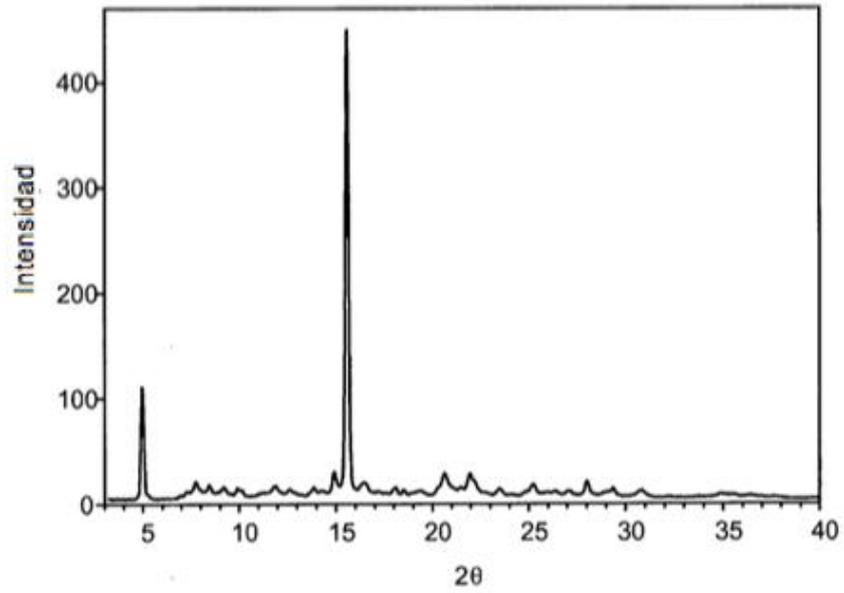


FIG. 4

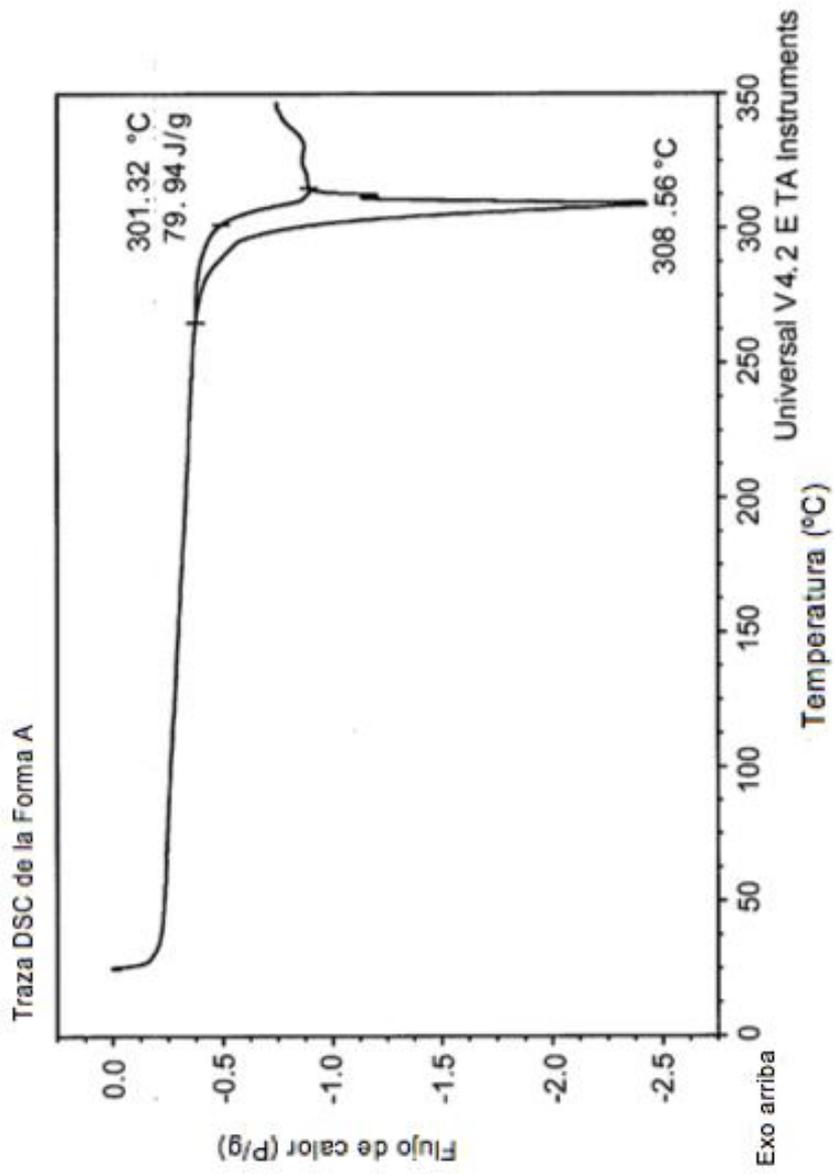


FIG. 5

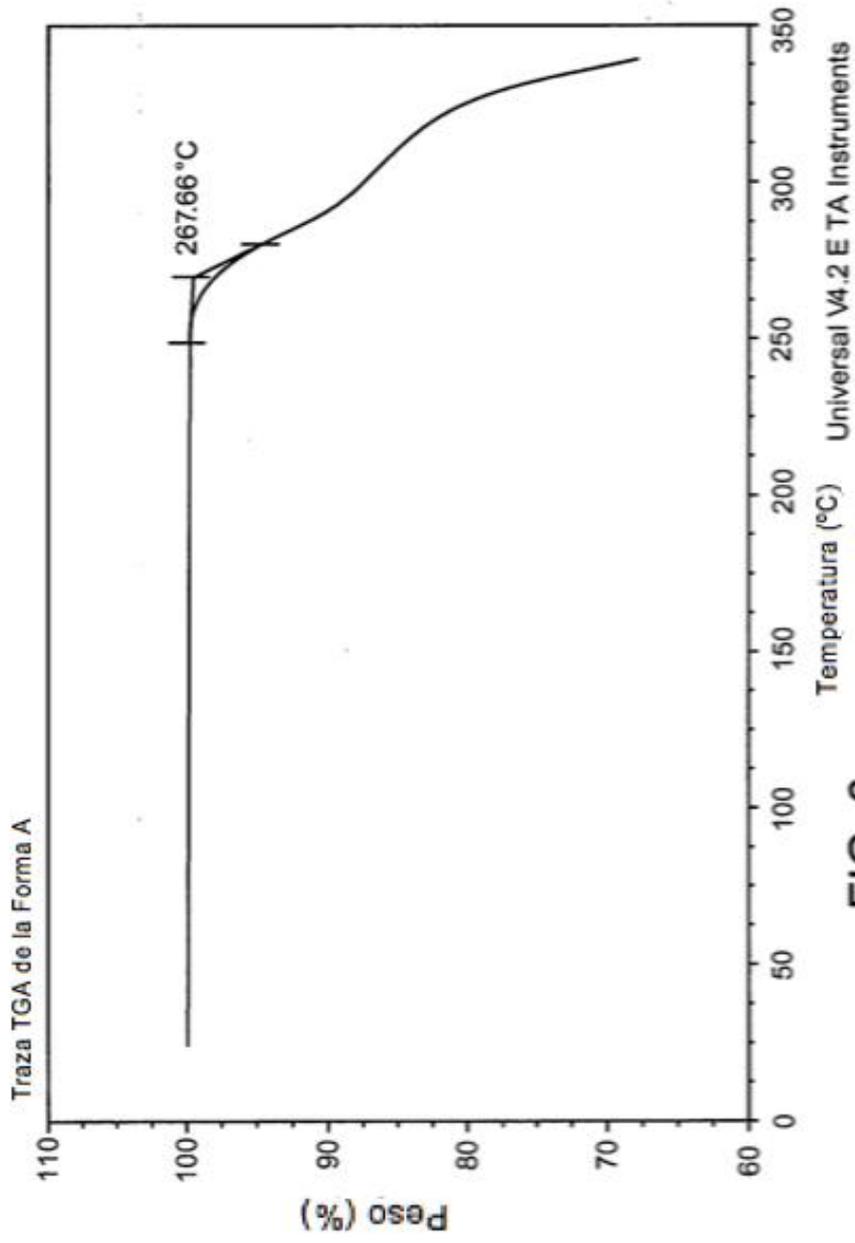


FIG. 6

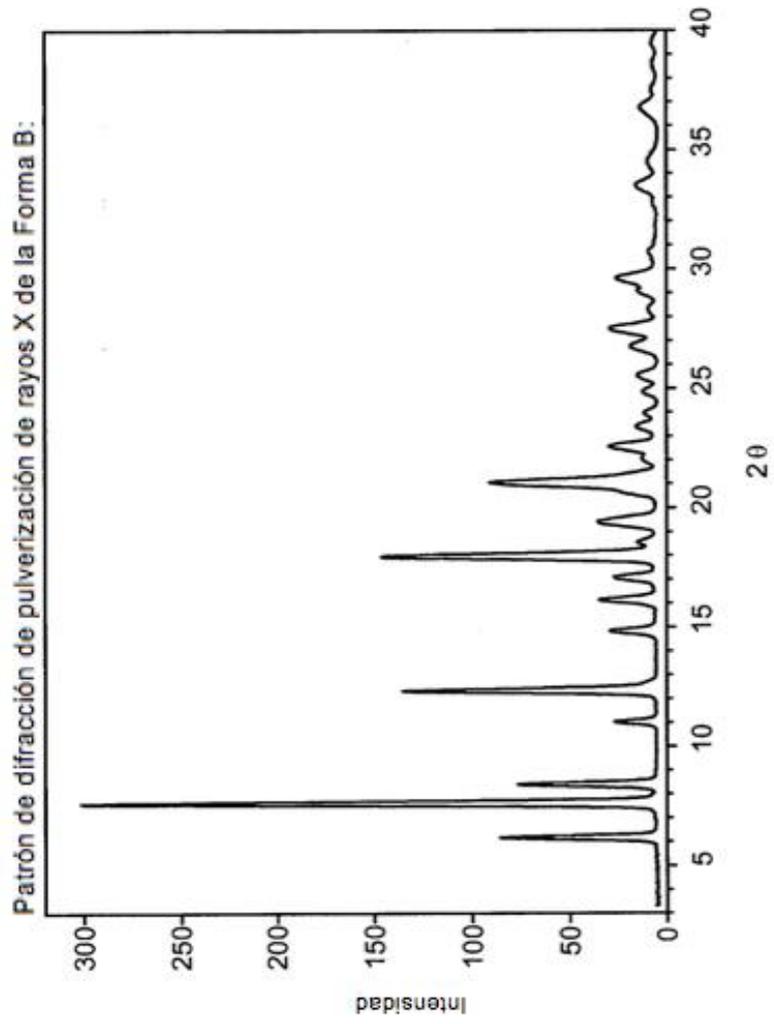


FIG. 7

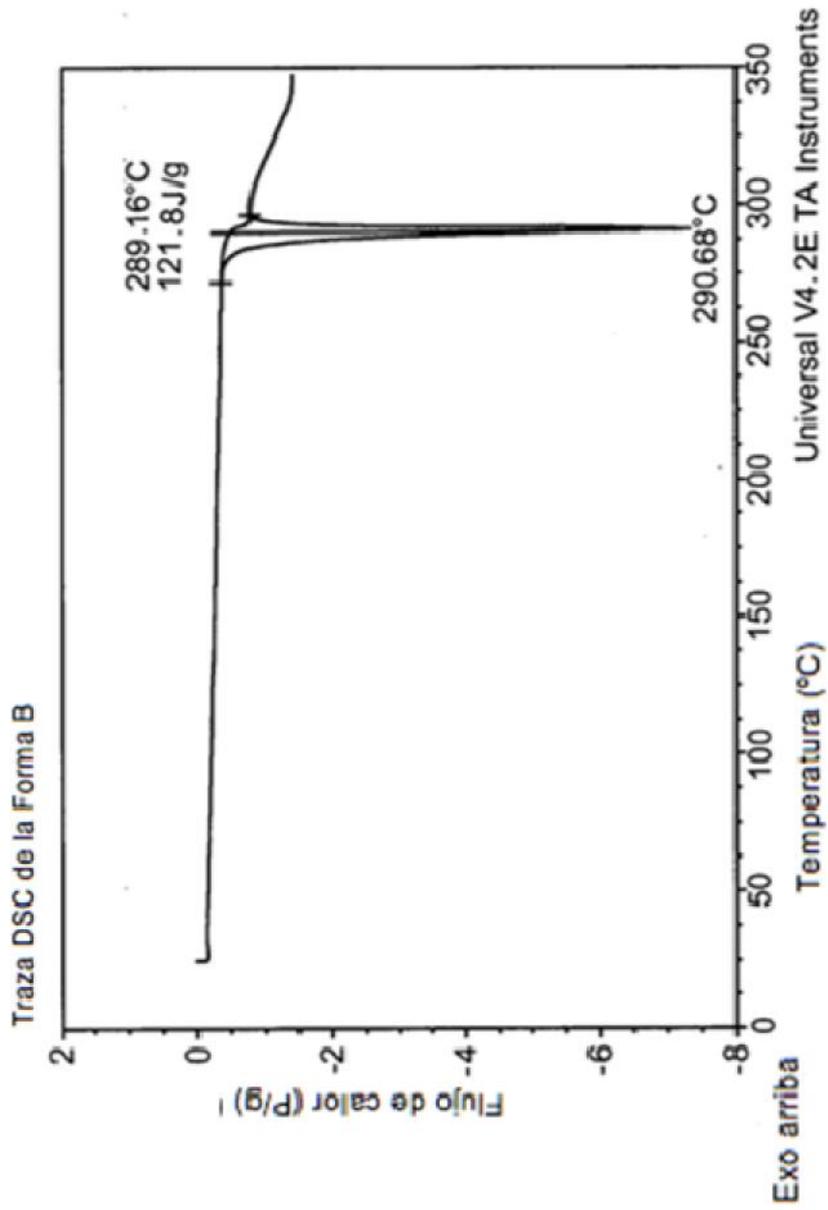


FIG. 8

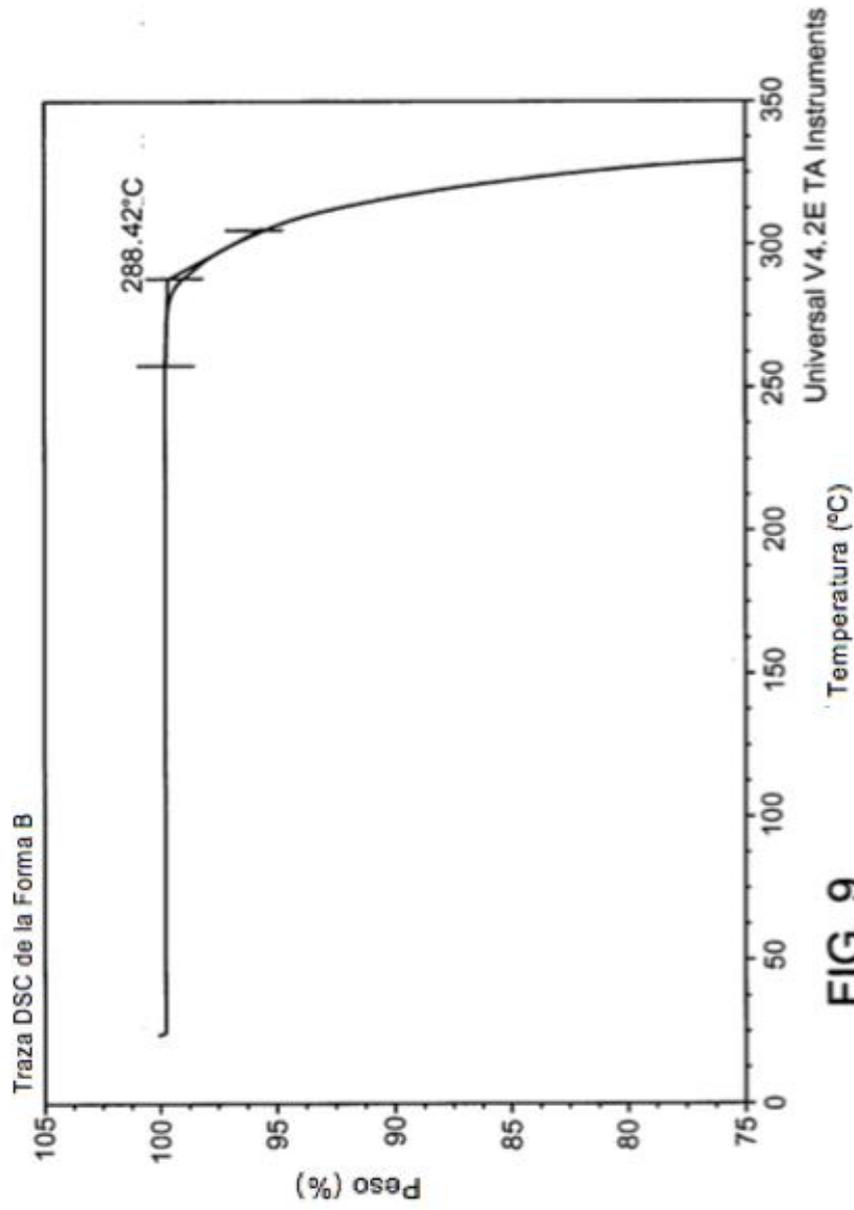


FIG. 9

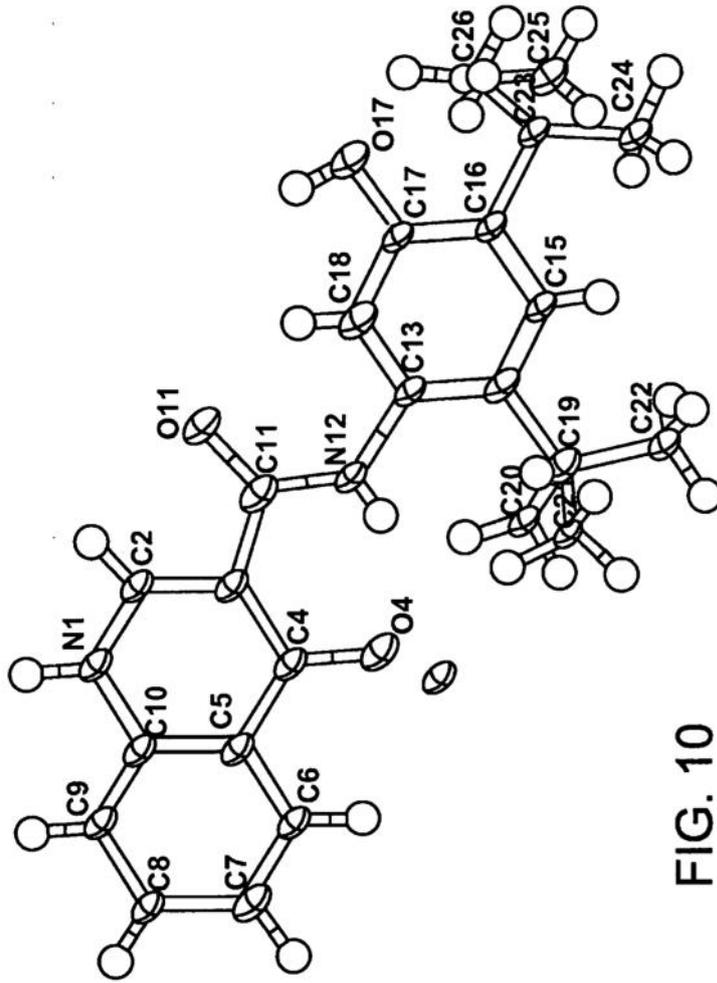


FIG. 10

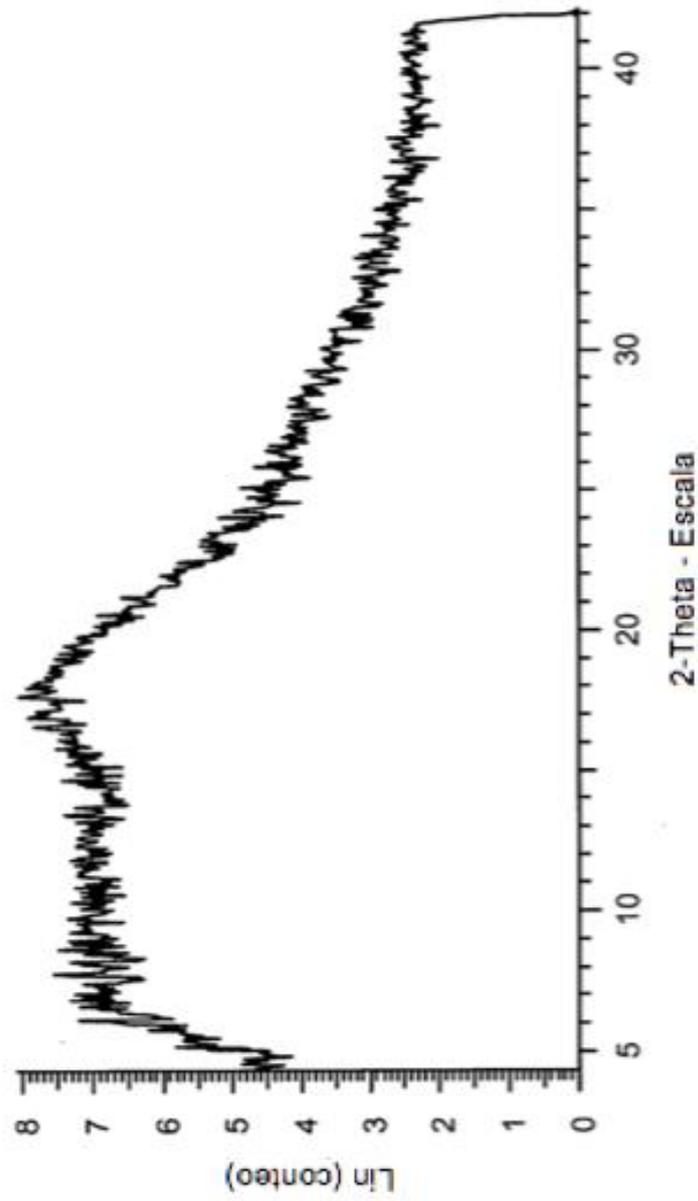


FIG. 11

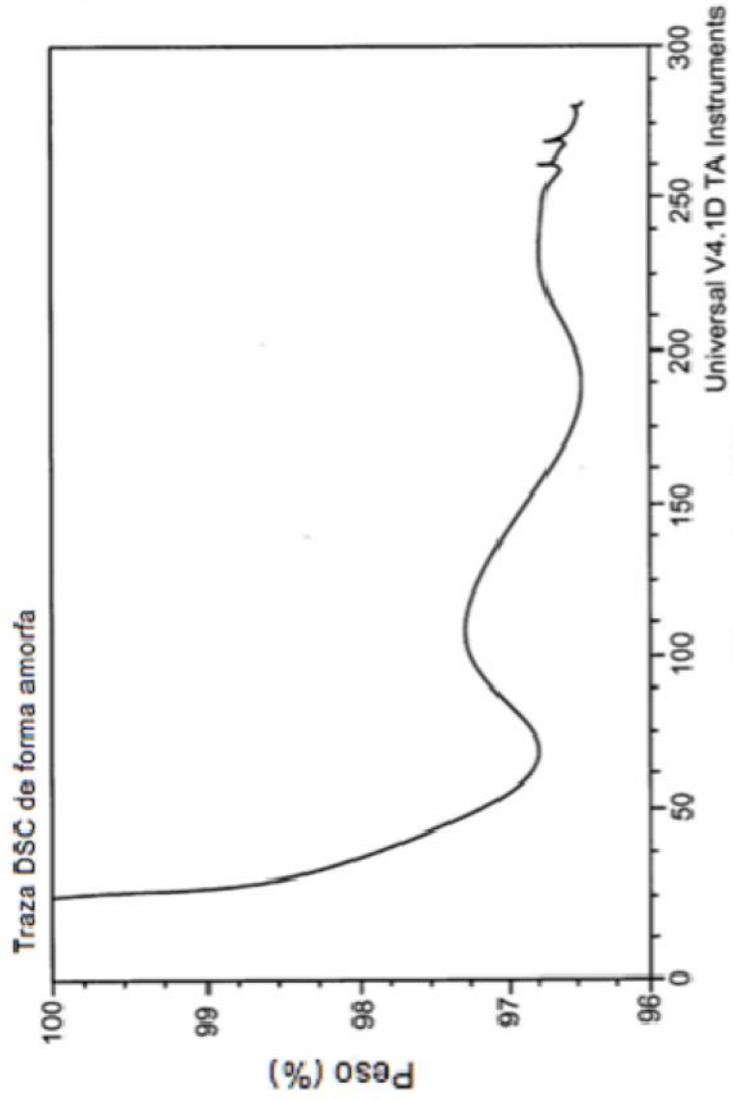
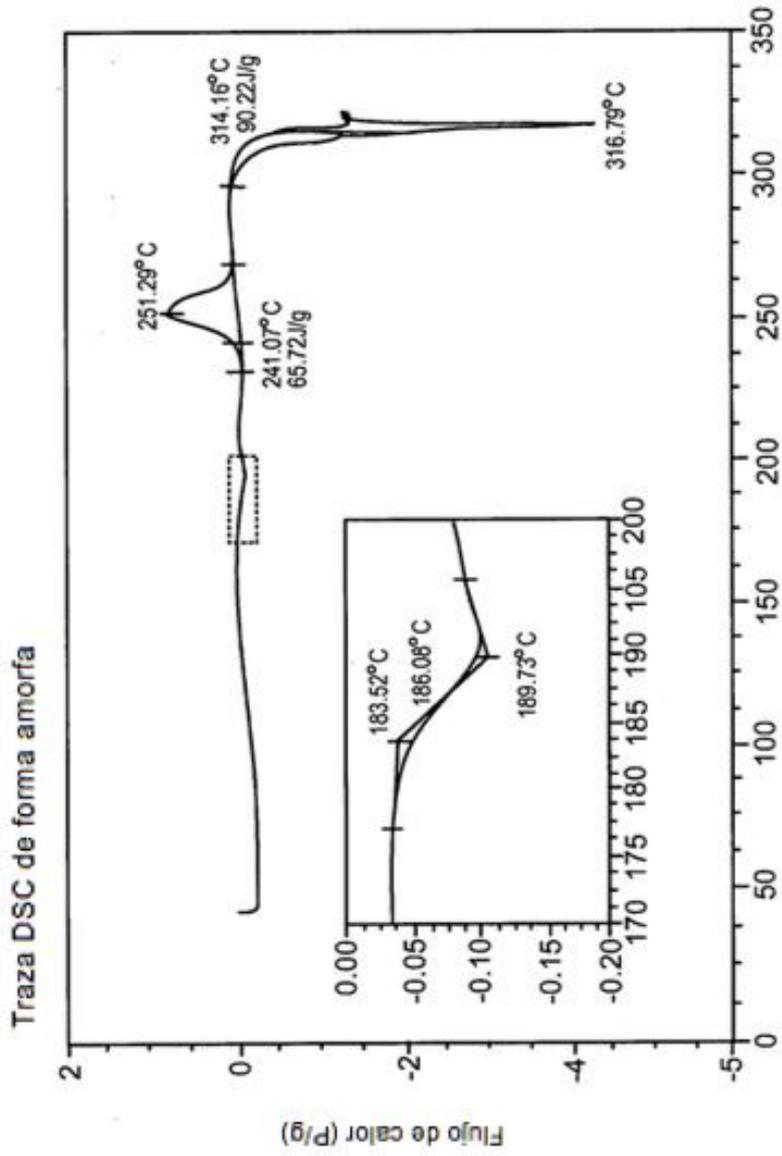


FIG. 12



Universal V4.1D TA Instruments

FIG. 13