

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 226**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2007 PCT/EP2007/051196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2007 WO07090859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2007 E 07704449 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 1981872**

54 Título: **Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[R]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminometil])-5-metoxifenilcarbamoil]etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico y su uso para el tratamiento de trastornos pulmonares**

30 Prioridad:

10.02.2006 GB 0602778

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

02.11.2017

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CHUDASAMA, RESHMA;
KENNEDY, ANDREW;
KINDON, LEANDA, JANE y
MALLET, FRANCK, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 640 226 T3

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

DESCRIPCIÓN

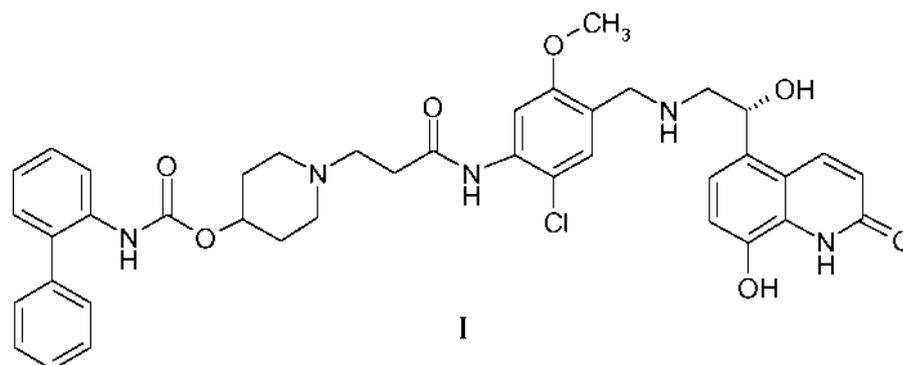
Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminometil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y su uso para el tratamiento de trastornos pulmonares

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma en estado sólido cristalino de la sal de ácido succínico de un compuesto de bifenilo. Se espera que el compuesto de bifenilo sea útil como agente terapéutico para el tratamiento de trastornos pulmonares. La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal o que se preparan a partir de esta sal, a procedimientos y a intermedios para la preparación de la sal y al uso de la sal para tratar un trastorno pulmonar.

Estado de la técnica

La solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, San Francisco Sur, California, EE.UU.) desvela compuestos de bifenilo novedosos que son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos pulmonares, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. En particular, se desvela específicamente en estas solicitudes el compuesto de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico como que posee actividad tanto antagonista muscarínica como agonista del receptor adrenérgico β_2 . La estructura química del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico se representa mediante la fórmula I:



Los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares se administran ventajosamente directamente en el tracto respiratorio por inhalación. En este sentido, se han desarrollado varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos para la administración de agentes terapéuticos por inhalación, incluyendo los inhaladores de polvo seco (IPS), los inhaladores de dosis dosificada (IDD) y los inhaladores nebulizadores. Cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en dispositivos de este tipo, es muy deseable tener una forma cristalina del agente terapéutico que no sea ni higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto (es decir, mayor de aproximadamente 150 °C), permitiendo de este modo que el material que se micronice sin descomposición o pérdida de cristalinidad significativas.

La solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, San Francisco Sur, California, EE.UU.), en la página 135, como Ejemplo 35, describe la preparación del compuesto de fórmula I, como la sal de di-trifluoroacetato, en forma liofilizada.

La solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2005/029013, publicación n.º WO 2006/023454, presentada el 15 de agosto de 2005, (Theravance Inc, San Francisco Sur, California, EE.UU.) describe sales cristalinas de ácido 1,2-etanodisulfónico del compuesto de fórmula I.

Sigue existiendo la necesidad de identificar más formas de sales cristalinas del compuesto de fórmula I estables, no delicuescentes, que tengan un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, en particular una forma en estado sólido cristalino de la misma o un solvato de la misma.

En una realización, una forma cristalina de la sal de la presente invención, en lo sucesivo en el presente documento denominada Forma 1, tiene un punto de fusión mayor que aproximadamente 170 °C y se ha descubierto que no es deliquescente, incluso cuando se expone a la humedad atmosférica. También se han identificado formas de sales cristalinas adicionales, en lo sucesivo en el presente documento denominadas Forma 2 y 3.

5 Entre otros usos, una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I es útil para la preparación de composiciones farmacéuticas que se espera que sean útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares. En consecuencia, en una realización adicional, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, en particular una forma en estado sólido cristalino de la misma o un solvato de la misma.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio esteroideo, tal como un corticoesteroide; un antagonista muscarínico o un inhibidor de la fosfodiesterasa 4; o una combinación de los mismos.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución salina isotónica acuosa que comprende una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, en la que la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

En otra realización más, la presente divulgación proporciona una combinación que comprende:

20 (a) una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, en particular una forma en estado sólido cristalino de la misma, o un solvato de la misma; y
(b) un agente antiinflamatorio esteroideo.

25 El compuesto de fórmula I tiene actividad tanto antagonista muscarínica como agonista del receptor adrenérgico β_2 . En consecuencia, se espera que una sal de ácido succínico de la presente divulgación sea útil como agente terapéutico para el tratamiento de trastornos pulmonares, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 En consecuencia, en uno de sus aspectos, la presente divulgación proporciona una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma.

35 Adicionalmente, en otro de sus aspectos, la presente divulgación proporciona una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para su uso en la producción de broncodilatación en un paciente, que comprende administrar por inhalación al paciente una cantidad de la misma que produce broncodilatación.

40 La presente divulgación también proporciona una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad de la misma.

La presente divulgación también se refiere a procedimientos para la preparación de una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I, en particular, una forma cristalina de la misma.

45 En consecuencia, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma; el procedimiento comprende poner en contacto éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico con ácido succínico.

50 Esta etapa de formación de sal puede realizarse de forma práctica usando la base libre correspondiente preparada a partir del precursor protegido con tri-alkil sililoxi correspondiente, sin la necesidad de aislamiento completo del intermedio de base libre.

55 La presente divulgación también se refiere a una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4- $\{[(R)-2\text{-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}\}$ -5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, o a una forma en estado sólido cristalino de la misma, o a un solvato de la misma, para su uso en terapia o como un medicamento.

Adicionalmente, la presente divulgación se refiere al uso de una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o a una forma en estado sólido cristalino de la misma, o a un solvato de la misma para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

La presente divulgación también se refiere al uso de:

- (a) una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o una forma en estado sólido cristalino de la misma, o un solvato de la misma; y
- (b) un agente antiinflamatorio esteroideo;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

La presente divulgación también se refiere a una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o a una forma en estado sólido cristalino de la misma, o a un solvato de la misma, en forma micronizada; y a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico, o una forma en estado sólido cristalino de la misma, o un solvato de la misma, en forma micronizada.

Breve descripción de los dibujos

Se ilustran diversos aspectos de la presente divulgación por referencia a los dibujos adjuntos.

La figura 1 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (CDB) para una muestra de una primera forma en estado sólido cristalino de una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico de la presente invención, en lo sucesivo en el presente documento denominada Forma 1.

La figura 2 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (CDB) para una muestra de una segunda forma en estado sólido cristalino de una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico de la presente divulgación, en lo sucesivo en el presente documento denominada Forma 2.

La figura 3 muestra un trazado de calorimetría diferencial de barrido (CDB) para una muestra de una tercera forma en estado sólido cristalino de una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico de la presente divulgación, en lo sucesivo en el presente documento denominada Forma 3.

La figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2).

La figura 6 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PDRX) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 3).

La figura 7 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 1).

La figura 8 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 2).

La figura 9 muestra un espectro de absorción de infrarrojos (IR) de una muestra de sal cristalina de ácido 1,2-succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (Forma 3).

La figura 10 muestra un perfil de sorción de vapor dinámica de una muestra de la sal cristalina de succinato (Forma 1).

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico, en particular, formas en estado sólido cristalino (polimorfos) de la misma e incluyendo solvatos de la misma. La sal cristalina de ácido succínico de la presente divulgación puede estar presente como una o más formas diferentes en estados sólidos cristalinos distintos. La presente divulgación abarca todas estas formas en estado

sólido.

En una realización, la presente invención proporciona una primera forma en estado sólido cristalino de la sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 1 de la misma.

5 En una realización adicional, la presente divulgación proporciona una segunda forma en estado sólido cristalino de la sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 2 de la misma.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona una tercera forma en estado sólido cristalino de la sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I: Forma 3 de la misma.

10 El agente terapéutico activo en estas sales (es decir, el compuesto de fórmula I) contiene un centro quiral que tiene la configuración (*R*). Sin embargo, se entenderá por los expertos en la materia que pueden estar presentes cantidades menores del estereoisómero (*S*) en las composiciones de la presente invención a menos que se indique lo contrario, a condición de que cualquier utilidad de la composición como un todo no se elimine por la presencia de un isómero de este tipo.

El compuesto de fórmula I se ha nombrado usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, California).

15 **Definiciones**

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la presente divulgación, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario.

La expresión "punto de fusión" como se usa en el presente documento significa la temperatura de inicio de fusión como se observa por calorimetría diferencial de barrido.

20 La expresión "forma micronizada" significa una forma de partículas en las que al menos aproximadamente el 90 % de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 µm.

25 El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos tienen normalmente una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Este término también incluye clatratos, incluyendo clatratos con agua. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

30 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como EPOC) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano) que incluye:

- (a) prevenir que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- 35 (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
- (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

40 La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente aislada adecuada para tratar un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de una sal de la divulgación calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea sola o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas de inhaladores de polvo seco o tiras de blíster, una dosis dosificada de un inhalador de dosis dosificadas, cápsulas, comprimidos, píldoras y similares.

Sales de ácido succínico de la divulgación

45 Una sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico de la presente divulgación puede prepararse a partir del éster 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y ácido succínico.

50 Una sal de ácido succínico de la presente divulgación contiene normalmente entre aproximadamente 0,90 y aproximadamente 1,10 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I; incluyendo entre aproximadamente 0,95 y aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En una realización particular, la sal de ácido succínico de la presente

divulgación contiene aproximadamente 1 equivalente molar de ácido succínico por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

La relación molar de ácido succínico a éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico puede determinarse fácilmente por diversos procedimientos disponibles para los expertos en la materia. Por ejemplo, dichas relaciones molares pueden determinarse fácilmente por RMN ¹H. Como alternativa, puede usarse análisis elemental para determinar la relación molar.

Puede prepararse éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico de forma práctica a partir del precursor protegido con 2-*terc*-(butildimetilsilanilo) correspondiente. Este precursor puede desprotegerse usando una fuente de ion fluoruro tal como fluoruro de cesio, con ácido acético, en un disolvente tal como metanol. La preparación del precursor protegido con 2-*terc*-(butildimetilsilanilo) se describe en la solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2, en la página 135, Preparación 98.

El ácido succínico está disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma-Aldrich Co. Ltd, Gillingham, Reino Unido. En una realización, el ácido succínico tiene una pureza mayor que o igual al 99 % (determinado por HPLC).

Una sal cristalina de la presente divulgación puede prepararse poniendo en contacto éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico con de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de ácido succínico. Generalmente, esta reacción se realiza en un diluyente inerte a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C; incluyendo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 55 °C, tal como aproximadamente 25 °C a aproximadamente 55 °C. Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, o una mezcla de los mismos, que contiene opcionalmente agua.

En una realización, el ácido succínico puede añadirse en forma de una solución, en un disolvente tal como etanol o isopropanol, a una solución de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico. Después, se deja que la solución de la sal formada de este modo se enfríe durante un periodo de tiempo, opcionalmente con la siembra a una temperatura intermedia, y, opcionalmente, con agitación, para permitir que se forme producto cristalino.

En una realización adicional, una solución de ácido succínico en etanol se añadió a una solución de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en un volumen similar de tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 55 °C, esta solución después se enfrió a aproximadamente 45 °C, se sembró, después se enfrió adicionalmente a aproximadamente 20 °C y se dejó en agitación durante un periodo prolongado, por ejemplo aproximadamente 48 h, a medida que se forma producto cristalino.

En una realización adicional, una solución de ácido succínico en isopropanol puede añadirse a una solución de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en aproximadamente tres veces el volumen de tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 37 °C, después esta solución se siembra y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente cuatro horas, después se enfría adicionalmente a aproximadamente 15 °C durante un periodo de varias horas, por ejemplo aproximadamente 4 horas, y después se deja a esta temperatura, a medida que se forma producto cristalino. Se descubrió que este procedimiento proporciona predominantemente la Forma 3.

En una realización adicional, una sal cristalina de ácido succínico puede prepararse a partir del compuesto de fórmula I mediante la adición de una solución de ácido succínico en etanol en porciones a una solución de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en etanol, a una temperatura de aproximadamente 50 °C, durante un periodo de aproximadamente 4 h, seguido de la adición de agua (aproximadamente del 10 al 15 % en volumen) y, después, se somete a ciclos de temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 40 °C, durante un periodo de varios días, por ejemplo de 2 a 5 días, normalmente aproximadamente 3 días. Se descubrió que este procedimiento proporciona predominantemente la Forma 1.

En una realización adicional, una sal cristalina de ácido succínico puede prepararse a partir del compuesto de fórmula I mediante la adición de una solución de ácido succínico en porciones durante un periodo de horas, por ejemplo de 3 a 7 h, normalmente aproximadamente 5 h, a una suspensión del compuesto de fórmula 1 en un líquido inerte tal como metanol o tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo de 40 a 60 °C, normalmente aproximadamente 50 °C y, después, se somete la suspensión resultante a ciclos de temperatura, por ejemplo en el intervalo de 0 a 40 °C, durante un periodo de varios días, por ejemplo de 3 a 7 días, normalmente aproximadamente 5 días. Se descubrió que este procedimiento proporciona predominantemente la Forma 2 (disolvente = metanol) o predominantemente la Forma 3 (disolvente = THF), dependiendo del disolvente utilizado.

En los procedimientos anteriores, el producto de la desprotección del derivado protegido con sililo del compuesto de fórmula I puede ponerse en contacto con ácido succínico sin la necesidad de aislamiento completo o purificación del producto intermedio.

5 Se apreciará que la pureza de la sal cristalina preparada inicialmente puede mejorarse mediante recristalización. Además, pueden seleccionarse condiciones de recristalización pueden que determinan qué forma de la sal se obtiene.

10 Por tanto, se ha descubierto que la Forma 1 puede prepararse de forma práctica por recristalización en antidisolvente de sal cristalina preparada inicialmente a partir de THF acuoso usando un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol como antidisolvente. Se ha descubierto que el % de agua es importante, ya que demasiado poca da como resultado la disolución incompleta, mientras que demasiada conduce a la recristalización incompleta y a la degradación. También se ha descubierto que es beneficioso limitar la temperatura superior utilizada, para evitar la degradación del producto deseado. Se ha descubierto que es deseable permitir que la recristalización se produzca lentamente, durante un periodo de horas, para mejorar la calidad de los cristales formados de este modo. Por el contrario, las características de solubilidad y la diferencia de solubilidad entre las temperaturas superior e inferior en una gama de disolventes individuales parecían impedir la recristalización en disolventes.

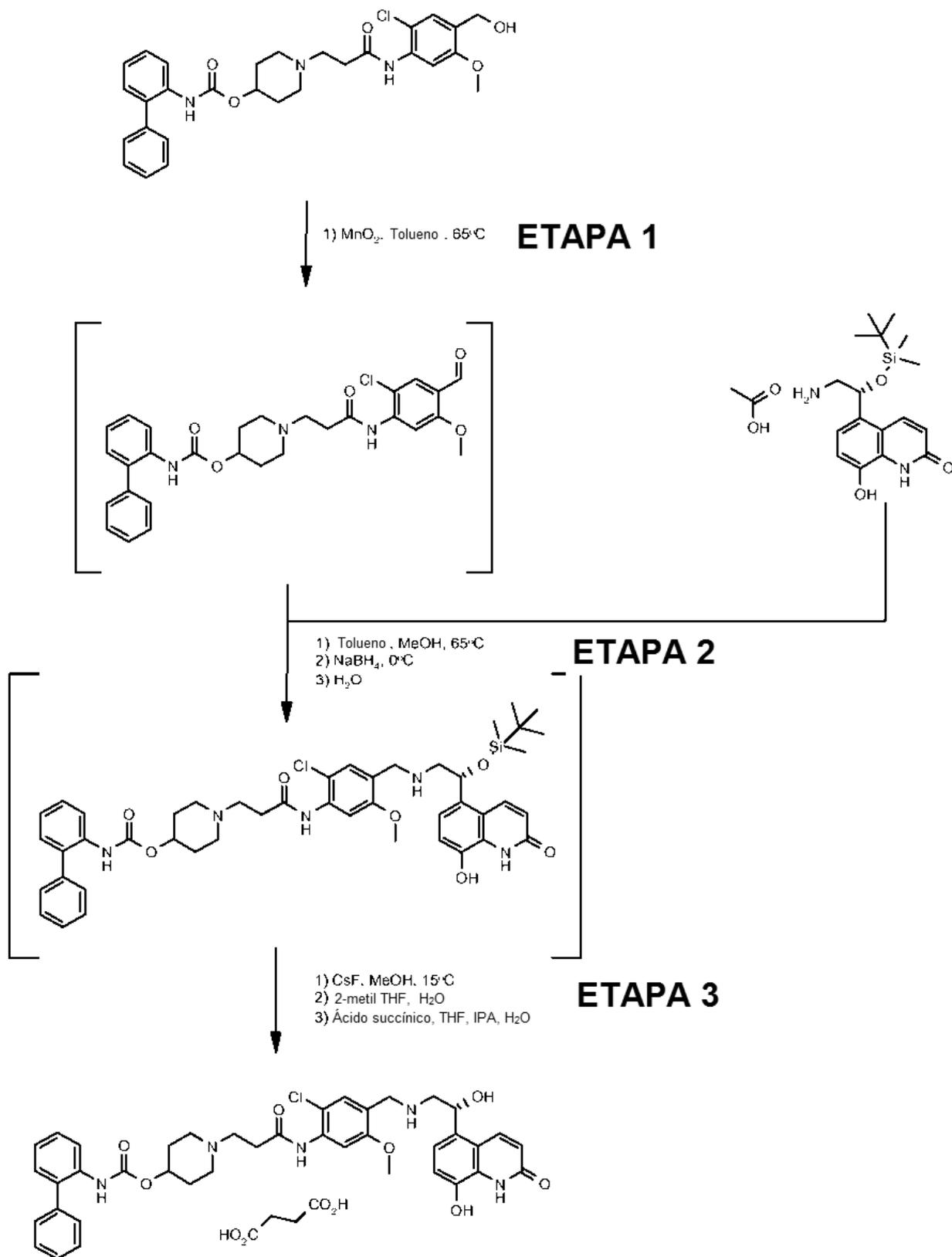
15 En consecuencia, en una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de succinato de la Forma 1, procedimiento que comprende las etapas de: disolver la sal de succinato en THF acuoso (10-18 %, por ejemplo 10-16 %), a una temperatura en el intervalo de 18 a 23 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C;
20 añadir un primer volumen de un alcohol inferior como antidisolvente, por ejemplo etanol o isopropanol, en particular isopropanol, y calentar a 32-40 °C, normalmente 36 ± 3 °C; opcionalmente sembrando con la Forma 1; añadir un segundo volumen del alcohol inferior, por ejemplo durante varias horas, preferentemente aproximadamente 12 h;
25 enfriar a una temperatura en el intervalo de 18 a 23 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C; y recoger el producto cristalino.

30 En una realización particular, una sal cristalina de ácido succínico, por ejemplo la sal de la Forma 3, se disolvió en tetrahidrofurano que contenía el 14 % de agua, a una temperatura de aproximadamente 20 °C, a la que después podía añadirse un volumen similar de isopropanol. La solución se calentó a aproximadamente 36 °C y después se añadieron cristales de siembra. Normalmente, la relación del peso de cristales de siembra al peso de sal cristalina en la solución era de aproximadamente 1:400. La solución después se agitó a esta temperatura durante un tiempo corto, por ejemplo aproximadamente 1 hora, después de lo cual se añadió isopropanol adicional durante un periodo de horas, por ejemplo de aproximadamente 12 horas, tiempo durante el cual se produjo la cristalización. Después de un corto periodo de tiempo adicional, por ejemplo aproximadamente 1 hora, la suspensión formada de este modo se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se dejó durante un corto periodo de tiempo adicional, por ejemplo 1 hora, antes de que se recogiera por filtración el producto cristalino, por ejemplo la sal de la Forma 1.

35 Se ha descubierto que es útil preparar la sal cristalina de ácido succínico con un nivel de pureza adecuado para su uso como ingrediente farmacéutico activo (IFA) por un procedimiento de das etapas, que implica la preparación inicial de un grado intermedio de la sal, seguido de la recristalización de este producto de grado intermedio, de una manera controlada y con siembra, para obtener la Forma deseada, que tenga la calidad cristalina deseada. En una realización, el grado intermedio se aísla esencialmente como la Forma 3, como consecuencia de las condiciones utilizadas y esto después se convierte en la forma deseada de la Forma 1 por recristalización en antidisolvente.

40 En la actualidad se están desarrollando técnicas de detección de polimorfos de alto rendimiento, por variación de las condiciones de cristalización, por ejemplo, disolvente, temperatura, y se están poniendo a disposición del experto o están siendo ofrecidos por proveedores comerciales tales como Avantium Technologies. Pueden identificarse formas en estado sólido cristalino adicionales usando dichas técnicas de alto rendimiento.

45 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se ha descubierto que un grado de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico adecuado para su uso en una reacción de formación de sal de ácido succínico posterior (denominada compuesto de Grado Intermedio, el producto inicial de la etapa 3) puede prepararse de forma práctica a partir de bifenil-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2, en la página 134, Preparación 96) en un procedimiento de tres etapas, sin la necesidad de aislamiento completo y purificación de los intermedios, a partir de las etapas 1 y 2, de acuerdo con el esquema 1:



Esquema 1

Formas en estado sólido

- 5 En una realización adicional, la presente divulgación proporciona tres formas en estado sólido cristalinas distintas de la sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, las formas 1, 2 y 3, que se han sido identificado por calorimetría diferencial de barrido (CDB). La forma en estado sólido preferida, designada como Forma 1, se caracteriza por un punto de fusión alto, como se evidencia por un trazado de calorimetría diferencial de barrido (CDB), a aproximadamente 174 °C. Las formas en estado sólido restantes, Formas 2 y 3, se caracterizan por puntos de fusión, como se evidencia por trazos de calorimetría de diferencial de barrido (CDB), a aproximadamente 161 °C y 150 °C respectivamente.
- 10 Además, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) que tiene picos de difracción significativos a valores de 2θ de $5,0 \pm 0,3$ y $10,0 \pm 0,3$.
- Además, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) que tiene picos de difracción significativos a valores de 2θ de $5,0 \pm 0,3$ y $9,9 \pm 0,3$.
- 15 Además, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PDRX) que tiene picos de difracción significativos a valores de 2θ de $5,0 \pm 0,3$.
- Además, la Forma 1 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a aproximadamente: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 y 707 cm^{-1} .
- 20 Además, la Forma 2 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a aproximadamente: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839 y 750 cm^{-1} .
- Además, la Forma 3 se caracteriza por su espectro de absorción de infrarrojos (IR) que muestra bandas de absorción significativas a aproximadamente: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 y 721 cm^{-1} .
- 25 Se ha demostrado que la Forma 1 tiene un perfil de sorción/desorción reversible con un buen nivel de higroscopicidad (es decir, un aumento de peso de menos de aproximadamente el 2,0 % en el intervalo de humedad del 30 % de humedad relativa al 90 % de humedad relativa), como se muestra por su perfil de sorción de vapor dinámico.
- 30

Estas propiedades de las sales de la presente divulgación se ilustran adicionalmente en los Ejemplos a continuación.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

- 35 La sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I puede administrarse normalmente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier vía de administración aceptable incluyendo, pero no limitada a, inhalada, oral, nasal, tópica (incluyendo transdérmica) y modos de administración parenteral, en particular la administración inhalada. Sin embargo, se entenderá por los expertos en la materia que, una vez que se ha formulado la sal cristalina de la presente invención, ya no puede estar en una forma cristalina, es decir, la sal puede disolverse en un vehículo adecuado o puede ser la forma cristalina original.
- 40 En consecuencia, en uno los aspectos de sus composiciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea.
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación contienen normalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico o un solvato de la misma. Normalmente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 95 % en peso del agente activo; incluyendo, desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30 % en peso; tal como de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 % en peso de agente activo.
- 50

Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. La elección de un vehículo o excipiente particular o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se use para el tratamiento de un paciente o tipo de afección médica o patología particulares. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de

administración está bien dentro del ámbito de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los ingredientes para dichas composiciones están disponibles en el mercado de, por ejemplo, Sigma, apartado postal 14508, San Luis, MO 63178. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa de sodio; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) 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; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tampón de fosfato; (21) gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofurocarbonos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se preparan normalmente mezclando o combinando minuciosamente una sal de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si es necesario o se desea, la mezcla combinada uniformemente resultante después puede conformarse o cargarse en comprimidos, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dispensadores y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son adecuadas para la administración inhalada. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración inhalada estarán normalmente en forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de entrega bien conocidos, tales como un inhalador nebulizador, un inhalador de dosis dosificadas (IDD), un inhalador de polvo seco (IPS) o un dispositivo de entrega similar.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador nebulizador. Dichos dispositivos nebulizadores producen normalmente una corriente de aire a alta velocidad que provoca que la composición farmacéutica que comprende el agente activo se pulverice como una niebla que es llevada al tracto respiratorio del paciente. En consecuencia, cuando se formulan para su uso en un inhalador nebulizador, el agente activo se disuelve normalmente en un vehículo adecuado para formar una solución. Se proporcionan dispositivos nebulizadores adecuados en el mercado, por ejemplo, por PARI GmbH (Starnberg, Alemania). Otros dispositivos nebulizadores incluyen RespiMat (Boehringer Ingelheim) y los desvelados, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N.º 6.123.068 y WO 97/12687.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador nebulizador comprende una solución acuosa que comprende de aproximadamente 0,05 µg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I o un solvato de la misma. En una realización, la formulación para nebulizador acuosa es isotónica. En una realización, la formulación para nebulizador acuosa tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En una realización particular, la formulación acuosa para nebulizador se tampona con tampón de citrato a un pH de aproximadamente 5. En otra realización particular, la formulación para nebulizador acuosa contiene de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml de equivalentes de base libre de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

En otra realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador de polvo seco. Dichos inhaladores de polvo seco normalmente administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire de un paciente durante la inspiración. Con el fin de conseguir un polvo de flujo libre, el agente activo se formula normalmente con un excipiente adecuado tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico (PLA), polilactida-co-glicolida (PLGA) o combinaciones de los mismos. Normalmente, el agente activo se microniza y se combina con un vehículo adecuado para formar una mezcla de partículas micronizadas de tamaño respirable, donde "partículas micronizadas" o "forma micronizada" significa que al menos aproximadamente el 90 % de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 µm. La composición de polvo seco puede comprender adicionalmente un agente ternario tal como estearato de magnesio, que presenta el 0,1-2 % p/p, para estabilizar la composición.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador de polvo seco comprende lactosa que tiene un tamaño de partícula de entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 100 µm y partículas micronizadas de una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I o un solvato de la misma.

Una composición de polvo seco de este tipo puede fabricarse, por ejemplo, combinando la lactosa con el agente

activo y después mezclando en seco los componentes. Como alternativa, si se desea, el agente activo puede formularse sin un excipiente. La composición farmacéutica después se carga normalmente en un dispensador de polvo seco o en tiras de blíster, cartuchos o cápsulas de inhalación para su uso con un dispositivo de entrega de polvo seco. Los ejemplos de dispositivos de entrega de inhalador de polvo seco incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.035.237); Diskus (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 6.378.519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 4.524.769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 4.353.365) y Handihaler (Boehringer Ingelheim). Se describen otros ejemplos de dispositivos de IPS adecuados en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.415.162, 5.239.993 y 5.715.810, el documento WO-A-2006/018261 y el documento WO-A-03/061743 y las referencias citadas en los mismos.

En otra realización específica más de la presente invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra por inhalación usando un inhalador de dosis dosificadas. Dichos inhaladores de dosis dosificadas normalmente descargan una cantidad medida del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando gas propulsor comprimido. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas administradas usando un inhalador de dosis dosificadas comprenden normalmente una solución o suspensión del agente activo en un propulsor licuado. Puede emplearse cualquier propulsor licuado adecuado incluyendo clorofluorocarbonos, tales como CCl₃F, e hidrofluoroalcanos (HFA), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano, (HFA 227). Debido a las preocupaciones acerca de que los clorofluorocarbonos afectan a la capa de ozono, generalmente se prefieren formulaciones que contengan HFA. Los componentes opcionales adicionales de formulaciones de HFA incluyen cosolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitano, ácido oleico, lecitina y glicerina. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 5.225.183, el documento EP 0717987 A2 y el documento WO 92/22286.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador de dosis dosificadas comprende de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso de una sal de ácido succínico de compuesto de fórmula I o un solvato de la misma; de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 % en peso de etanol; y de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso de tensioactivo; siendo el resto un propulsor de HFA.

Dichas composiciones normalmente se preparan añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propulsor. Después, la formulación se carga en un bote de aerosol, que forma una porción de un dispositivo inhalador de dosis dosificadas. Se proporcionan ejemplos de dispositivos inhaladores de dosis dosificadas desarrollados específicamente para su uso con propulsores de HFA en las Patentes de los EE.UU. N.º 6.006.745 y 6.143.277. Como alternativa, puede prepararse una formulación en suspensión mediante secado por pulverización de un revestimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. Véase, por ejemplo, el documento WO 99/53901 y el documento WO 00/61108.

Para ejemplos adicionales de procedimientos de preparación de partículas respirables y formulaciones y dispositivos adecuados para la dosificación por inhalación véanse las Patentes de los EE.UU. N.º 6.268.533, 5.983.956, 5.874.063 y 6.221.398 y el documento WO 99/55319 y el documento WO 00/30614.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden contener otros agentes terapéuticos que se coadministran con una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I o un solvato de la misma. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre agentes antiinflamatorios (por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como corticoesteroides; y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la fosfodiesterasa IV, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos o antivíricos), antihistamínicos, agonistas del receptor adrenérgico β_2 , antagonistas del receptor muscarínico (es decir, agentes anticolinérgicos) y similares, en particular un agente antiinflamatorio esteroideo o un antagonista del receptor muscarínico. Los otros agentes terapéuticos pueden usarse en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, si es apropiado, los otros agentes terapéuticos pueden usarse como estereoisómeros ópticamente puros.

Si se desea, las sales de la presente divulgación también pueden administrarse en combinación con otro agente o agentes terapéuticos, tales como los descritos en el presente documento. En esta realización, los componentes no se mezclan entre sí físicamente pero se administran simultáneamente o secuencialmente como composiciones separadas. Por ejemplo, una sal de la presente divulgación puede administrarse por inhalación simultáneamente o secuencialmente con un agente antiinflamatorio esteroideo, tal como un corticoesteroide, usando un dispositivo de entrega de inhalación que emplea compartimentos separados (por ejemplo, envases blíster) para cada agente terapéutico. Como alternativa, la combinación puede administrarse desde múltiples dispositivos de entrega, es decir, un dispositivo de entrega para cada agente terapéutico.

Los agentes antiinflamatorios esteroideos representativos que pueden usarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster *S*-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carbotioico, éster *S*-(2-oxotetrahidrofuran-3*S*-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-

5 androsta-1,4-dieno-17-carbotoico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización particular, el agente antiinflamatorio esteroideo es el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Cuando se emplea, el agente antiinflamatorio esteroideo estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Normalmente, el agente antiinflamatorio esteroideo estará presente en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 0,05 μ g a aproximadamente 500 μ g por dosis.

10 Los antagonistas muscarínicos representativos (es decir, agentes anticolinérgicos) que pueden usarse con los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, bromhidrato de hiosciamina (*d,l*), bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, metantelina, bromuro de propantelina, metil bromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo (Pathilone), metilsulfato de hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metoctramina y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o, para los compuestos enumerados en forma de una sal, una sal farmacéuticamente aceptable alternativa de los mismos.

20 Se describen antihistamínicos representativos, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4 y agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 que pueden usarse con los compuestos de la presente divulgación en la solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2.

25 Otros agentes terapéuticos que pueden usarse con los compuestos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, AINE (tales como cromoglicato de sodio; nedocromilo de sodio; antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, montelukast); inhibidores de la síntesis de leucotrienos; inhibidores iNOS; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de tripsina y elastasa; antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas tales como un anticuerpo de interleucina (anticuerpo de IL), específicamente, una terapia de IL-4, una terapia de IL-13 o una combinación de las mismas); o inhibidores de la síntesis de citocinas. Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados con un compuesto de la invención están en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

30 Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente divulgación:

Ejemplo de formulación A

Un polvo seco para la administración por inhalación se preparó como se indica a continuación:

Ingredientes	Cantidad
Sal de la divulgación	0,2 mg
Lactosa	25 mg

35 Procedimiento representativo: El compuesto de la divulgación se micronizó y después se mezcló con lactosa. Esta mezcla combinada después se cargó en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administró usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación B

Una formulación de polvo seco para su uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco se preparó como se indica a continuación:

40 Procedimiento representativo: Se preparó una composición farmacéutica que tenía una relación de formulación aparente de sal micronizada de la divulgación a lactosa de 1:200. La composición se envasó en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de entregar entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 100 mg del compuesto de la divulgación por dosis.

Ejemplo de formulación C

45 Un polvo seco para la administración por inhalación en un inhalador de dosis dosificadas se prepara de la siguiente manera:

50 Procedimiento representativo: Una suspensión que contenía un 5 % en peso de una sal de la divulgación y se preparó un 0,1 % en peso de lecitina dispersando 10 g del compuesto de la divulgación en forma de partículas micronizadas con un tamaño medio de menos de 10 μ m en una solución formada a partir de 0,2 g de lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión se secó por pulverización y el material resultante se micronizó a partículas que tenían un diámetro medio inferior a 1,5 μ m. Las partículas se cargaron en cartuchos

con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado

Ejemplo de formulación D

Una composición farmacéutica para su uso en un inhalador de dosis dosificadas se preparó de la siguiente manera:

5 Procedimiento representativo: Una suspensión que contenía un 5 % de sal de la divulgación, un 0,5 % de lecitina y un 0,5 % de trehalosa se preparó dispersando 5 g de principio activo en forma de partículas micronizadas con un tamaño medio inferior a 10 m en una solución coloidal formada a partir de 0,5 g de trehalosa y 0,5 g de lecitina disuelta en 100 ml de agua desmineralizada. La suspensión se secó por pulverización y el material resultante se micronizó a partículas que tenían un diámetro medio inferior a 1,5 µm. Las partículas se cargaron en botes con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

10 Ejemplo de formulación E

Una composición farmacéutica para su uso en un inhalador nebulizador se preparó como se indica a continuación:

15 Procedimiento representativo: Una formulación de aerosol acuosa para el uso en un nebulizador se preparó disolviendo 0,5 mg de la sal de la divulgación en 1 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9 % acidificada con ácido cítrico. La mezcla se agitó y se sometió a ultrasonidos hasta que se disolvió el principio activo. El pH de la solución se ajustó a un valor de aproximadamente 5 por la adición lenta de NaOH.

Ejemplo de formulación F

20 Se prepararon formulaciones a granel que comprendían un 0,8 %, un 1,6 % y un 4 % p/p de sal de succinato (Forma 1, micronizada para proporcionar una mediana de tamaño de aproximadamente 2 micrómetros) en monohidrato de lactosa (que tenía una mediana del tamaño en masa de 70-90 micrómetros), para proporcionar 100, 200 y 500 µg de base libre (éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico) por blíster, para su uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco DISKUS™.

También se prepararon formulaciones como las anteriores pero que también comprendían estearato de magnesio como estabilizante, a niveles del 0,2-1 % p/p.

25 Utilidad

30 El compuesto de fórmula I posee actividad tanto agonista del receptor adrenérgico β_2 como antagonista del receptor muscarínico y, por tanto, se espera que una sal de ácido succínico del compuesto de fórmula I de la presente divulgación sea útil como agente terapéutico para el tratamiento de afecciones médicas mediadas por receptores adrenérgicos β_2 o receptores muscarínicos, es decir, afecciones médicas que mejoran mediante el tratamiento con un agonista del receptor adrenérgico β_2 o un antagonista del receptor muscarínico. Dichas afecciones médicas incluyen, a modo de ejemplo, trastornos o enfermedades pulmonares, incluyendo las asociadas con la obstrucción reversible de las vías, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante y enfisema), asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, rinorrea y similares. Otras afecciones que pueden tratarse incluyen el parto prematuro, la depresión, la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y enfermedades proliferativas de la piel, afecciones en las que la reducción de la acidez péptica es deseable (por ejemplo, ulceración péptica y gástrica) y enfermedad de desgaste muscular.

35 En consecuencia, en una realización, la presente divulgación se refiere a una sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de un trastorno pulmonar, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma. Cuando se usa para el tratamiento de un trastorno pulmonar, la sal de la presente divulgación se administrará normalmente mediante inhalación en múltiples dosis al día, en una sola dosis diaria o una dosis semanal única. En general, la dosis para el tratamiento de un trastorno pulmonar oscilará de aproximadamente 40 10 µg/día a aproximadamente 200 µg/día.

45 Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la presente divulgación tienen normalmente el efecto de proporcionar broncodilatación. En consecuencia, en otro de sus aspectos, la presente divulgación se refiere a una sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico o un solvato de la misma para su uso proporcionando broncodilatación en un paciente que necesita broncodilatación, que comprende 50 administrar al paciente una cantidad productora de broncodilatación de la misma. En general, la dosis para proporcionar broncodilatación variará de aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 200 µg/día.

En una realización, la presente divulgación se refiere a una sal de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico

o un solvato de la misma para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma. Cuando se usa para el tratamiento de una EPOC o el asma, la sal de la presente divulgación se administrará normalmente por inhalación en múltiples dosis al día o en una sola dosis diaria. En general, la dosis para el tratamiento de la EPOC o el asma oscilará de aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 200 µg/día. Como se usa en el presente documento, la EPOC incluye la bronquitis obstructiva crónica y el enfisema (véase, por ejemplo, Barnes, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med* 2000:343:269-78).

Cuando se usa para el tratamiento de un trastorno pulmonar, la sal de la presente divulgación se administra opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticos. En consecuencia, en una realización particular, las composiciones farmacéuticas y usos de la presente divulgación comprenden adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo. Las propiedades y utilidad de las sales de ácido succínico de la presente divulgación pueden demostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se describen ensayos representativos en la solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2 (Theravance Inc, San Francisco Sur, California, US).

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la presente invención. Estas formas de realización específicas, sin embargo, no tienen por objeto limitar el ámbito de la presente invención en modo alguno a menos que se indique específicamente.

A menos que se indique lo contrario, los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka y similares) y se usaron sin purificación adicional.

El bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo puede prepararse de acuerdo con la descripción proporcionada en la solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2, en la página 134, Preparación 96.

El éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico puede prepararse de acuerdo con la descripción proporcionada en la solicitud de Patente Internacional n.º PCT/US2004/004449, publicación n.º WO 2004/074246 A2, en la página 135, Preparación 98.

Ejemplo de Referencia 1: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se suspendió bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (69 g) en tolueno (480 ml) a -65 °C. Se añadió dióxido de manganeso (48 g) y la mezcla resultante se agitó a -65 °C durante aproximadamente 6 horas. Después, la mezcla se diluyó con tolueno (300 ml) y se añadió Celite (24 g). La mezcla resultante se filtró y se lavó con tolueno (180 ml), para retirar los residuos de manganeso. La solución resultante se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen original (540 ml), se enfrió a -20 °C y se diluyó con metanol (240 ml). Se añadió acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (48,4 g) y la mezcla se agitó a -65 °C hasta que la disolución fue completa. La solución se enfrió a ~ -2 °C y se añadió borohidruro de sodio (2,12 g) en 4 porciones durante 1 h. Después de la adición completa la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (300 ml). La mezcla se agitó a fondo y después se separaron las fases, a -20 °C. Se añadió metanol (540 ml) a la capa orgánica y esto después se concentró hasta aproximadamente un tercio del volumen original. Se añadió metanol adicional (600 ml) al residuo que después se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen original. La solución se enfrió a ~17 °C y se añadieron fluoruro de cesio (54,1 g) y ácido acético (9,2 g). La mezcla resultante se agitó a ~17 °C durante aproximadamente 13 horas. Tras la reacción completa, se añadieron 2-metiltetrahidrofurano (605 ml) y agua (275 ml). La mezcla se agitó a fondo y las fases después se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (275 ml) y después agua (220 ml). Después, la fase orgánica se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen original por destilación al vacío antes de ser diluida con THF (500 ml)*. La solución se calentó a -37 °C y se añadió una solución de ácido succínico (11,0 g) en isopropanol (250 ml). Después, la solución se sembró (con Forma 1), se mantuvo a ~37 °C durante aproximadamente 4 horas, se enfrió a ~15 °C durante aproximadamente 4 horas antes de ser mantenida a ~15 °C durante 84 horas. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con mezcla de THF:isopropanol:agua (50:50:3, 300 ml) y TBME (300 ml) antes de ser secado al vacío a -45 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco que era casi exclusivamente (~98 %) Forma 3 (55,0 g).

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆: δ (ppm): 10,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 9,5), 7,79 (s, 1H), 7,33 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0), 6,93 (d, 1H, J = 8,5), 6,49 (d, 1H, J = 10,0), 5,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H);

m/z: [M+H⁺] calculado para C₄₀H₄₂CIN₅O₇, 740,29; encontrado 740,24

* la fase orgánica puede evaporarse a sequedad para proporcionar éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-

2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, para la conversión posterior a sal de succinato:

Preparación 1: Éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

5 Se calentaron conjuntamente bifeníl-2-ilcarbamato de 1-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)piperidin-4-ilo (12,5 g) y dióxido de manganeso (8 g) en tolueno (94 ml) a ~60 °C durante 5 h. El dióxido de manganeso (8 g) se separó después por filtración a través de Celite (2 g), con un lavado con tolueno (3 ml, 2 veces). La solución resultante se concentró (hasta aproximadamente 100 ml) y después se calentó a ~60 °C. Se añadieron acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (8 g) y metanol (19 ml) y la mezcla se agitó hasta que la disolución fue completa. La solución se enfrió a ~ -5 °C, se añadió borohidruro de sodio (0,28 g) y la mezcla después se agitó durante 2 h. Después se añadió agua (50 ml), para interrumpir la reacción y la mezcla se agitó vigorosamente a 20 °C durante 30 min. Las fases se separaron y la acuosa se descartó. A la fase orgánica después se le cambió el disolvente en metanol (75 ml). Se añadieron fluoruro de cesio (11,4 g) y ácido acético (1,7 g) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante aproximadamente 22 horas. La mezcla se redujo en volumen (a aproximadamente 60 ml) y se añadieron metiltetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml), para permitir una separación de fases. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (12,0 g, 70 %).

Ejemplo 1: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 1)

20 Se añadió etanol (14 ml) al éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (1,5 g) y se calentó a ~70 °C durante 1 h. Después, la temperatura se bajó a 50 °C y se añadió ácido succínico (251,25 mg, 1,05 equiv) en etanol (2 ml) en porciones durante aproximadamente 4 horas. Después se añadió todo el ácido, se añadió agua (2,25 ml), seguida de 30 min adicionales a 50 °C. La reacción después se sometió a ciclos de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante 3 días. El sólido de color blanco resultante se aisló por filtración, se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (727 mg).

Ejemplo 2: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 2)

30 Se suspendió éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparado como en la Preparación 1) (200 mg) en metanol (1,5 ml) a ~70 °C. Se añadió una primera porción (100 µl) de ácido succínico en metanol, de un total de ácido succínico (67 mg, 2,1 equiv) en metanol (0,5 ml) y la temperatura se redujo a 50 °C. El ácido succínico restante se añadió en metanol en cuatro porciones adicionales (100 µl) durante aproximadamente 5 horas, con metanol adicional (1 ml) después de 3 h, para reemplazar el disolvente perdido. Después de 30 min adicionales, la suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura de entre 0 °C y 40 °C durante 5 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con THF, se secó sobre papel de filtro y después en un horno de vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (148 mg).

Ejemplo de Referencia 3: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 2)

45 Se disolvió éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (2 g) en metanol (16 ml) a -70 °C, durante un periodo de 1 h. Después de 1 h adicional, se añadió ácido succínico (335 mg) en metanol (4 ml) y esto se dejó en un ciclo de temperatura de entre 0 °C y 40 °C durante 2 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con metanol, se secó sobre papel de filtro y después se secó a 40 °C en un horno de vacío durante la noche, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (979 mg). Se confirmó por CDB que éste era la Forma 2.

Ejemplo de referencia 4: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 3)

55 Se suspendió éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (200 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a -70 °C. Se añadió una primera porción (100 µl) de ácido succínico en metanol, de un total de ácido succínico (33,5 mg, 1,05 equiv) en THF (0,5 ml) y la temperatura se redujo a 50 °C. El ácido succínico restante en metanol se añadió en cuatro porciones adicionales durante aproximadamente 5 horas, con THF (1 ml) adicional añadido

después de 1 h, para reemplazar el disolvente perdido. Después de otros 30 min, la suspensión resultante sometió a ciclos de temperatura de entre 0 °C y 40 °C durante 5 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con metanol, se secó sobre papel de filtro durante la noche y después en un horno de vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (140 mg).

5 **Ejemplo 2: Sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ilico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (Forma 1)**

Se disolvió éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ilico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, preparado como en el Ejemplo de Referencia 1 (363,6 g) en agua al 14 % en tetrahidrofurano (2906 ml) a ~20 °C y se agitaron durante 1,5 horas hasta que se formó una solución. Se añadió isopropanol (635 ml) a la solución transparente que después se calentó a 36 ± 3 °C. Se añadió semilla (0,91 g) y la solución se agitó a -36 ± 3 °C durante aproximadamente 1 hora. Después, se añadió isopropanol (6080 ml) a la mezcla durante aproximadamente 12 horas. Después, la suspensión se mantuvo a 36 ± 3 °C durante aproximadamente 1 hora antes de enfriarse a -20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos una hora más. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con THF:isopropanol:agua (70:25:5, 3636 ml) y después TBME (3636 ml) y se secó al vacío a ~60 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

Ejemplo 3 - Análisis térmico

Se obtuvieron termogramas de CDB de las formas en estado sólido Forma 1, 2 y 3 usando un número de calorímetro TA Instruments Q1000: 970001.901 y número de serie: 1.000-0126. La muestra se pesó en un recipiente de aluminio, se colocó encima una tapa de recipiente y se engarzó ligeramente sin cerrar herméticamente el recipiente. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹.

Un termograma de CDB representativo para una muestra de cada una de las Formas 1, 2 y 3 de sal de ácido succínico del éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ilico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, como se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y los Ejemplos de Referencia 2 y 4, se muestra en la Figura de 1 a 3.

Ejemplo 8 – Difracción de rayos X de polvo

Los datos de difracción de rayos X de polvo (PDRX) de las formas en estado sólido Forma 1, 2 y 3 se obtuvieron en un difractómetro de polvo PANalytical X.Pert Pro, modelo PW3040/60, usando un detector Xcelerator. Las condiciones de obtención fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 40 kV, generador de corriente: 45 mA, ángulo inicial: 2,0 ° 2 θ , ángulo final: 40,0 ° 2 θ , tamaño de etapa: 0,0167, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando algunos miligramos de muestra sobre una placa de oblea de silicio (fondo cero), dando como resultado una capa fina de polvo. Los ángulos de PDRX y espaciados d característicos se registran en la Tabla 1 para una muestra de cada una de las formas Forma 1, 2 y 3, como se preparó por el procedimiento descrito en los Ejemplos de Referencia 2 y 4.

Tabla 1. Posiciones de los picos de PDRX característicos para las Formas 1-3.

Forma 1		Forma 2		Forma 3	
2 θ	Espaciado d/Å	2 θ	Espaciado d/Å	2 θ	Espaciado d/Å
5,0	17,7	5,0	17,8	5,0	17,6
5,7	15,6	5,7	15,5	7,2	12,3
7,1	12,4	7,1	12,4	11,2	7,9
10,0	8,9	9,0	9,8 *	14,3	6,2
12,6	7,0	9,9	9,0	15,6	5,7
13,8	6,4	13,8	6,4	17,4	5,1 *
14,4	6,1	14,2	6,2	20,5	4,3
15,5	5,7	16,6	5,3	21,5	4,1
16,1	5,5	17,5	5,1	25,6	3,5
16,4	5,4	19,7	4,5	25,9	3,4
16,9	5,3	<u>20,7</u>	<u>4,3</u>		
17,8	5,0	21,4	4,2		
18,5	4,8	25,8	3,4		
20,2	4,4				
20,5	4,3				
21,4	4,1				
25,3	3,5				

(continuación)

Forma 1		Forma 2		Forma 3	
2 θ	Espaciado d/A	2 θ	Espaciado d/A	2 θ	Espaciado d/A
25,8	3,5				
26,3 *	3,4 *				

5 Las posiciones de los picos característicos y los espaciados d calculados se resumen en la Tabla 1. Estos se calcularon a partir de los datos brutos usando el software Highscore. Los picos marcados con un * distinguen esa forma de las demás. Otros picos (subrayados y en negrita) también distinguen las formas, sin embargo, existen hombros o picos de baja intensidad de otra forma en las proximidades que hacen que estos picos sean menos específicos que los que tienen un fondo sombreado.

Los datos de PDRX se ilustran en las Figuras 4 a 6, respectivamente.

Ejemplo 9 - TF-IR

10 El espectro de TF-IR de las formas sólidas, Formas 1, 2 y 3, se registró usando un espectrómetro de TF-IR Nicolet Avatar 360, equipado con un accesorio Diamond/ZnSe ATR a una resolución de 4 cm⁻¹, en el intervalo de frecuencias de 4000-700 cm⁻¹.

Se observaron bandas de la Forma 1 a: 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 y 707 cm⁻¹.

15 Se observaron bandas de la Forma 2 a: 3317, 2947, 1728, 1678, 1667, 1591, 1537, 1494, 1453, 1439, 1403, 1339, 1302, 1284, 1213, 1172, 1111, 1058, 1046, 999, 975, 885, 839 y 750 cm⁻¹.

Se observaron bandas de la Forma 3 a: 3335, 2949, 1745, 1715, 1678, 1641, 1592, 1542, 1493, 1464, 1439, 1405, 1338, 1303, 1283, 1247, 1211, 1170, 1109, 1093, 1053, 1041, 997, 974, 919, 889, 842, 774, 766, 751 y 721 cm⁻¹.

Los datos para una muestra representativa de cada una de las Formas 1, 2 y 3 se muestran en las Figuras 7 a 9, respectivamente.

20 Ejemplo 10 - Evaluación de sorción de vapor dinámica

25 Se obtuvo un perfil de sorción de vapor dinámica (SVD) de la Forma 1 usando un SMS DVS-1 con agua como reactivo a 25 °C. Se colocaron 20-30 mg de la muestra en una ampolla de vidrio y se equilibraron a una HR del 30 %. El % de HR se aumentó al 90 % en etapas del 10 %. El % de humedad relativa después se disminuyó al 0 % en etapas del 10 %, y, finalmente, aumentó a una HR del 30 %, de nuevo en etapas del 10 %. Los resultados de dos ciclos de sorción/desorción se muestran en la Figura 10

30 El perfil de SVD muestra que la sal de succinato, Forma 1, tiene un perfil de sorción/desorción reversible con un buen nivel de higroscopicidad (ganancia de peso menor de aproximadamente el 2,0 % en el intervalo de humedad del 30 % de humedad relativa al 90 % de humedad relativa). El perfil de sorción/desorción de humedad reversible demuestra que la sal de succinato de la Forma 1 de la presente invención posee una higroscopicidad aceptable y no es deliquescente, haciéndola por ello adecuada para el desarrollo farmacéutico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal de ácido succínico de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, que es la forma en estado sólido cristalino Forma 1 **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a valores de 2 θ de 5,0, 5,7, 7,1, 10,0, 12,6, 13,8, 14,4, 15,5, 16,1, 16,4, 16,9, 17,8, 18,5, 20,2, 20,5, 21,4, 25,3, 25,8 y 26,3.
2. La sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de la Reivindicación 1, en la que la sal **se caracteriza por**:
- 10 i) un trazado de calorimetría diferencial de barrido que muestra un punto de fusión en el intervalo de 170 °C a 180 °C; o
- ii) un espectro de absorción infrarrojo con bandas de absorción significativas a aproximadamente 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751 y 707 cm⁻¹.
3. La sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 que está en forma micronizada.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.
5. La composición farmacéutica de la Reivindicación 4, en la que la composición comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio esteroideo.
- 20 6. La composición farmacéutica de la Reivindicación 5, en la que el agente antiinflamatorio esteroideo es el éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbamoil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico o un solvato del mismo.
7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 5, en la que el agente antiinflamatorio esteroideo es propionato de fluticasona.
- 25 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, en la que la composición se formula para la administración por inhalación.
9. La composición farmacéutica de la Reivindicación 4, en forma micronizada.
10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 8, en la que el vehículo es lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicolida o una combinación de los mismos.
11. Una combinación que comprende:
- 30 (a) una sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2; y
- (b) un agente antiinflamatorio esteroideo.
12. La combinación de la Reivindicación 11, en la que el agente antiinflamatorio esteroideo es el éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbamoil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico o un solvato del mismo.
- 35 13. La combinación de la Reivindicación 11, en la que el agente antiinflamatorio esteroideo es propionato de fluticasona.
14. Una sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en terapia o como un medicamento.
- 40 15. Uso de una sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.
- 45 16. El uso de la Reivindicación 15, en el que el trastorno pulmonar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma.
17. Uso de:
- 50 (a) una sal cristalina de ácido succínico de Forma 1 de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[*(R)*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3; y
- (b) un agente antiinflamatorio esteroideo;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

18. El uso de la Reivindicación 17, en el que el agente antiinflamatorio esteroideo es el éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 β -carboxílico o un solvato del mismo.

5 19. El uso de la Reivindicación 17, en el que el agente antiinflamatorio esteroideo es propionato de fluticasona.

20. Un procedimiento de preparación de la sal de succinato de Forma 1, de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, procedimiento que comprende las etapas de:

- 10 disolver la sal de succinato en THF acuoso (10-18 %, por ejemplo 10-16 %), a una temperatura en el intervalo de 18 a 23 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C;
- añadir un primer volumen de un alcohol inferior, por ejemplo etanol o isopropanol, en particular isopropanol, y calentar a 32-40 °C;
- opcionalmente sembrar con la Forma 1;
- añadir un segundo volumen del alcohol inferior, por ejemplo durante varias horas, preferentemente aproximadamente 12 h;
- 15 enfriar a una temperatura en el intervalo de 18 a 23 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C; y recoger el producto cristalino.

Figura 1

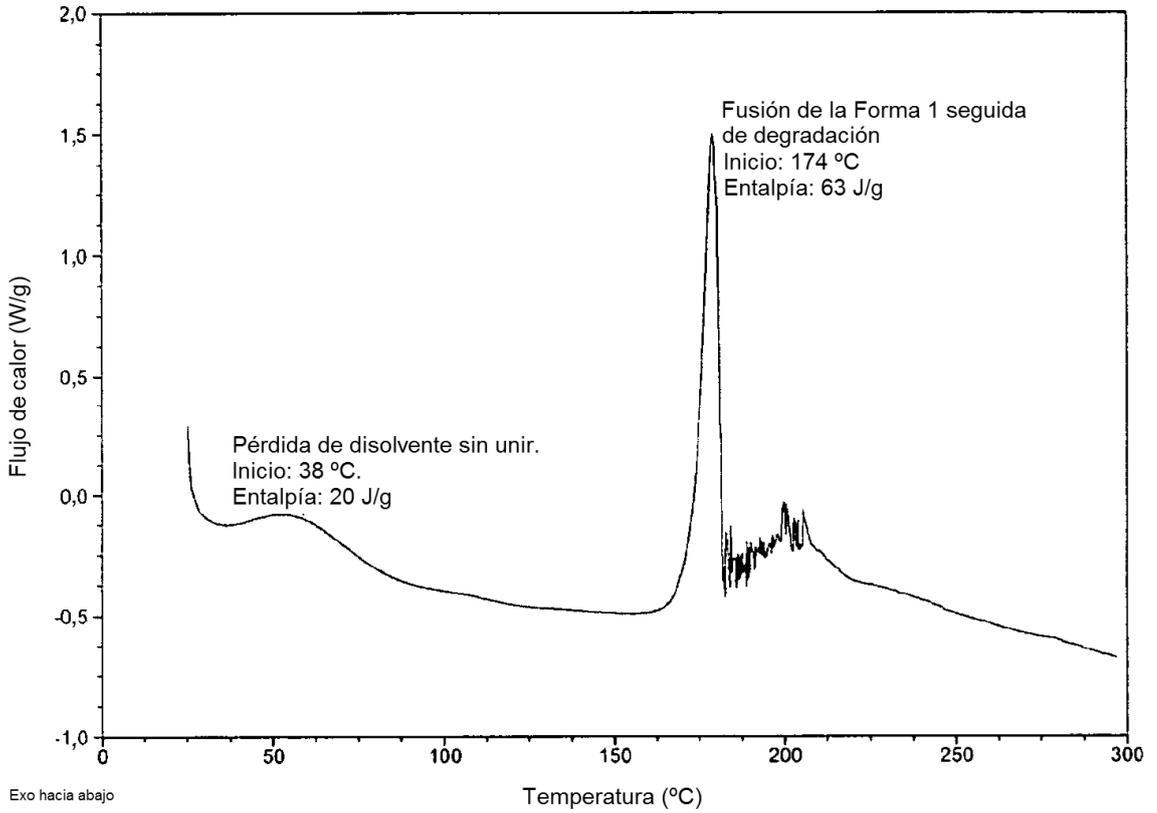


Figura 2

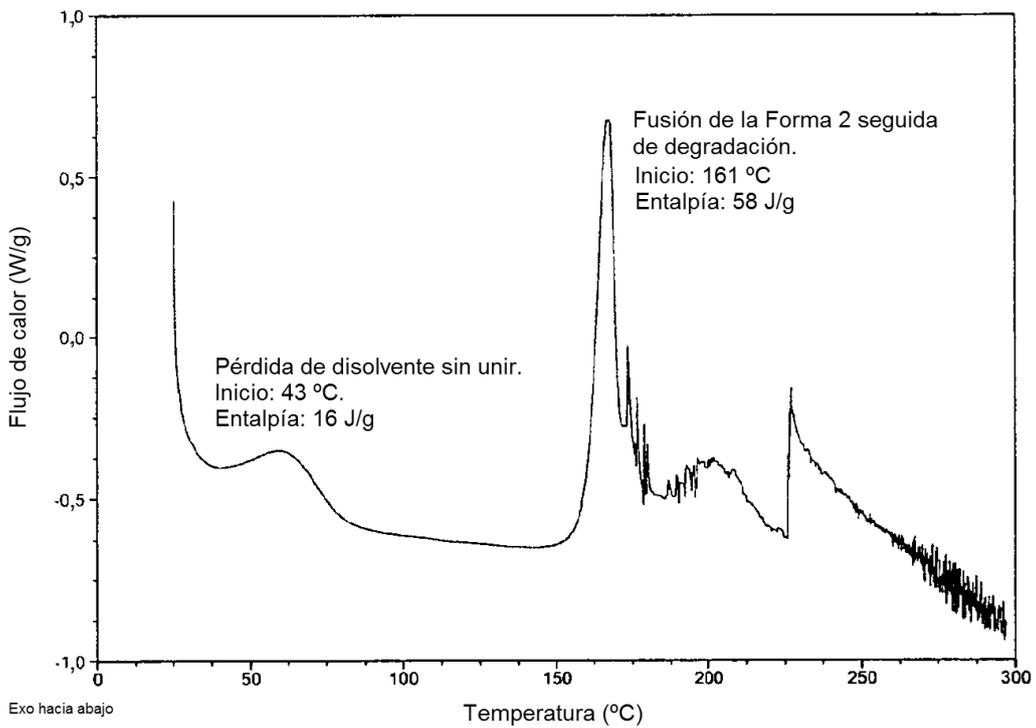
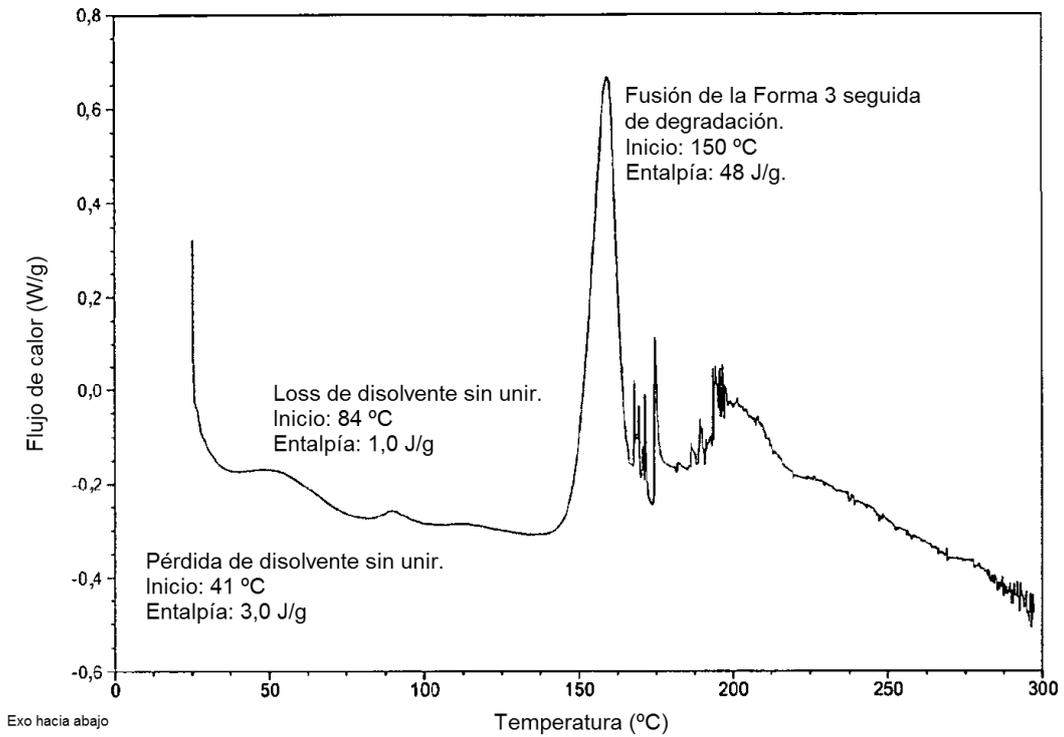


Figura 3



En las Figuras 1 a 3: El eje Y es Caudal de Calor (W/g) [de -1,0 a 2,0 (fig 1), de -1,0 a 1,0 (fig 2) y de -0,6 a 0,8 (fig 3)]; el eje X es Temperatura (grados C). Universal V4.1D TA Instruments

Figura 4

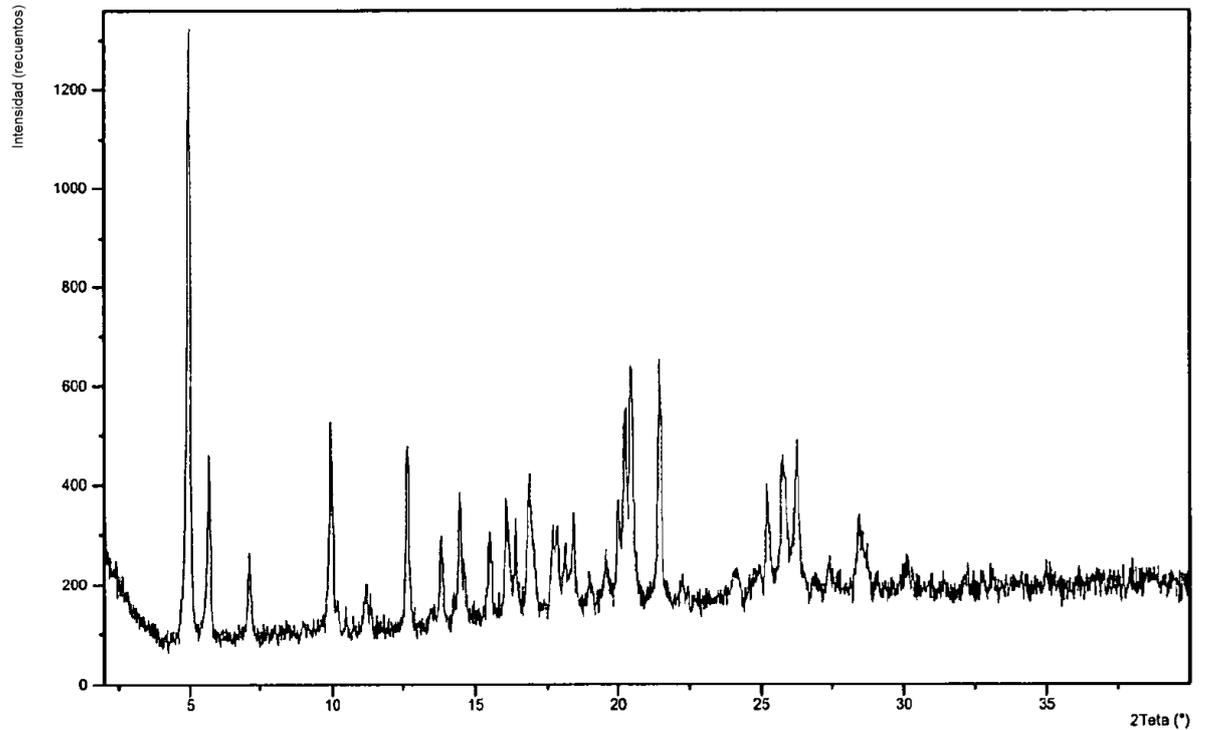


Figura 5

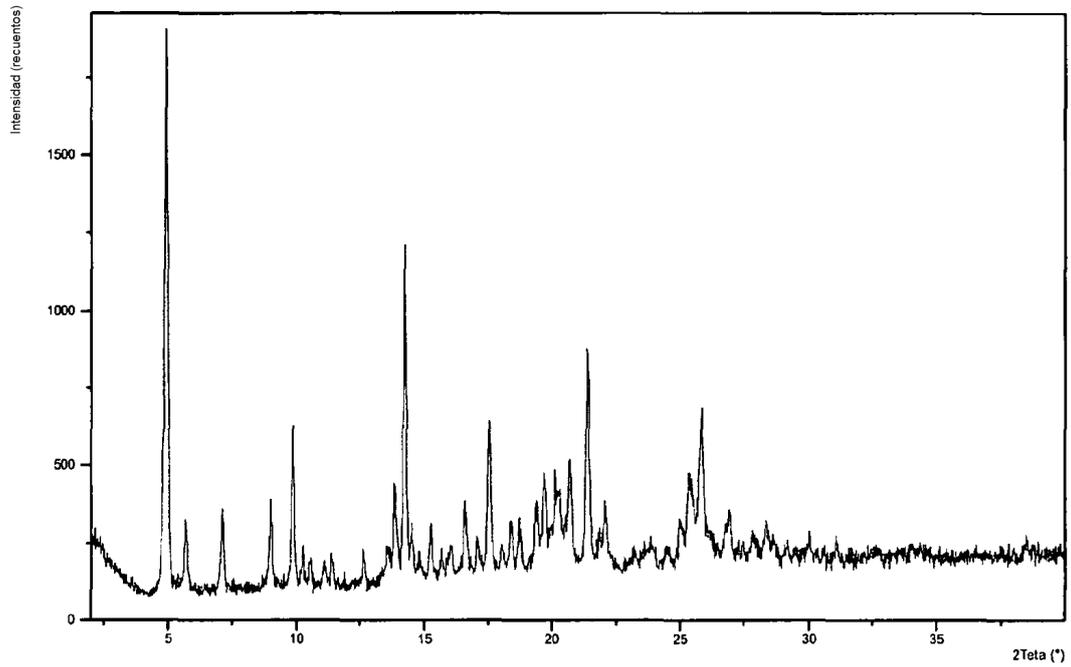
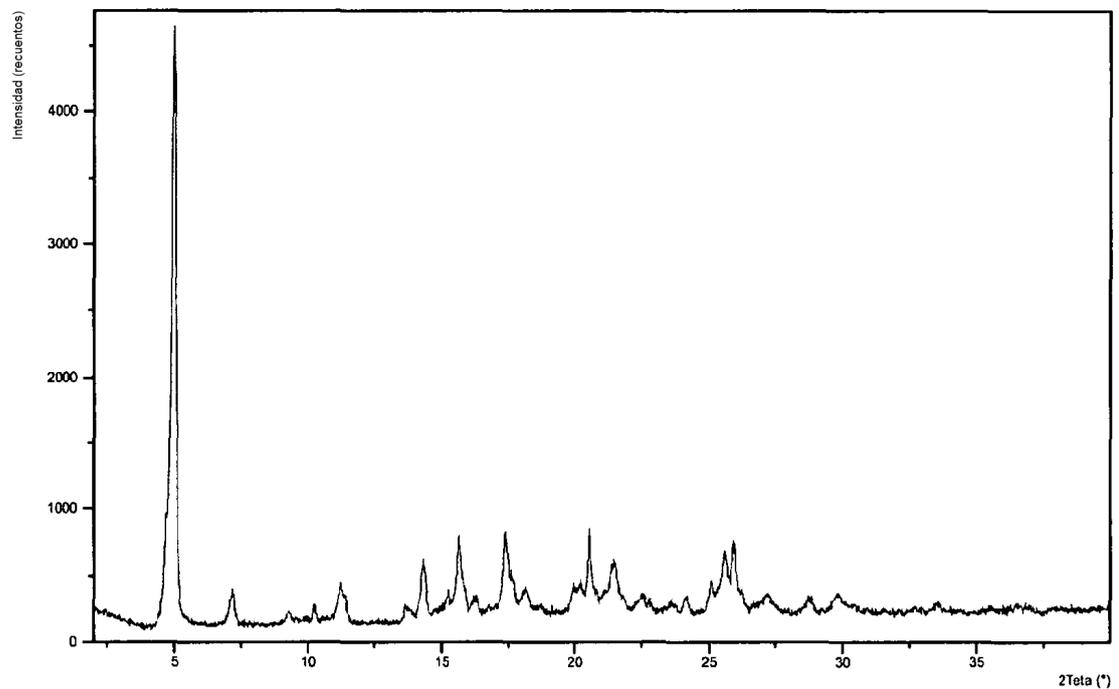
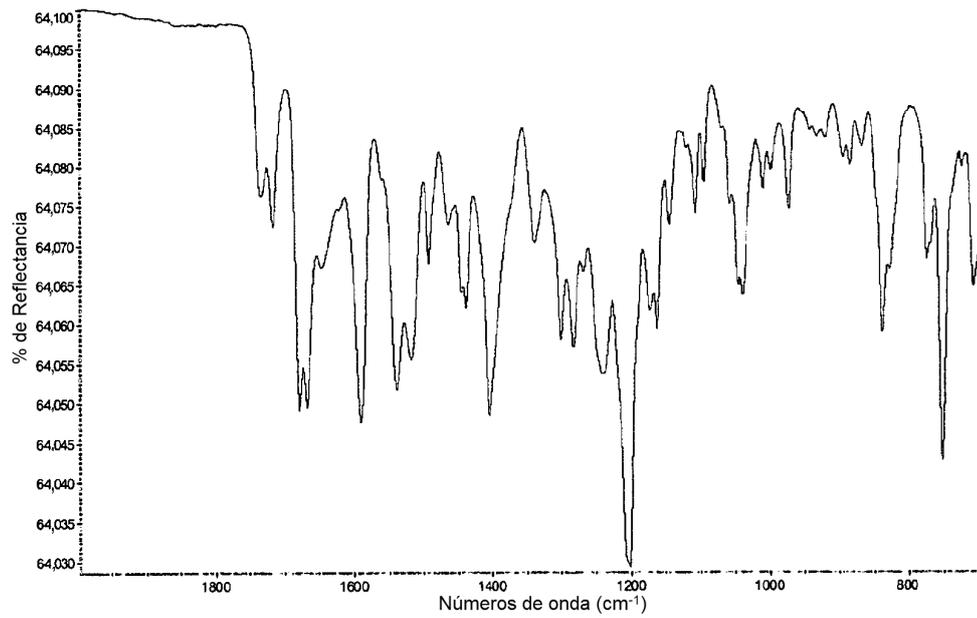
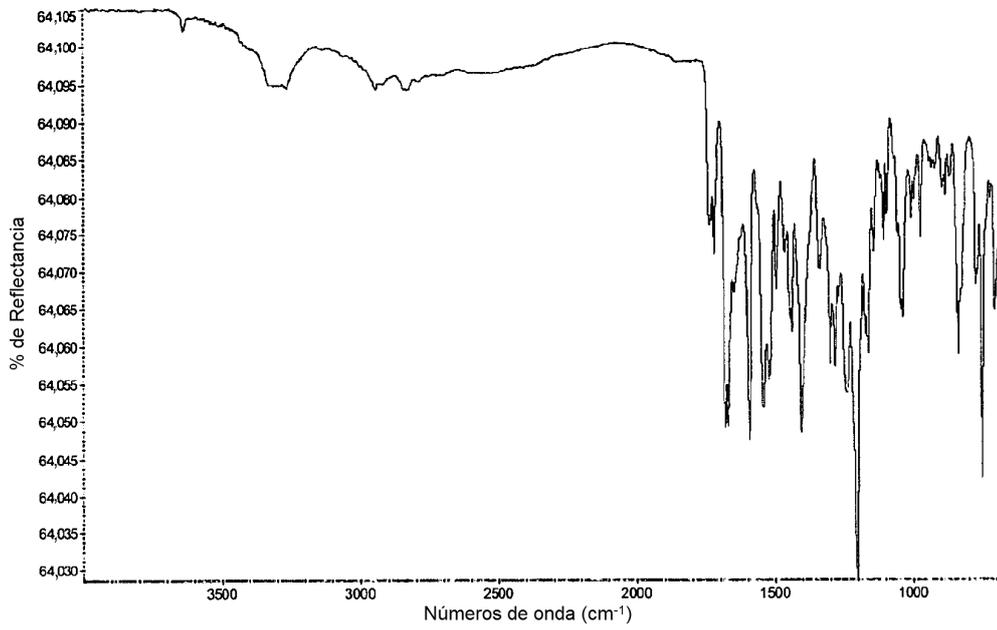


Figura 6



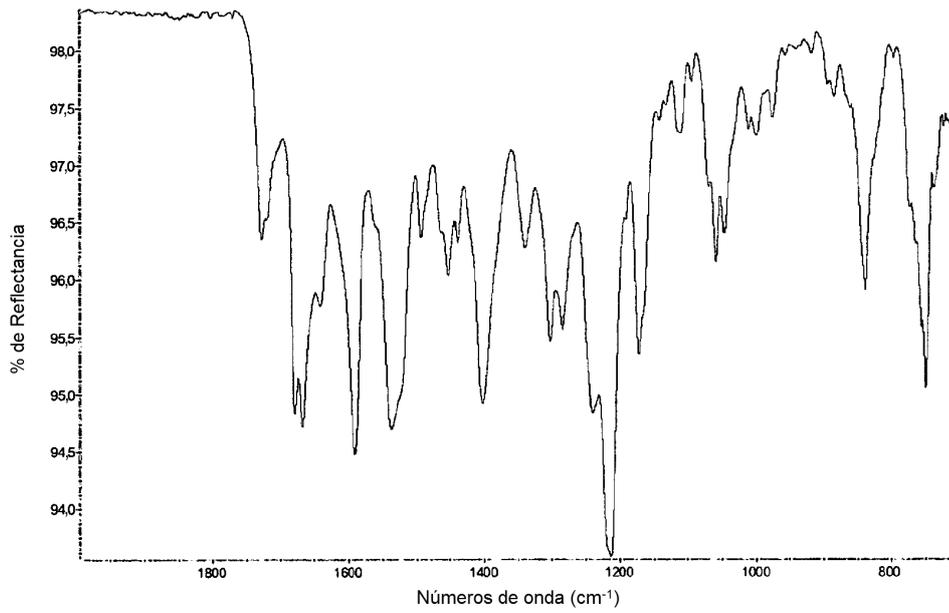
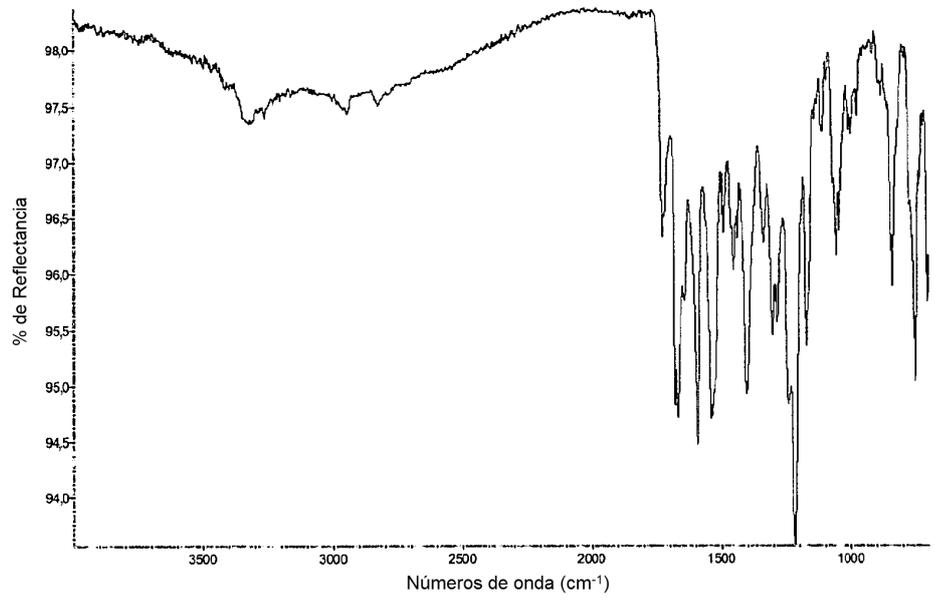
En las Figuras 4 a 6:
 El eje X es Intensidad (recuentos), [de 0 a 1300 (fig 4), de 0 a 1750 (fig 5) y de 0 a 4500 (fig 6)]; el eje Y es 2Teta (grados), de 0 a 40.

Figura 7



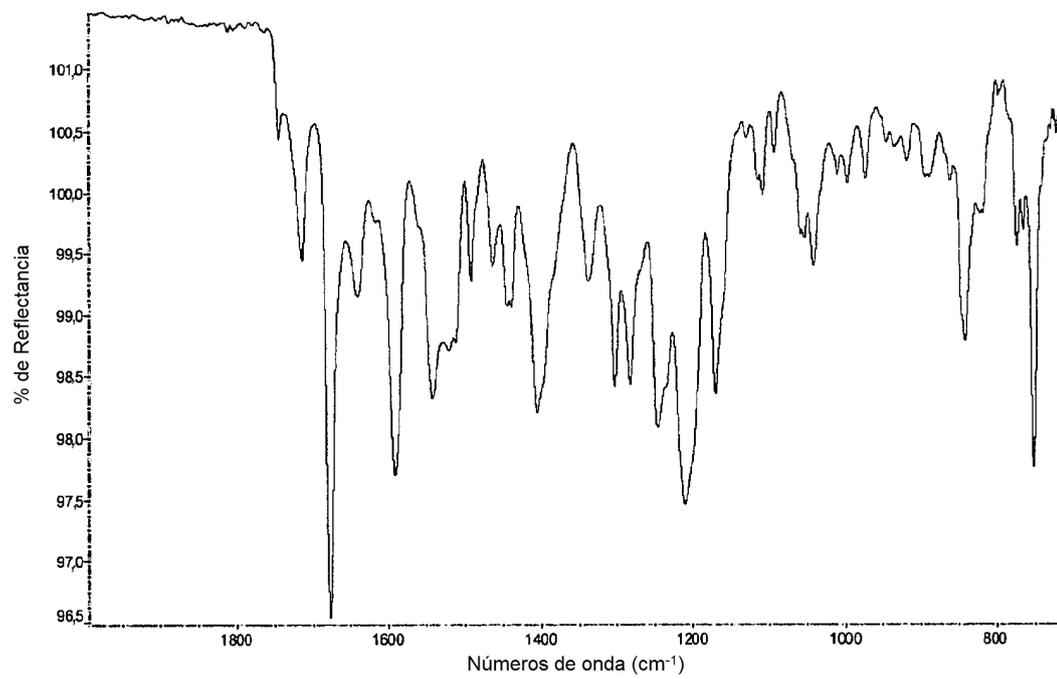
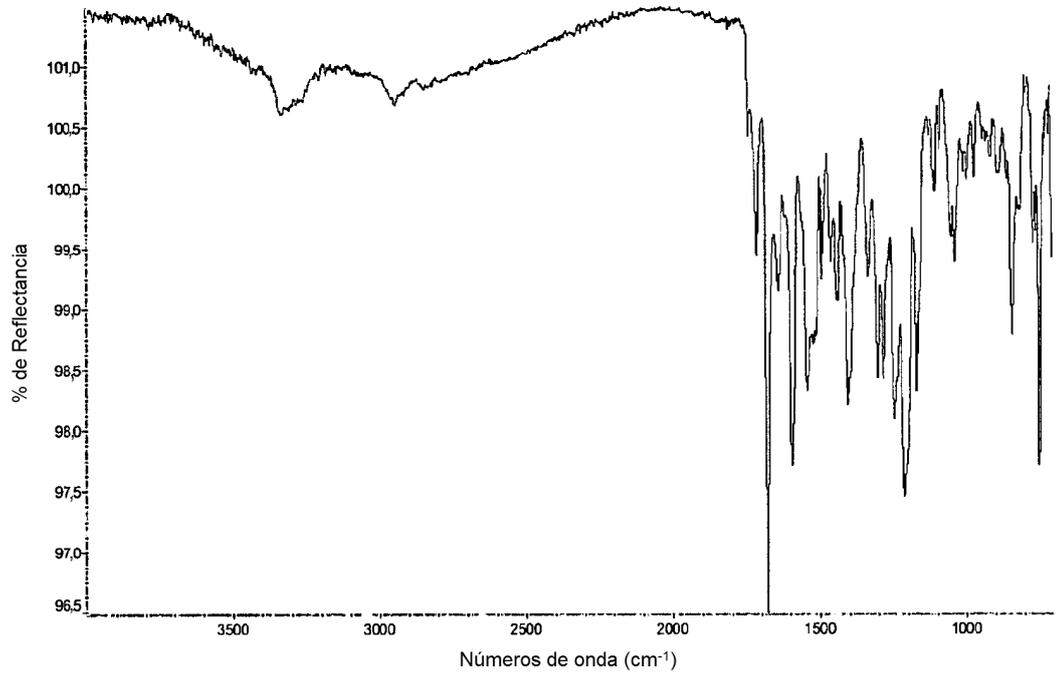
(Los datos se presentan como 4000 - 700 cm⁻¹ (máximo) y 2000 - 700 cm⁻¹ (mínimo))

Figura 8



(Los datos se presentan como 4000 - 700 cm⁻¹ (máximo) y 2000 - 700 cm⁻¹ (mínimo))

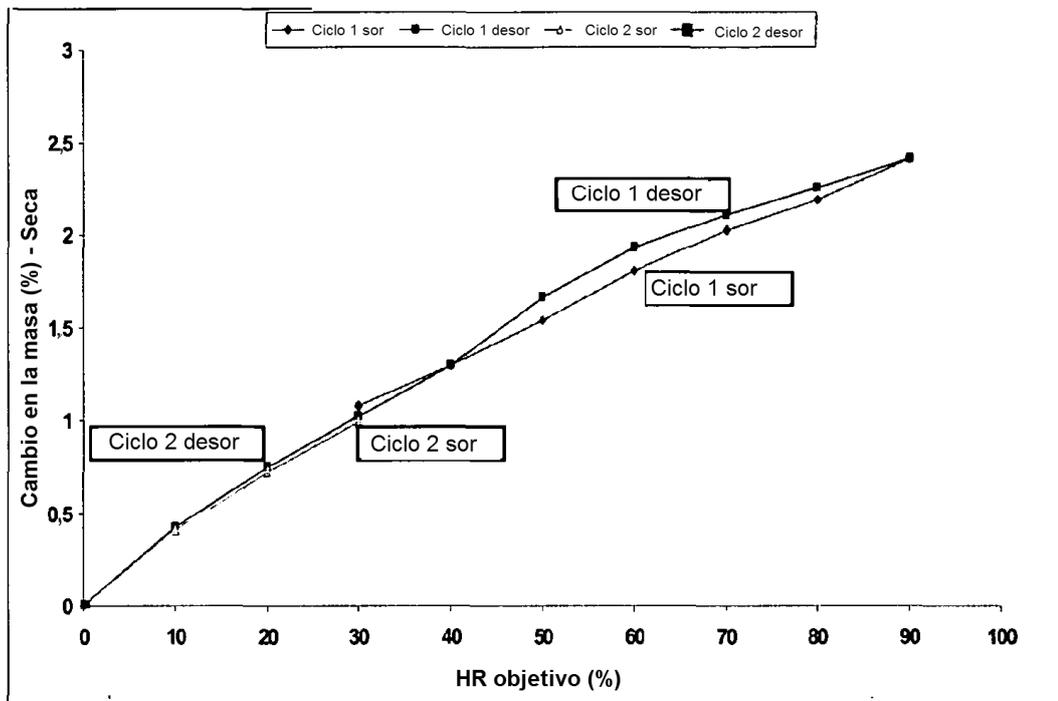
Figura 9



(Los datos se presentan como 4000 - 700 cm^{-1} (máximo) y 2000 - 700 cm^{-1} (mínimo))

En las Figuras 7 a 9:
El eje Y es el % de reflectancia; el eje X son los números de onda (cm^{-1})

Figura 10 - Evaluación de sorción de vapor dinámica de la sal de succinato, Forma 1



En la Figura 10:
 El eje X es el Cambio en la masa (%) - Seca (de 0 a 3); el eje Y es la HR objetivo (%) (de 0 a 100)
 Surface Measurements Systems Ltd Reino Unido 1996-2004