

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 474**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/56** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 1/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2014 PCT/IN2014/000071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2014 E 14746354 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2951158**

54 Título: **Proceso para la preparación de ivacaftor y solvatos de este**

30 Prioridad:

**31.01.2013 IN 288MU2013**  
**25.03.2013 IN 1115MU2013**  
**18.07.2013 IN 2407MU2013**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2019**

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**(100.0%)**  
**Glenmark House HDO-Corporate Bldg. Wing A,**  
**B.D. Sawant Marg Chakala, Andheri (East)**  
**Mumbai 400 099, IN**

72 Inventor/es:

**BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR;**  
**NAIK, SAMIR;**  
**SRIVASTAVA, SACHIN;**  
**BADGUJAR, SANTOSH RAMESH;**  
**LAD, SACHIN;**  
**SINHA, SUKUMAR y**  
**KHAN, MOHAMMAD AMJED**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 730 474 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

Proceso para la preparación de ivacaftor y solvatos de este

5 Prioridad

Esta solicitud reclama el beneficio de las Solicitudes provisionales indias 288/MUM/2013 presentada el 31 de enero de 2013, 1115/MUM/2013 presentada el 25 de marzo de 2013 y 2407/MUM/2013 presentada el 18 de julio de 2013, titulada "Process for preparation of ivacaftor".

10

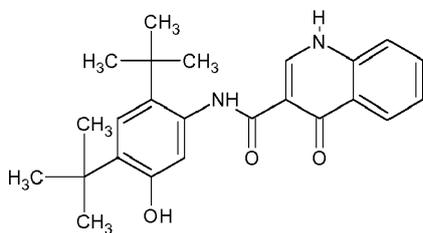
Campo Técnico

Esta invención se refiere a diversas formas de ivacaftor.  
Antecedentes de la invención

15

El ivacaftor que se conoce químicamente como N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-1, 4-dihidro-4-oxoquinilina-3-carboxamida se representa estructuralmente por un compuesto de fórmula I.

20



25

I

30

El ivacaftor se clasifica como un mejorador del regulador de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística. El ivacaftor está disponible comercialmente como Kalydeco® en forma de preparaciones farmacéuticas. Kalydeco® se indica para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen una mutación G551D en el gen CFTR.

35

La patente de los Estados Unidos núm. 7495103 describe el ivacaftor, un proceso para su preparación y sus intermediarios, en donde el proceso utiliza cromatografía en columna y procesos de purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

40

El polimorfismo es la aparición de diferentes formas cristalinas de un solo compuesto y es una propiedad de algunos compuestos y complejos. Así, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo cada polimorfo puede tener propiedades físicas distintas. Por lo tanto, un solo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas en las que cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes temperaturas de punto de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos X. Como la solubilidad de cada polimorfo puede variar, identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas de estado sólido de un medicamento, que incluyen todas las formas polimórficas, y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto pueden distinguirse en un laboratorio por espectroscopia de difracción de rayos X y por otros métodos tales como, la espectrometría infrarroja. Adicionalmente, las formas polimórficas de la misma sustancia farmacológica o ingrediente farmacéutico activo, pueden administrarse por sí mismas o formularse como un producto farmacológico (que se conoce, además, como la forma de dosificación final o terminada), y se conocen bien en la técnica farmacéutica por afectar, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad, fluidez, manejabilidad y compresibilidad de las sustancias farmacológicas y la seguridad y eficacia de los productos farmacológicos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevas formas cristalinas y nuevos procesos de preparación de formas cristalinas.

55

La presente invención se refiere a diversas formas de ivacaftor.

Resumen de la invención

60

La presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino como se define a continuación.

En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4 y 14,2 ± 0,2 grados 2 theta.



- Figura 15: Termograma de TGA de la forma I amorfa de ivacaftor de acuerdo con el ejemplo 5.  
 Figura 16: Patrón de XRD de la forma II amorfa de ivacaftor de acuerdo con el ejemplo 6.  
 Figura 17: Difractograma de DSC de la forma II amorfa de ivacaftor de acuerdo con el ejemplo 6.  
 Figura 18: Termograma de TGA de la forma II amorfa de ivacaftor de acuerdo con el ejemplo 6.  
 5 Figura 24: Micrografía electrónica de barrido (SEM) del solvato de ivacaftor.butanol cristalino.  
 Figura 25: Micrografía electrónica de barrido (SEM) del solvato de ivacaftor.metanol cristalino.  
 Figura 26: Patrón de XRD del solvato de ivacaftor.n-butanol, de acuerdo con el ejemplo 11  
 Figura 27: Termograma de TGA del solvato de ivacaftor.n-butanol de acuerdo con el ejemplo 11

10 Descripción detallada de la invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.

15 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4 y  $14,2 \pm 0,2$  grados 2 theta.

20 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,8, 6,8 y  $23,3 \pm 0,2$  grados 2 theta.

25 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4, 5,8, 6,8 14,2 y  $23,3 \pm 0,2$  grados 2 theta.

30 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4, 5,8, 6,8 14,2 y  $23,3 \pm 0,2$  grados 2 theta que está sustancialmente de acuerdo con la figura 26.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 10,5 a 13,5 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y a una velocidad de calentamiento 10 °C/min.

40 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 10,5 a 13,5 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y la velocidad de calentamiento 10 °C/min, que está de acuerdo con la figura 27.

45 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4 y  $14,2 \pm 0,2$  grados 2 theta, que está de acuerdo con la figura 26 y un termograma de TGA, que muestra una pérdida de peso de 10,5 a 13,5 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, que está de acuerdo con la figura 27.

50 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que comprende:

- a) tratar el ivacaftor o un solvato de este con n-butanol para obtener una mezcla;
- b) opcionalmente, calentar la mezcla anterior de la etapa 'a';
- c) enfriar la mezcla anterior de la etapa 'b'; y
- d) aislar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.

55 Como se usa en la presente descripción el término "tratar" se refiere a poner en contacto, suspender o mezclar.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior se trata el ivacaftor o un solvato de este con n-butanol para obtener una mezcla.

60 En una modalidad, el solvato puede seleccionarse de entre metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y lo similar. Preferentemente, el solvato es metanol.

65 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 65 a aproximadamente 100 °C para obtener una solución. Preferentemente, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 85 °C.

En una modalidad, en la etapa c) del proceso anterior la solución de solvato de ivacaftor en n-butanol se enfría a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 °C.

En una modalidad, en la etapa d) del proceso anterior el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se aísla mediante métodos que se conocen en la técnica tales como filtración, centrifugación y lo similar.

5 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que comprende tratar el solvato de ivacaftor.metanol cristalino con n-butanol para obtener una mezcla de reacción. La reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C. La solución de solvato de ivacaftor.metanol cristalino en n-butanol se mantuvo durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene durante un período de aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría después a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 °C.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que comprende aislar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino de una solución de n-butanol.

15 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que comprende mezclar ivacaftor y n-butanol para formar una solución y aislar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino de la solución.

20 En una modalidad, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se aísla mediante la disolución de ivacaftor en n-butanol para formar una solución a temperatura elevada, seguido del enfriamiento de la solución y del aislamiento del solvato de ivacaftor.n-butanol.

25 En una modalidad, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se aísla mediante la disolución de ivacaftor en una mezcla de n-butanol y acetonitrilo para formar una solución a temperatura elevada, seguido del enfriamiento de la solución y del aislamiento del solvato de ivacaftor.n-butanol.

30 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos a aproximadamente 3,4 y 14,2 ± 0,2 grados 2 theta que comprende secar el solvato ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido por cualquiera de los procesos descritos anteriormente durante un período de aproximadamente 5 a aproximadamente 120 horas.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos a aproximadamente 3,4 y 14,2 ± 0,2 grados 2 theta que comprende secar el solvato ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido por cualquiera de los procesos descritos anteriormente durante un período de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 horas. Preferentemente, durante un período de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 horas.

40 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos a aproximadamente 3,4 y 14,2 ± 0,2 grados 2 theta y que tiene una proporción de ivacaftor:n-butanol de 1:0,5 a 1:1. Preferentemente, con una relación de ivacaftor a n-butanol de 1:0,7.

45 En una modalidad, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido tiene un contenido de n-butanol en el intervalo de aproximadamente 79.423 a 125.000. Preferentemente, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido tiene un contenido de n-butanol de 111.475 ppm analizado por GC (cromatografía de gases).

50 En una modalidad, la presente invención proporciona reflejos máximos del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino a aproximadamente 3,4 y 14,2 ± 0,2 grados 2 theta en donde el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se secó durante un período de aproximadamente 60 horas y tiene un contenido de butanol de aproximadamente 111.475 ppm según se analizó por GC.

55 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta.

En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) que tiene un máximo endotérmico a aproximadamente 315,25, 184,91, 156,06, 150,74 y 103,25 ± 1 °C y un máximo exotérmico a 231,68 ± 1 °C.

60 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta y un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) con un máximo endotérmico a aproximadamente 315,25, 184,91, 156,06, 150,74 y 103,25 ± 1 °C y un máximo exotérmico a 231,68 ± 1 °C.

65 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta que está sustancialmente de acuerdo con la figura 4 y un termograma calorimétrico de barrido

diferencial (DSC) con un máximo endotérmico a aproximadamente 315,25, 184,91, 156,06, 150,74 y 103,25 ± 1 °C y un máximo exotérmico a 231,68 ± 1 °C, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 5.

5 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 19,1 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

10 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que está sustancialmente de acuerdo con la figura 6.

15 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos en aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta y un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 19,1 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que tiene una morfología cilíndrica como se observa por SEM, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 24.

20 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por espectro de difracción de rayos X (DRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta que comprende secar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas. Preferentemente, el solvato se seca durante un período de aproximadamente 2 horas.

25 En una modalidad, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino tiene un contenido de butanol en el intervalo de aproximadamente 131.000 a aproximadamente 200.000. Preferentemente, el contenido de butanol es 136.000.

30 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (DRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 5,91, 6,37, 10,53, 20,19 y 23,57 ± 0,2 grados 2 theta que comprende secar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino obtenido mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas. Preferentemente, el solvato se seca durante un período de aproximadamente 2 horas y tiene un contenido de butanol de aproximadamente 136.000 ppm.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que tiene una proporción de ivacaftor:n-butanol de 1:0,4.

40 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que tiene una relación ivacaftor:n-butanol de 1:0,8 a 1:1,3, preferentemente, 1:1,25.

En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino.

45 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (DRD) que tiene reflejos máximos a aproximadamente 7,28, 13,84, 14,03, 19,78, 20,27 y 20,92 ± 0,2 grados 2 theta.

50 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) que tiene máximos endotérmicos a aproximadamente 320,88 y 192,13 ± 1 °C y un máximo exotérmico a aproximadamente 245,63 ± 1 °C.

55 En una modalidad la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por espectro de difracción de rayos X (DRD) que tiene reflejos máximos en aproximadamente 7,28, 13,84, 14,03, 19,78, 20,27 y 20,92 ± 0,2, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 7 y un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC) que tiene máximos endotérmicos a aproximadamente 320,88 y 192,13 ± 1 °C y un máximo exotérmico a aproximadamente 245,63 ± 1 °C, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 7,94 % a 185 °C determinada en el intervalo de temperatura de 0 °C a 400 °C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que está sustancialmente de acuerdo con la figura 9.

65 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino que tiene una morfología irregular como se observa por SEM, que está sustancialmente de acuerdo con la figura 25.

- En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.metanol cristalino que comprende:
- 5 a) tratar el ivacaftor con metanol para obtener una mezcla;
  - b) opcionalmente, calentar la mezcla anterior de la etapa 'a';
  - c) enfriar la mezcla anterior de la etapa 'b'; y
  - d) aislar el solvato de ivacaftor.metanol cristalino.
- En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el ivacaftor se trata con metanol para obtener una mezcla.
- 10 En una modalidad, en la etapa b) de la etapa anterior, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 20 a 40 horas.
- En una modalidad, la mezcla de ivacaftor en metanol se calienta hasta la temperatura de reflujo y se mantiene durante un período de aproximadamente 25 a 30 horas.
- 15 En una modalidad, en la etapa c) del proceso anterior, la mezcla de ivacaftor en metanol se enfría a una temperatura de aproximadamente 0-30 °C. Preferentemente, la mezcla se enfría a de aproximadamente 25 a 30 °C.
- 20 En una modalidad, en la etapa d) del proceso anterior, el solvato de ivacaftor.metanol cristalino se aísla mediante métodos que se conocen en la técnica tal como filtración, centrifugación y lo similar.
- En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.metanol cristalino que comprende aislar el solvato de ivacaftor.metanol de una solución de metanol.
- 25 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del solvato de ivacaftor.metanol cristalino que comprende adicionar metanol al ivacaftor obtenido por reacción del ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, un compuesto de fórmula XI y 5-amino-2,4-di-terc-butil fenol, un compuesto de fórmula II. La mezcla de reacción que contiene ivacaftor y metanol se calienta a una temperatura de aproximadamente 55-75 °C. Preferentemente, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 60-65 °C seguido del enfriamiento de la solución.
- 30 En una modalidad, la presente invención proporciona un solvato de ivacaftor.metanol cristalino que tiene una relación de 1:1.
- 35 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de ivacaftor, un compuesto de fórmula I, en forma amorfa, el proceso comprende:
- (a) disolver un solvato de ivacaftor en un solvente para formar una solución; y
  - (b) eliminar el solvente de la solución obtenida en (a).
- 40 En la etapa a) del proceso anterior el solvato de ivacaftor es solvato con metanol.
- En la etapa a) del proceso anterior el solvato de ivacaftor se disuelve en n-butanol.
- 45 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior el solvente se elimina mediante secado por pulverización, secado en lecho fluido, liofilización, secado instantáneo, secado instantáneo por centrifugación, o secado en película fina.
- La presente invención proporciona un proceso para la preparación de ivacaftor, el compuesto de fórmula I, en forma amorfa, a partir de un solvato de ivacaftor en el que el solvato es solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.
- 50 Un proceso para la preparación de solvato de ivacaftor.n-butanol comprende:
- a) convertir el ivacaftor, el compuesto de fórmula I en solvato de ivacaftor.metanol cristalino;
  - b) convertir el solvato de ivacaftor.metanol cristalino en solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.
- 55 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior se disuelve ivacaftor en metanol para obtener una mezcla. La mezcla se calienta hasta temperatura de reflujo y se mantiene durante un período de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C. La mezcla se enfría hasta una temperatura de 25 °C a aproximadamente 30°C y se aísla el solvato de ivacaftor.metanol cristalino por métodos que se conocen en la técnica tales como filtración, centrifugación y lo similar.
- 60 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior el solvato de ivacaftor.metanol cristalino se convierte en solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino mediante un proceso que comprende disolver el solvato de ivacaftor.metanol cristalino en n-butanol.
- 65 En una modalidad, la solución de solvato de ivacaftor.metanol cristalino se obtiene mediante el calentamiento de una mezcla de solvato de ivacaftor.metanol cristalino en n-butanol a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 100 °C.

En una modalidad, la solución de solvato de ivacaftor.metanol cristalino en n-butanol se mantiene a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 90 °C durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas. Preferentemente, la solución se mantiene durante un período de aproximadamente 30 minutos.

5

En una modalidad, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 20-30 °C. Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 25-30 °C.

10

En una modalidad, el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se aísla mediante métodos que se conocen en la técnica tales como filtración, centrifugación y lo similar.

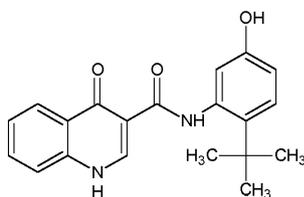
En una modalidad, se disuelve el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino en una mezcla de metil etil cetona y agua y se somete a secado por pulverización.

15

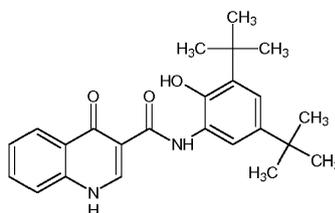
En una modalidad, el secado por pulverización se lleva a cabo con una temperatura de entrada de 85-95 °C y una temperatura de salida de 65-75 °C.

En una modalidad, la presente invención proporciona ivacaftor amorfo, obtenido mediante el proceso descrito anteriormente en la presente descripción, en donde el compuesto de fórmula XII o XIII es menos que 0,1 % p/p de ivacaftor amorfo, según se mide por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

20



XII

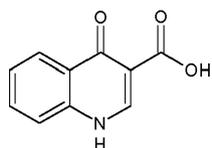


XIII

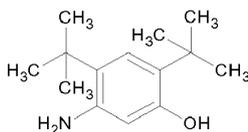
30

En una modalidad, la presente invención proporciona ivacaftor amorfo, obtenido por el proceso descrito anteriormente en la presente descripción, libre de las impurezas genotóxicas enumeradas, compuestos de fórmula XI, II, VIII, XIV, VII, XV y XVI.

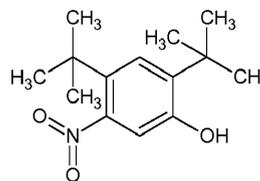
35



XI

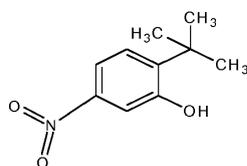


II

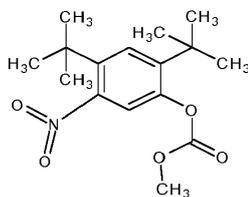


VIII

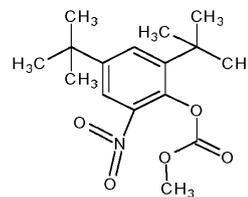
40



XIV



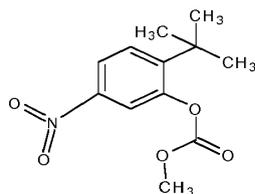
VII



XV

45

50



XVI

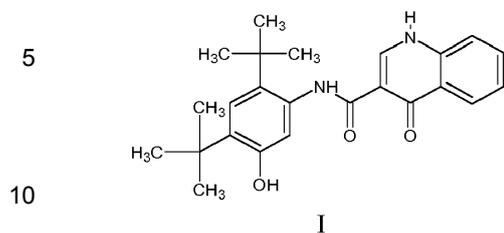
55

60

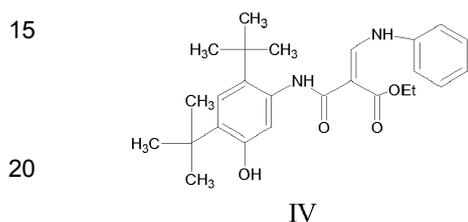
En una modalidad, la presente invención proporciona ivacaftor amorfo libre de impurezas genotóxicas, compuestos de fórmula XI, II, VIII, XIV, VII, XV y XVI.

65

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de ivacaftor, un compuesto de fórmula I,



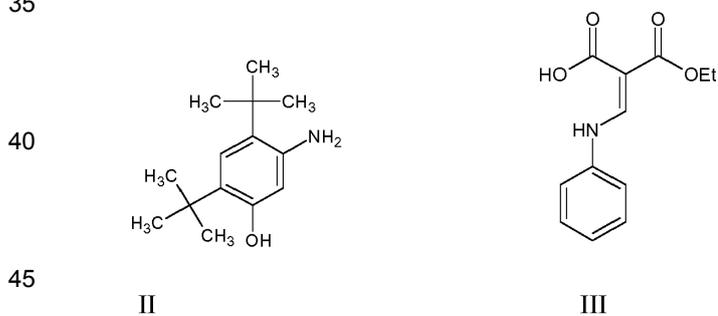
que comprende ciclar un compuesto de fórmula IV



25 En una modalidad, el proceso anterior puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un solvente adecuado y un agente de ciclación adecuado seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico en presencia de cloruro de fosforilo, reactivo de eaton, anhídrido trifluoroacético, ácido acético y pentóxido de fósforo y lo similar.

30 El solvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en nitrilos tales como acetonitrilo, butironitrilo, propionitrilo y lo similar; hidrocarburos tales como n-hexano, ciclohexano, tolueno, xileno y lo similar; solventes halogenados tales como, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o una mezcla de estos.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

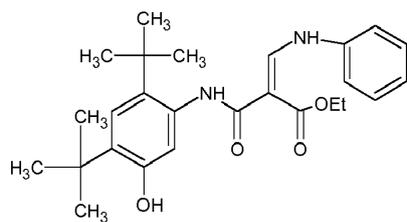


50 En una modalidad, el proceso anterior puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado de HATU, (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), BOP ( hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio), HBTU hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y PFP-TFA pentafluorofeniltrifluoroacetato, DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida), EDC 1-etil-3-(3-dimetiliminopropil)carbodiimida, TBTU tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, cloroformiato de isobutilo y yoduro de l-metil-2-cloropiridinio).

55 En una modalidad, la reacción anterior puede llevarse a cabo en presencia de un solvente adecuado seleccionado del grupo que consiste en nitrilos tales como acetonitrilo, butironitrilo, propionitrilo y lo similar; hidrocarburos tales como n-hexano, ciclohexano, tolueno, xileno y lo similar; solventes halogenados tales como, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y lo similar; amidas tales como dimetilformamidedimetilacetamida y lo similar; éteres tales como tetrahidrofurano, dietil éter, diisopropil éter y lo similar.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV

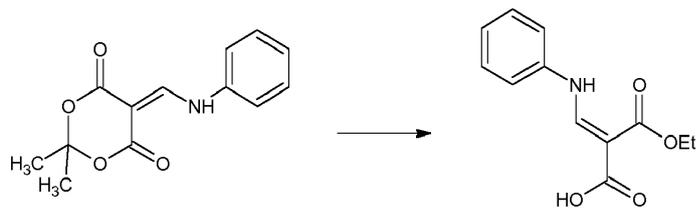
65



IV

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:

a) realizar la metanólisis de un compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula III; y



V

III

b) convertir el compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula I.

En una modalidad, la etapa a) del proceso anterior se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado y una base adecuada.

Los solventes adecuados pueden seleccionarse de agua, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de estos.

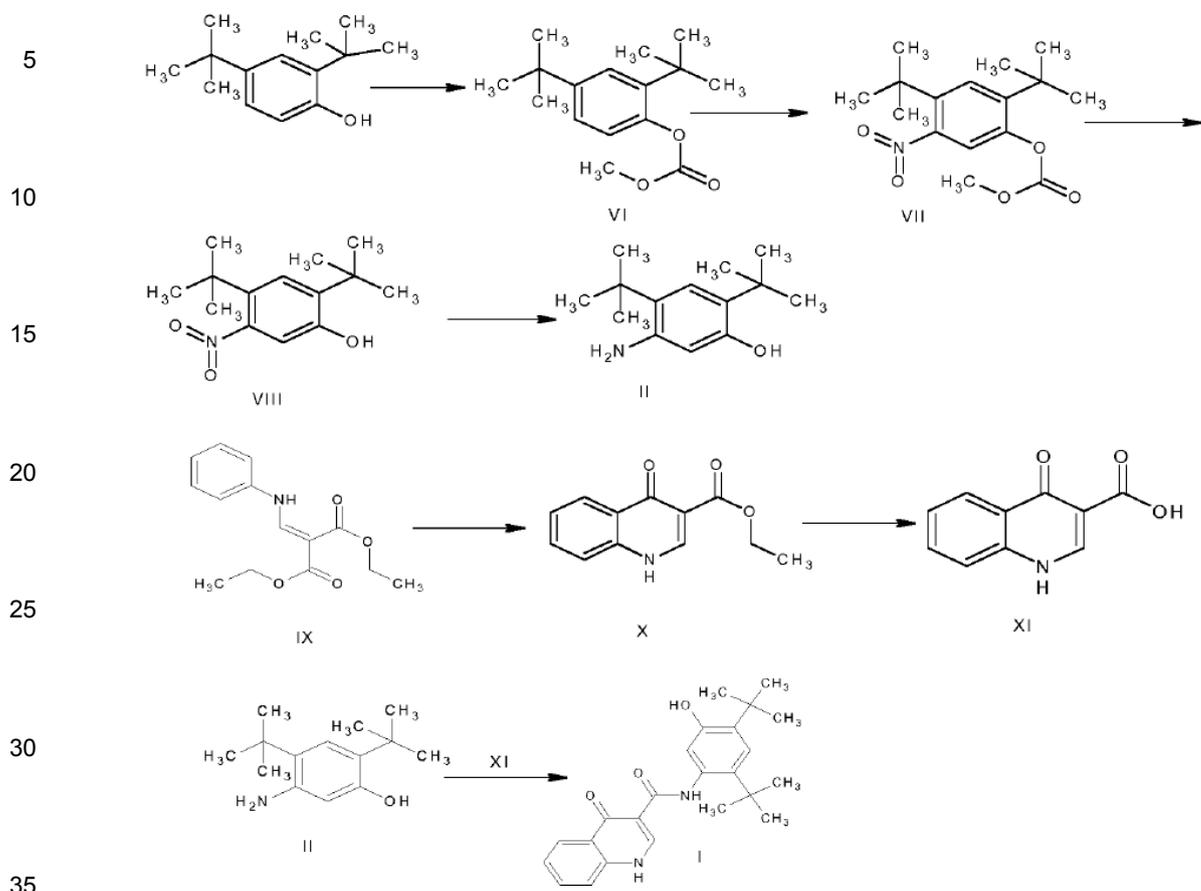
Una base adecuada puede seleccionarse de una base orgánica o una inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y lo similar; la base orgánica puede seleccionarse entre trietilamina, trimetilamina, diisopropil etilamina, dimetil amino piridina, picolina, dimetil amino piridina y piridina.

En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior el compuesto de fórmula III se convierte en un compuesto de fórmula I mediante el proceso descrito anteriormente en la presente descripción.

En una modalidad, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula III o V en la preparación de un compuesto de fórmula I.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I como se representa esquemáticamente en el esquema 1, en donde el proceso no incluye la separación cromatográfica ni la purificación cromatográfica.

Esquema 1:



En una modalidad, en el esquema anterior, 2, 4-di-ter-butil-5-nitro-fenil metilcarbonato, un compuesto de fórmula VII, que está libre de 2,4-di-ter-butil-6-nitro-fenil metil carbonato se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico para obtener un compuesto de fórmula VII seguido de purificación en un solvente adecuado.

El solvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocarburos tales como hexano, tolueno, ciclohexano y xileno; éteres como dietil éter, diisopropil éter, metil terc butil éter, tetrahidrofurano; cetonas como acetona, metil etil cetona y una mezcla de estas. Preferentemente, el solvente es hexano o metanol. Preferentemente, el solvente es metanol.

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se trata con metanol para obtener una solución. La solución del compuesto de fórmula VII en metanol puede lograrse mediante el calentamiento de la mezcla del compuesto de fórmula VII en metanol a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C. La solución se enfría después a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C.

En una modalidad, en el esquema anterior, el compuesto de fórmula VII se hidroliza para obtener el compuesto de fórmula VIII.

La hidrólisis puede llevarse a cabo mediante el uso de una base adecuada seleccionada del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, terc-butóxido o un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y lo similar. Preferentemente, la hidrólisis se lleva a cabo mediante el uso de hidróxido de potasio.

En una modalidad, el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con hidróxido de potasio en metanol a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C para obtener un compuesto de fórmula VIII.

El compuesto de fórmula VIII se purifica opcionalmente mediante el uso de un solvente adecuado como alcoholes, agua o una mezcla de estos.

El solvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocarburos tales como hexano, tolueno, ciclohexano y xileno; éteres como dietil éter, diisopropil éter, metil terc butil éter, tetrahidrofurano; cetonas como acetona, metil etil cetona o una mezcla de estas. Preferentemente, el solvente es hexano.

5 En una modalidad, en el esquema anterior, el compuesto de fórmula VIII se trata con un agente reductor adecuado para obtener un compuesto de fórmula II.

El agente reductor adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en paladio, paladio/C, hidróxido de paladio, níquel Raney, formiato de amonio, cloruro de estaño.

10

En una modalidad, el compuesto de fórmula VIII se convierte en compuesto de fórmula II mediante el uso de un catalizador de paladio sobre carbono. El contenido de paladio en el catalizador puede ser de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % p/p en carbono, preferentemente, de aproximadamente 10 % p/p en carbono. La presión para la hidrogenación puede variar desde aproximadamente 0,5 kg/cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente 20 kg/cm<sup>2</sup> mediante el uso de gas hidrógeno, preferentemente, de aproximadamente 4. kg/cm<sup>2</sup> g a aproximadamente 8 kg/cm<sup>2</sup>g, con mayor preferencia de aproximadamente 5. kg/cm<sup>2</sup>g a aproximadamente 6 kg/cm<sup>2</sup>g.

15

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. La reacción se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en metanol a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora para obtener un compuesto de fórmula II.

20

El compuesto de fórmula II se purifica en un solvente adecuado.

25

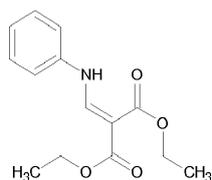
El solvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocarburos tales como hexano, tolueno, ciclohexano y xileno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o una mezcla de estas. Preferentemente, el solvente es hexano.

30 En una modalidad, el compuesto de fórmula II se mezcla con hexano para obtener una suspensión. La suspensión se agita y se mantiene durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora. Preferentemente, la suspensión se agita y se mantiene durante un período de aproximadamente 1 hora y se filtra.

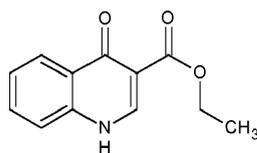
35 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, que comprende:

a) convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X

40



IX



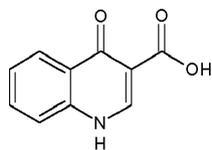
X

45

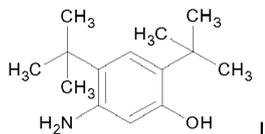
en presencia del reactivo de Eaton;

b) hidrolizar el compuesto de fórmula X para obtener el compuesto de fórmula XI;

50



XI

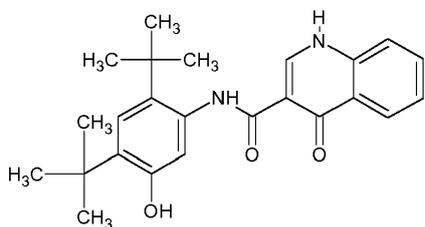


II

55

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula II para obtener ivacaftor, el compuesto de fórmula I.

60



I

65

## ES 2 730 474 T3

- En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el compuesto de fórmula IX se convierte en un compuesto de fórmula X en presencia del reactivo de Eaton.
- 5 En una modalidad, el reactivo de eaton se prepara mediante la mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfúrico.
- En una modalidad, el pentóxido de fósforo y el ácido metanosulfónico se mezclan a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C en atmósfera de nitrógeno.
- 10 En una modalidad, el compuesto de fórmula IX se convierte en compuesto de fórmula X en presencia o ausencia de un solvente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un solvente.
- La reacción tiene lugar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0-150 °C. Preferentemente, la reacción transcurre a una temperatura de aproximadamente 80-85 °C.
- 15 En una modalidad, el compuesto de fórmula X se purifica mediante el uso de solventes adecuados seleccionados del grupo que consiste en agua, hidrocarburos tales como hexano, tolueno y lo similar; alcoholes tales como metanol, etanol y lo similar, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y lo similar; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter y lo similar o mezclas de estos. Preferentemente, el solvente es una mezcla de agua y acetona.
- 20 En una modalidad, el compuesto de fórmula X se calienta en una mezcla de acetona y agua a una temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C. La mezcla se enfría después a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C y se aísla mediante métodos que se conocen en la técnica, tales como filtración, centrifugación y lo similar.
- 25 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior el compuesto de fórmula X se convierte en un compuesto de fórmula XI por hidrólisis.
- En una modalidad, la hidrólisis puede llevarse a cabo mediante el uso de una base adecuada seleccionada del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, terc-butóxido o un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y lo similar. Preferentemente, la hidrólisis se lleva a cabo mediante el uso de hidróxido de sodio.
- 30 En una modalidad, el compuesto de fórmula X se hidroliza a un compuesto de fórmula XI mediante el uso de hidróxido de sodio acuoso.
- 35 La hidrólisis tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. Preferentemente, la reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C.
- 40 El compuesto de fórmula XI que se obtiene de esta manera se purifica en un solvente adecuado seleccionado del grupo que consiste en éteres tales como dietil éter, diisopropil éter y lo similar; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y lo similar; alcoholes tales como etanol metanol, isopropanol y lo similar. Preferentemente, el solvente es metanol.
- 45 En una modalidad, el compuesto de fórmula XI se trata con metanol para obtener una suspensión. La suspensión se agita y se mantiene durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos. Preferentemente, la suspensión se mantiene durante un período de aproximadamente 60 minutos y se aísla mediante métodos que se conocen en la técnica, tales como filtración, centrifugación y lo similar. Preferentemente, el compuesto de fórmula XI se aísla por filtración.
- 50 En una modalidad, en la etapa c) del proceso anterior, el compuesto de fórmula XI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula II para obtener ivacaftor, el compuesto de fórmula I.
- 55 En una modalidad, el proceso comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula XI en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado de entre HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato), BOP(benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato), HBTU O-benzotriazol-N,N,N'-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato y PFP-TFA pentafluorofeniltrifluoroacetato. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de HATU.
- 60 En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un solvente adecuado y una base adecuada.
- Una base adecuada puede ser orgánica o inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y lo similar. Las
- 65

bases orgánicas pueden seleccionarse del grupo que consiste en trietilamina, trimetilamina, piridina, diisopropiletilamina, piridina y dimetilamino piridina. Preferentemente, la base es diisopropiletilamina.

5 Un solvente adecuado puede seleccionarse de, pero no se limita a hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol 1-propílico, 2-propanol, terc-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; amidas tales como formamida, N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, t-butilmetiléter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, metilciclohexano y tolueno; o mezclas de estos. Preferentemente, el solvente es N,N-dimetilformamida.

10 En una modalidad, el compuesto de fórmula XI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula II en presencia de diisopropiletilamina y HATU en N,N dimetilformamida.

15 La reacción tiene lugar durante un período de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 10 horas a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C. Preferentemente, la reacción transcurre durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C.

20 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, que comprende aislar el compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción de solventes adecuados seleccionados de agua, nitrilos, ésteres, alcoholes, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, acetatos, amidas, sulfóxidos, éteres. Preferentemente, el ivacaftor se aísla de una mezcla de nitrilo tal como acetonitrilo y agua. Con mayor preferencia, ivacaftor, el compuesto de fórmula I aislado de acetato de etilo.

25 Configuraciones instrumentales para XRPD: Las mediciones se realizaron en el difractor de rayos X Philips modelo XPERT-PRO (PANalytical) Detector: X'celerator [1] que usa una lámpara de Cu con el tipo y la longitud de onda de la radiación de rayos X: K- $\alpha_1$  1,54060 [Å], K- $\alpha_2$  1,5444 [Å] en las siguientes condiciones: Las mediciones se llevaron a cabo con una ranura de divergencia programable del módulo Pre FIX y una ranura antidispersión (Desviación de 0,00 °); ajustes del generador: 40 mA/45 kV, corriente de tubo 40 mAmp Tiempo por paso: 50 s, tamaño de paso: 0,0167, ancho de máximo 2,00 y ángulo de inicio (°) 2,0 y ángulo final: 50,0; tipo de barrido: continuo; medición realizada a 25 °C. El instrumento XRPD se calibra mediante el uso del estándar de silicio NIST SRM 6-40C y alúmina NIST SRM 1976.

30 Preparación de muestras: Tome una cantidad adecuada de la muestra para llenar el soporte de la muestra mediante el uso de la técnica de carga posterior. Después, cargue el soporte de la muestra entre la trayectoria de la óptica de rayos X y escanee mediante el uso de los parámetros descritos anteriormente. Integre los perfiles de difracción de rayos X en polvo obtenidos con el software X'Pert HighScore Plus.

35 Configuraciones instrumentales para DSC: El termograma de DSC se midió con un Calorímetro de barrido diferencial (DSC 822, Mettler Toledo) a una velocidad de barrido de 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura del intervalo de "25 °C a 350 °C". El módulo DSC se calibró con estándar de indio y zinc.

40 Método: Se tomó una bandeja de aluminio estándar de 40  $\mu$ l y se colocó en la microbalanza. Se taró y pesó aproximadamente unos 2,0-3,0 mg de muestra. La cubierta o tapa de la bandeja se perforó ligeramente y selló. La bandeja de muestras se colocó en la posición izquierda de la marca 'S' y la bandeja vacía se colocó en la posición derecha en la marca 'R' del sensor DSC. Se colocó la tapa del horno. Se seleccionó el método.

45 Configuraciones instrumentales para TGA: Nombre del instrumento: TGA Q 500; Método: Se tomaron 5-8 mg de muestra en una bandeja de platino y se calentó a 10 °C/minuto de 0 °C a 400 °C.

50 Configuraciones instrumentales para espectrofotometría infrarroja: Nombre del instrumento: Perkin Elmer; Modelo: Espectro 1; Método: Se tomaron 300-400 mg de KBr, previamente secados a 200 °C y enfriados se pusieron en un mortero y se molieron hasta obtener un polvo fino. Se adicionaron 1,0 mg-2,0 mg de muestra de prueba, se mezclaron bien y se molieron hasta obtener un polvo fino. Se tomó una pequeña cantidad de polvo y se hizo un sedimento semitransparente fino. El espectro IR del sedimento se registró a partir de 4.000  $\text{cm}^{-1}$  hasta 650  $\text{cm}^{-1}$  con el aire como referencia.

Ajustes instrumentales para GC (cromatografía de gases)

Parámetros cromatográficos:

60 Instrumento: Cromatógrafo de gases equipado con detector FID y espacio de cabeza; columna: DB-1, 60 mx 0,32 mm, 5,0  $\mu$ m, temperatura de la columna: 40 °C a 240 °C a 20 °C/minuto; inyector/detector: 200 °C/270 °C, gas vehículo: nitrógeno; velocidad lineal: 20cm/s, rampa de presión: 10,9psi a 18psi @ 7psi/minuto, relación de división: (5:1), diluyente: alcohol bencílico (grado HPLC y GC)

65

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que un experto en la técnica practique la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben leerse como limitantes del alcance de la invención

## EJEMPLOS

5

Ejemplo 2: Solvato de ivacaftor n-butanol cristalino

10

Ivacaftor (4 g) y n-butanol (60 ml) se calentaron a 80-85 °C para obtener una solución transparente. La solución se agitó a 80-85 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 30-35 °C y se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se secó a 50-55 °C durante 2 horas para obtener 3,2 g. Máximos endotérmicos de DSC a aproximadamente 315,25, 184,91, 156,06, 150,74 y 103,25 ± 1 °C y máximo exotérmico a 231,68 ± 1 °C, contenido de butanol por GC (cromatografía de gases): 137.926 ppm.

XRD del solvato de butanol

15

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
2.5	35.21	0.46	16.1	5.5	3.88	25.59	3.48	5.93
4.98	17.71	69.01	16.63	5.33	1.84	27.33	3.26	9.15
5.91	14.94	100	16.93	5.23	1.25	28.01	3.18	5.39
6.37	13.87	16.87	17.67	5.018	2.85	28.8	3.09	10.52
8.1	10.9	3.11	18.63	4.761	7.46	29.78	2.99	3.71
8.43	10.48	1.16	19.14	4.63	13.39	30.75	2.9	2.36
9.89	8.93	9.34	19.45	4.56	21.18	32.63	2.74	0.96
10.53	8.39	5.23	19.79	4.485	18.68	35.16	2.55	2.43
11.81	7.49	13.8	20.19	4.39	14.69	36.55	2.45	2
12.3	7.19	7.13	21.53	4.12	20.13	37.52	2.39	0.56
12.75	6.93	24.07	22.13	4.01	4.4	39.13	2.3	1.41
13.14	6.73	9.29	22.59	3.93	2.52	39.96	2.25	1.93
14	6.32	6.67	23.57	3.77	17.07	44.18	2.05	0.74
14.48	6.11	20.98	24.35	3.65	6.29	46.84	1.93	0.92
14.83	5.97	26.81	24.74	3.59	9.7	48.43	1.87	0.59

40

Ejemplo 3 Solvato de ivacaftor.metanol cristalino

45

Una mezcla de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (10,0 g), HATU (24,12 g), diisopropil etil amina (20,56 ml) y DMF (60,0 ml) se agitó durante 30 minutos. Se adicionó 5-amino-2-4-di-terc-butil-fenol (12,8 g) a la masa de reacción y se agitó durante un período de aproximadamente 15,0 h. Se adicionó agua a la masa de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio al 10 % seguido de salmuera. La capa orgánica se destiló al vacío. Se adicionaron 100 ml de metanol al residuo obtenido y se calentó a 60-65 °C durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó a 50-55 °C durante 12 horas para obtener 15,1 g del compuesto del título, el termograma (DSC) tenía máximos endotérmicos a aproximadamente 320,88, 192,13 ± 1 °C y un máximo exotérmico a 245,63 ± 1 °C. Contenido de agua C (por K.F): 0,34 %, pureza por HPLC: 99,86 %

50

Tabla de XRD del solvato de ivacaftor.metanol

55

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
7.28	12.14	78.87	20.92	4.24	84.91	32.34	2.76	4.31
9.31	9.49	5.2	21.76	4.08	13.83	33.97	2.63	2.96
9.82	9	1.59	22.15	4.01	6.02	34.49	2.6	1.77
10.25	8.62	19.86	22.44	3.96	10.58	35.38	2.53	2.49
10.83	8.16	45.01	22.98	3.86	16.54	36.11	2.48	4.22

60

65

	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
5	11.18	7.91	7.2	23.52	3.78	24.75	36.73	2.44	2.9
	13.06	6.77	64.44	24.56	3.62	1.81	37.13	2.42	1.31
	13.23	6.69	29.61	25.38	3.506	17.11	39.65	2.27	2.19
10	13.84	6.39	63.67	25.5	3.49	28.43	40.34	2.23	4.43
	14.03	6.31	100	26.18	3.4	10.22	41.45	2.17	1.08
	14.48	6.11	2.83	26.4	3.37	14.66	41.89	2.15	1.69
15	15.32	5.78	4.36	26.5	3.36	13.66	42.81	2.11	5.17
	15.85	5.59	28.4	27.02	3.29	17.86	43.66	2.07	3.84
	16.02	5.53	9.09	27.54	3.23	4.85	44.29	2.04	1.53
20	16.91	5.24	10.75	28.16	3.16	47.25	45.02	2.01	0.72
	18	4.92	21.05	28.49	3.13	11.07	45.74	1.98	0.86
	18.78	4.72	6.96	29.09	3.06	9.97	46.79	1.94	0.76
25	19.59	4.52	26.31	29.7	3	8.59	47.62	1.9	1.48
	19.78	4.48	75.38	30.38	2.94	3.32	48.6	1.873	1.11
	20.27	4.37	26.9	30.76	2.9	2.73			
30	20.47	4.33	63.94	31.55	2.83	4.25			

## Ejemplo 5 Forma I de ivacaftor sustancialmente amorfa

Se calentaron el solvato de ivacaftor metanol (3,0 g) y n-butanol ac. al 30 % (45 ml) a 80-85 °C para obtener una solución transparente. La solución se agitó durante 30 minutos a 80-85 °C y después se enfrió gradualmente hasta 25-30 °C y se agitó durante 60 minutos a 25-30 °C. El producto se filtró, se lavó con n-butanol. El producto se secó en un secador de aire a 65-70 °C para obtener 2,5 g del compuesto del título. Máximo exotérmico de DSC: 222,99 ± 1 °C y un máximo endotérmico: 317,98 ± 1 °C; contenido de agua (por K.F): 4,33 %

Tabla de XRD de la forma amorfa I

	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
40	5.41	16.32	100.00
	7.47	11.81	21.44
45	14.12	6.27	22.64
	18.92	4.68	38.25
50	21.58	4.11	26.86

## Ejemplo 6 Forma II de ivacaftor sustancialmente amorfa

Se calentaron el solvato de ivacaftor metanol (3,0 g) y n-butanol ac. al 10 % (30 ml) a 80-85 °C para obtener una solución transparente. La solución se agitó durante 30 minutos a 80-85 °C y después se enfrió gradualmente hasta 25-30 °C y se agitó durante 60 minutos a 25-30 °C. El producto se filtró, se lavó con n-butanol. El producto se secó en un secador de aire a 65-70 °C para obtener 2,5 g del compuesto del título. Máximo exotérmico de DSC: 223,13 ± 1 °C y máximo endotérmico: 191,5 y 315,6 ± 1 °C; contenido de agua (por KF): 1,64 Tabla de XRD de la forma amorfa II que comparte los dos máximos requeridos para caracterizar la Forma II.

	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
60	5.31	16.61	100.00
	6.92	12.75	19.49

65

## Ejemplo 11. Solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino

El solvato de ivacaftor n-butanol cristalino del ejemplo 2 se sometió a secado bajo vacío durante un período de aproximadamente 60 horas. Contenido de butanol: 111.475 ppm

5

XRD

10

15

20

25

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
3.4	26.4	9.67	13.7	6.4	6.11	21.9	4	7
5.8	15.2	100	14.1	6.2	9.33	23.3	3.8	23.92
6.6	13.2	46.16	14.2	6.2	6.71	25.3	3.5	0.67
6.8	12.8	51.57	16.3	5.4	0.31	26.9	3.3	2.05
9.9	8.9	2.13	17.4	5	0.77	28.1	3.1	4.11
10.3	8.5	1.74	19	4.6	2.7	29.3	3	1.19
11.6	7.6	6.73	19.3	4.5	2.28	30.4	2.9	2.47
12.6	6.9	2.52	20	4.4	5.86	36.3	2.4	1.91
12.9	6.8	2.33	21.3	4.1	5.17	38.2	2.3	0.76

## Ejemplo 12 Proceso para la preparación de ivacaftor amorfo.

En un matraz limpio, se cargaron 35,0 g de solvato de ivacaftor metanol y 350 ml de n-butanol. La masa de reacción se calentó a 80-85 °C para obtener una solución clara. La masa de reacción se agitó a 80-85 °C durante 30 min y después se enfrió gradualmente hasta de 25 °C a aproximadamente 30 °C. La masa de reacción se agitó de 25 °C a aproximadamente 30 °C durante de 60 a 120 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con n-butanol. El solvato de ivacaftor.n-butanol se secó durante 60 horas para obtener 27,5 g de solvato de butanol semiseco. Pureza cromatográfica por HPLC - 99,97, contenido de butanol: 95,340 ppm por GC.

30

35

El solvato de butanol semiseco se disolvió en 308 ml de metil etil cetona y 18,48 ml de agua y se secó por pulverización mediante el uso de las siguientes condiciones para obtener el ivacaftor amorfo. Temperatura de entrada: 85-95 °C, temperatura de salida: 65-75 °C, velocidad de alimentación 30,0 ml/min

40

El solvato de ivacaftor.n-butanol se secó en un secador de bandeja a 70-75 °C durante 20-24 horas para obtener el ivacaftor como una forma amorfa. Rendimiento 18,2 g. Pureza cromatográfica por HPLC 99,98 %.

## Ejemplo 16 Preparación de carbonato de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenilmetilo

En un matraz de fondo redondo limpio, cargar 4-di-terc-butilfenol (10 g), trietilamina (9,8 g) y 4-dimetil amino piridina (0,3 g) en 50,0 ml de diclorometano. A esto adicionar el cloroformiato de metilo (6,40 g) en la masa de reacción a 0-5 °C. La masa de reacción se mantuvo durante 2,0 h. La masa de reacción se lavó con agua y solución diluida de ácido clorhídrico, seguido de secado de la capa orgánica con sulfato de sodio. A la capa orgánica se le cargó ácido sulfúrico (20,80 g) y ácido nítrico (8,0 g) a 0-5 °C. La masa de reacción se mantuvo durante 90 minutos y se inactivó en agua. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 10 % y se concentró para obtener un residuo. Este se cristalizó con 60,0 ml de metanol para obtener 4,0 g del producto del título. Pureza cromatográfica por HPLC 97,41 %

45

50

## Ejemplo 17 Preparación de 5-amino-2-4-di-terc-butil-fenol

En un matraz de fondo redondo limpio, cargar 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenilmetilcarbonato (10,0 g) e hidróxido de potasio (2,71 g) en 60,0 ml de metanol. La masa de reacción se agitó durante 2-3 horas y se concentró. Al residuo se le adicionaron agua y acetato de etilo y el pH se ajustó de 1,0 a 3,0 con HCl. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 10 % y después con acetato de etilo concentrado para obtener un sólido. El sólido se disolvió en 50,0 ml de metanol y se cargó 10 % de carbono paladio (0,37 g) en un hidrogenador. A esto se aplicó una presión de hidrógeno de 5,0 a 6,0 kg y se mantuvo durante 2,0 horas a 25-30 °C. La masa de reacción se filtró y se adicionaron 50,0 ml de agua y se mantuvo durante 2,0 horas a 25-30 °C. La masa de reacción se filtró y se purificó con 40,0 ml de n-hexano para obtener 6,0 g del producto del título. Pureza cromatográfica por HPLC 99,98 %.

55

60

## Ejemplo 18 Preparación de dietil (anilinetileno) malonato

En un matraz de fondo redondo limpio, cargar anilina (10 g) y dietil (etoximetileno) malonato (2,40 g). La masa de reacción se calentó a 50-55 °C durante 3,0 horas y se enfrió hasta 25-30 °C. A esto se adicionaron 80,0 ml de agua. Nuevamente

65

enfriar hasta 15-20 °C y agitar durante 2,0 h. Filtrar el producto y lavar con agua hasta obtener un compuesto del título de 25,0 g. Pureza por HPLC - 98,78 %.

Ejemplo 19 Preparación de etil 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato

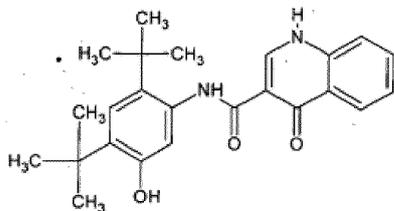
- 5 En un matraz de fondo redondo limpio, cargar malonato de dietil (anilinetileno) (10,0 g) y reactivo de eaton (40,0 ml). La masa de reacción se calentó a 80-85 °C durante 10,0 horas y se enfrió hasta 25-30 °C. La solución de carbonato de sodio se adicionó a 25-30 °C y el producto se filtró y se lavó con agua y se filtró. La torta húmeda se disolvió en acetona (80,0 ml) y agua mediante el calentamiento hasta 45-50 °C (10,0 ml) para obtener una suspensión. La solución se mantuvo durante 1,0 h, se enfrió a 25-30 °C y se filtró. El producto se secó a 50-55 °C durante 24,0 h para obtener 5,0 g del compuesto del título. Pureza por HPLC - 99,32 %

Ejemplo 20 Preparación de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

- 15 En un matraz de fondo redondo limpio, se cargó etil 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato (10,0 g) en una solución de hidróxido de sodio (3,7 g) en 13,0 ml de agua. La masa de reacción se calentó durante 3,0 horas a 80-85 °C y después se enfrió hasta 25-30 °C. A esto se le adicionaron 0,10 g de carbón activado y se filtró. El pH se ajustó con HCL y el producto se filtró y se lavó con agua. La torta húmeda se suspendió en metanol a 25-30 °C y se filtró. El producto se secó al vacío a 50,0 °C para obtener 7,50 g del producto del título. Pureza por HPLC - 99,75 %

REIVINDICACIONES

- Un solvato de ivacaftor seleccionado de entre el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 3,4 y  $14,2 \pm 0,2$  grados 2 theta o el solvato de ivacaftor.metanol cristalino caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos a aproximadamente 7,28, 13,84, 14,03, 19,78, 20,27 y  $20,92 \pm 0,2$  grados 2 theta.
- Un proceso para la preparación de ivacaftor, un compuesto de fórmula I,

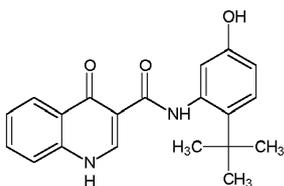


I

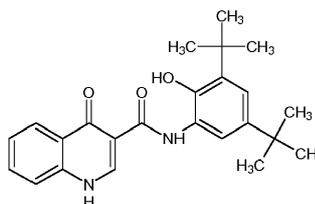
en forma amorfa, el proceso comprende:

- disolver el solvato de ivacaftor.metanol cristalino en n-butanol para formar una solución;
- eliminar el solvente de la solución mediante un proceso que comprende:
  - filtrar el solvente para obtener solvato de ivacaftor.n-butanol; y
  - secar el solvato de ivacaftor.n-butanol a  $70-75$  °C durante 20-24 horas para obtener ivacaftor amorfo.

- El proceso de la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula XII o XIII es menos que 0,1 % p/p de ivacaftor amorfo, según se mide por cromatografía líquida de alto rendimiento.

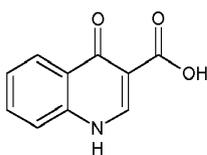


XII

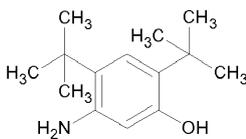


XIII

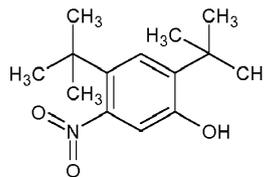
- El proceso de la reivindicación 2, en donde el ivacaftor, el compuesto de fórmula I, en forma amorfa está libre de las impurezas genotóxicas enumeradas, compuestos de fórmula XI, II, VIII, XIV, VII, XV y XVI.



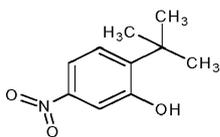
XI



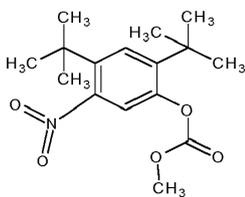
II



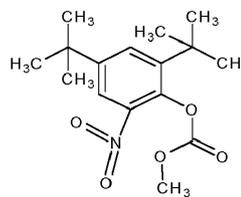
VIII



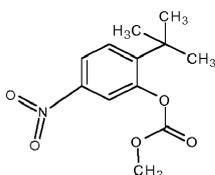
XIV



VII



XV



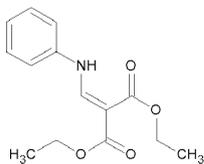
XVI

5. El proceso de la reivindicación 2, en donde el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino se prepara mediante un proceso que comprende;
- convertir el ivacaftor, el compuesto de fórmula I en solvato de ivacaftor.metanol cristalino; y
  - convertir el solvato de ivacaftor.metanol cristalino en solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.

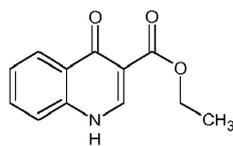
5

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el ivacaftor, el compuesto de fórmula I, se prepara mediante un proceso que comprende:
- convertir el compuesto de fórmula IX en un compuesto de fórmula X

10



IX



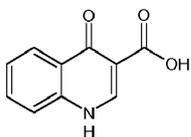
X

15

en presencia del reactivo de Eaton;

- hidrolizar el compuesto de fórmula X para obtener el compuesto de fórmula XI; y

20

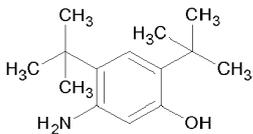


XI

25

- hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula II para obtener ivacaftor, el compuesto de fórmula I.

30



II

35

7. Un proceso para la preparación de solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino que comprende:

- tratar el ivacaftor o un solvato de este con n-butanol
- opcionalmente, calentar la mezcla anterior de la etapa 'a';
- enfriar la mezcla anterior de la etapa 'b'; y
- aislar el solvato de ivacaftor.n-butanol cristalino.

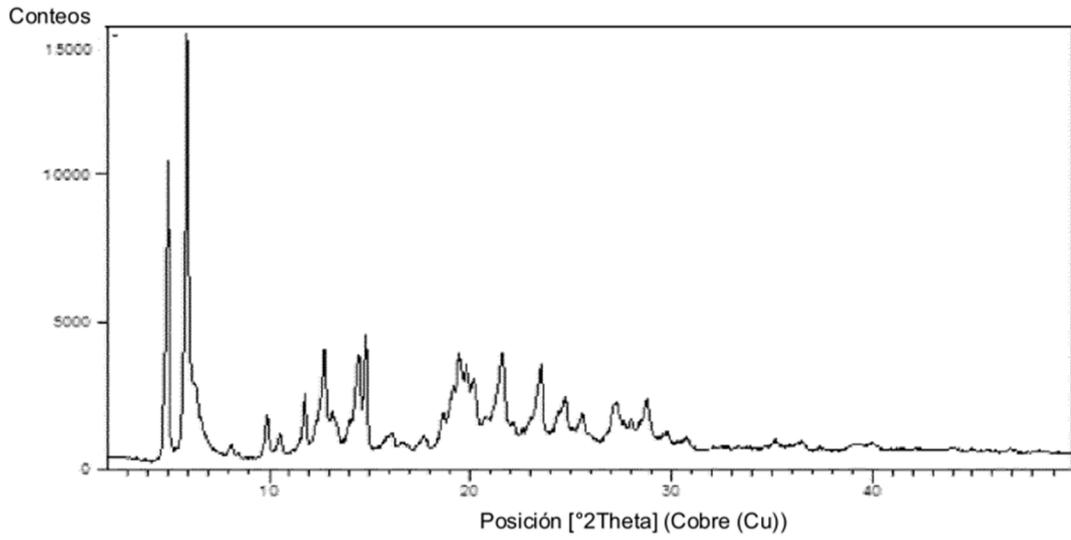
40

8. El proceso según la reivindicación 2 en donde el solvato de ivacaftor.metanol cristalino se prepara mediante un proceso que comprende:

- tratar el ivacaftor con metanol para obtener una mezcla;
- opcionalmente, calentar la mezcla anterior de la etapa 'a';
- enfriar la mezcla anterior de la etapa 'b'; y
- aislar el solvato de ivacaftor.metanol cristalino.

45

Fig 4/36



Glenmark Generics Limited

Fig 5/36

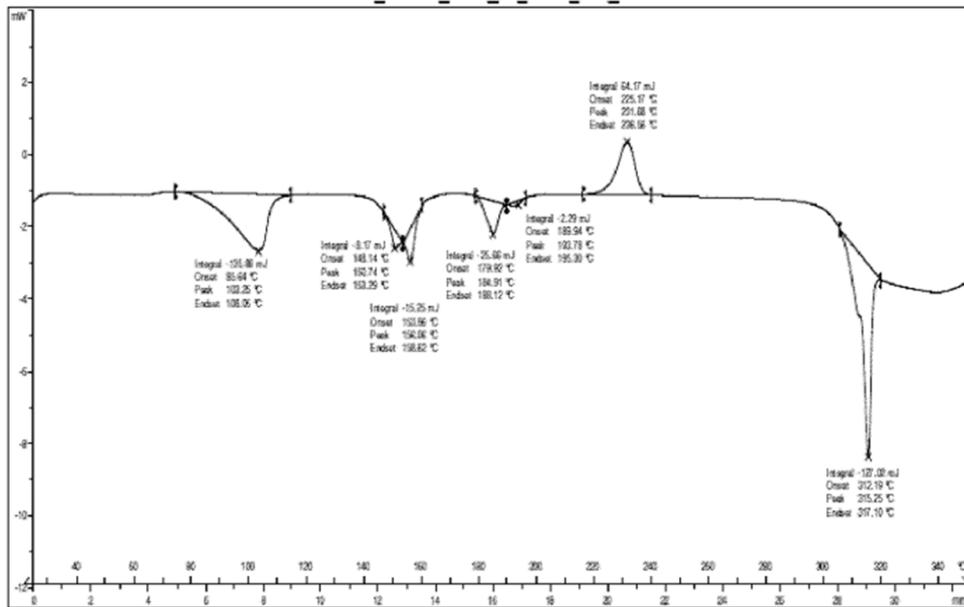
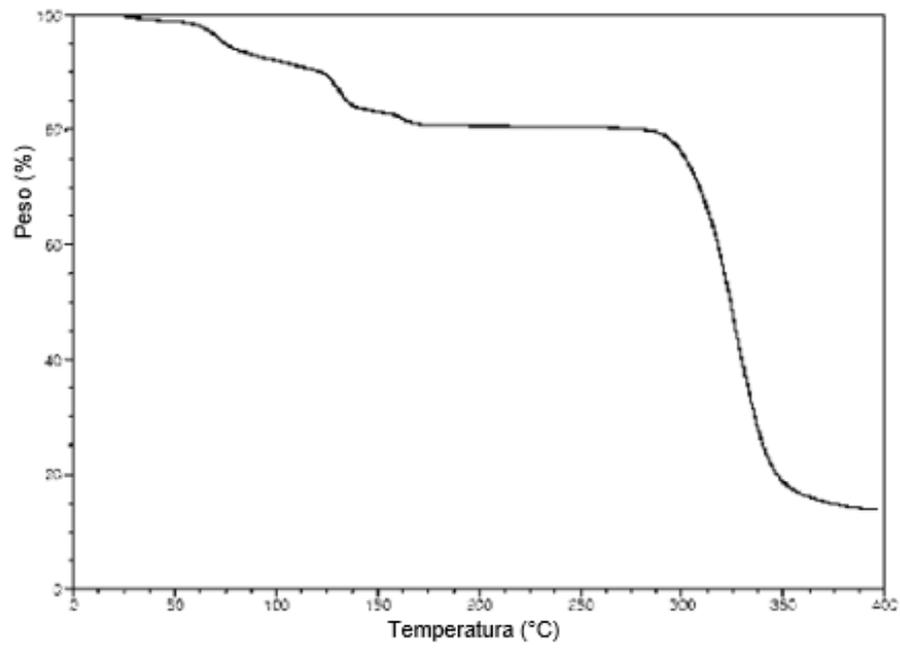
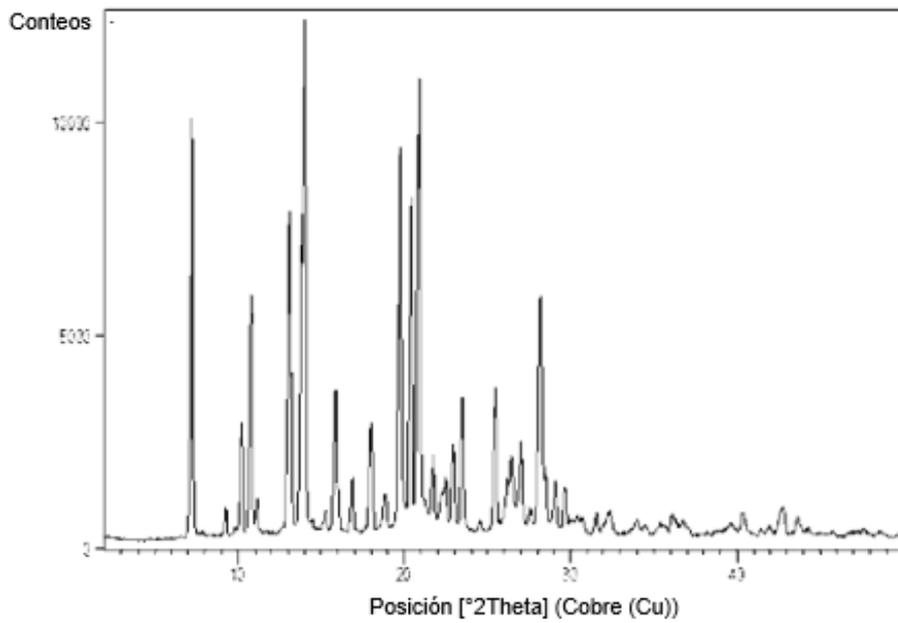


Fig 6/36



Glenmark Generies Limited

Fig 7/36





Glenmark Generics Limited

Fig 13/36

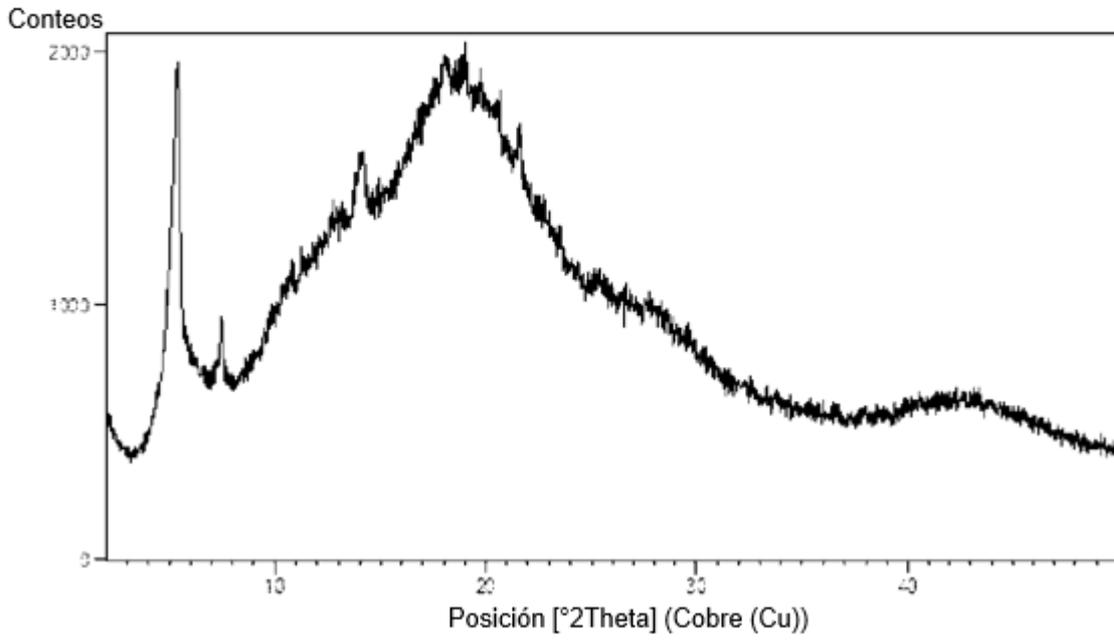
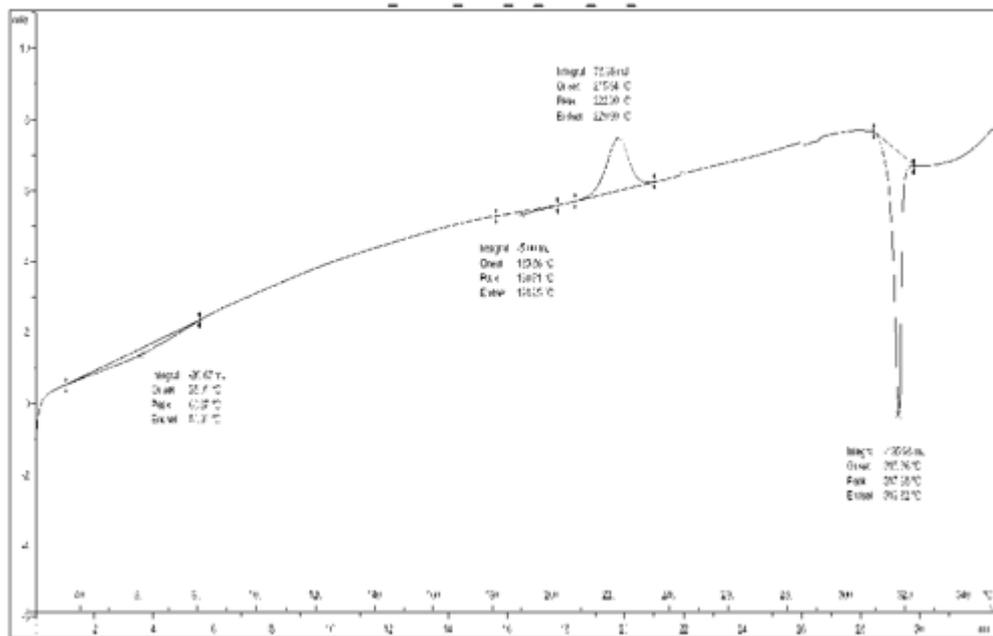


Fig 14/36



Glenmark Generics Limited

Fig 15/36

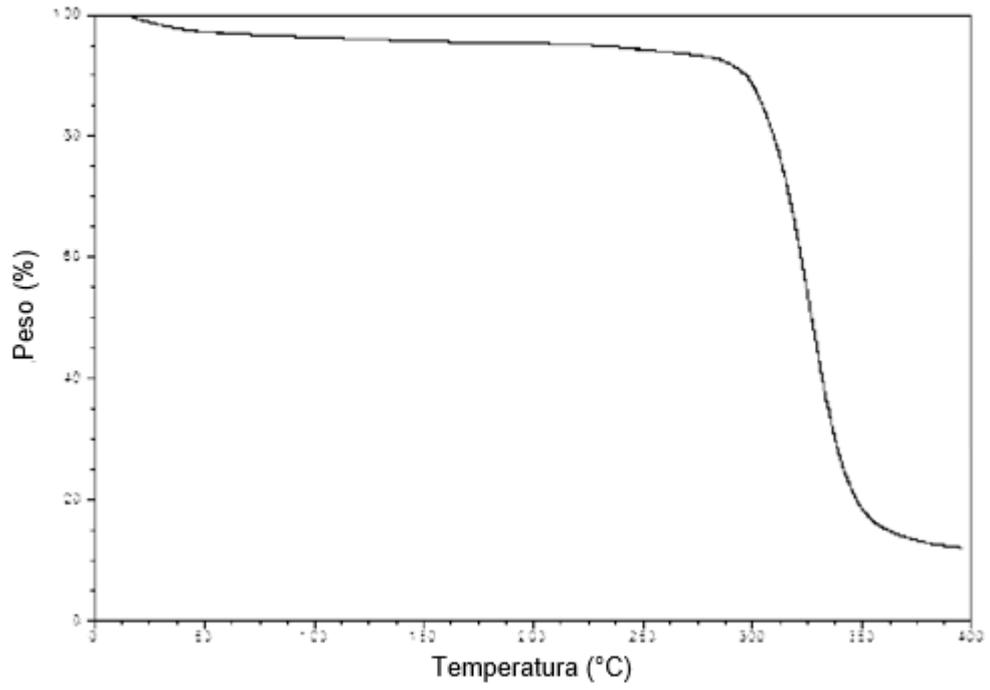
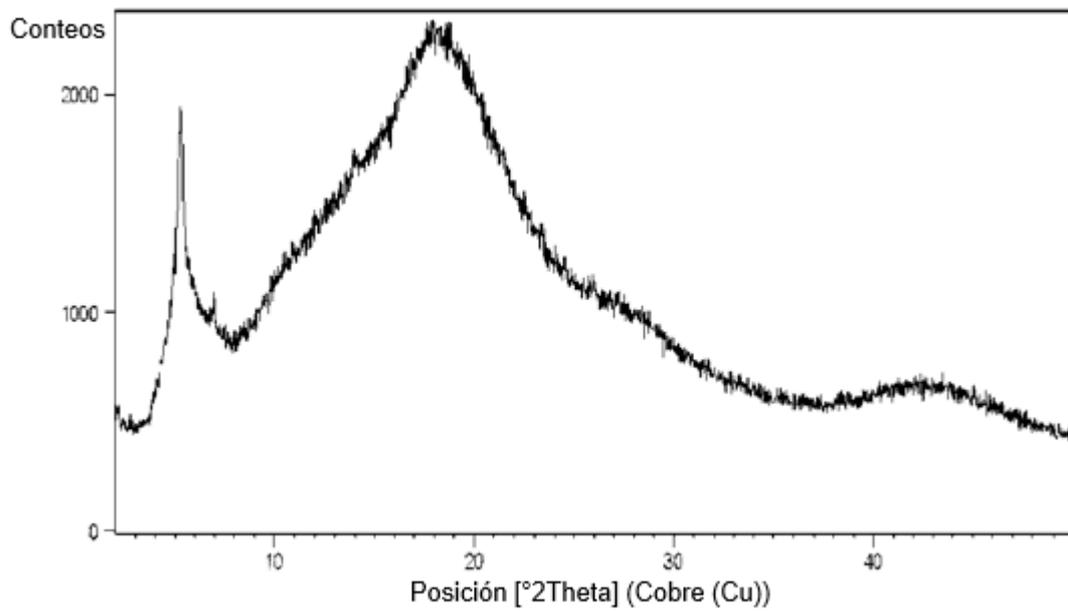


Fig 16/36



Glenmark Generics Limited

Fig 17/36

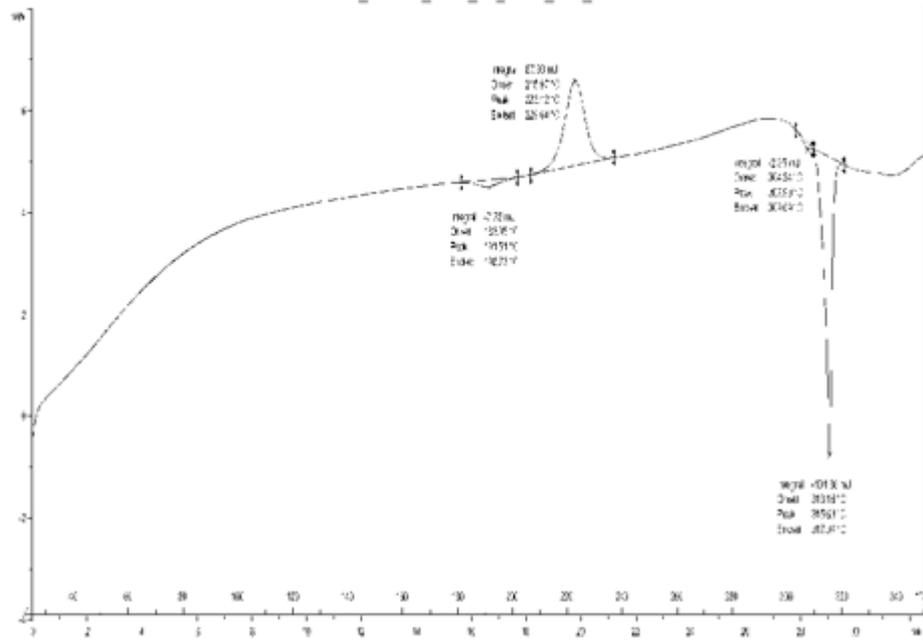


Fig 18/36

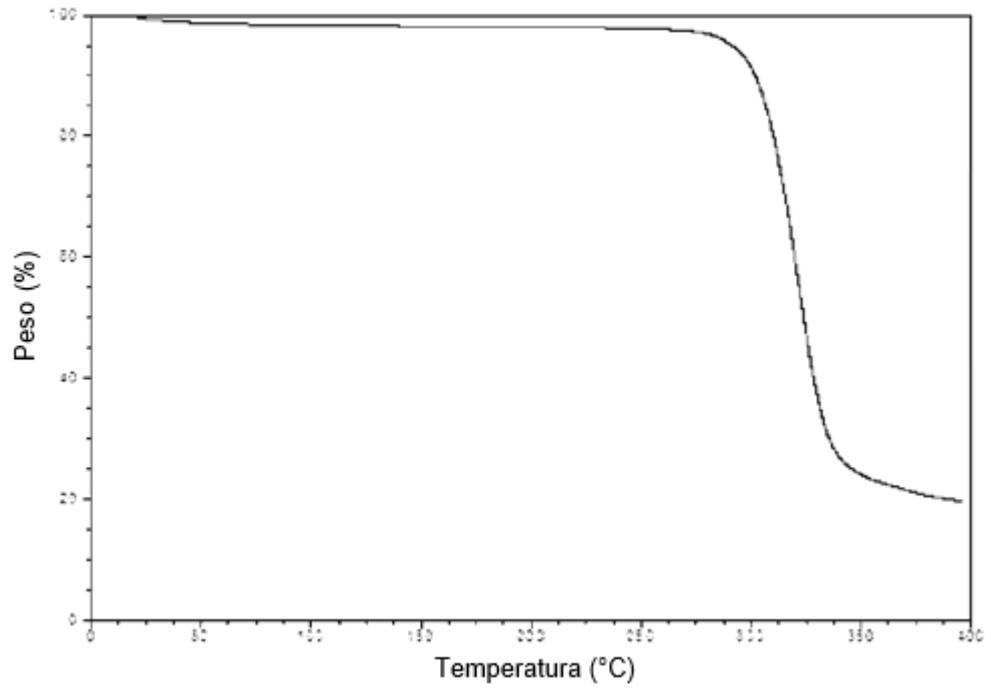


Fig 24/36

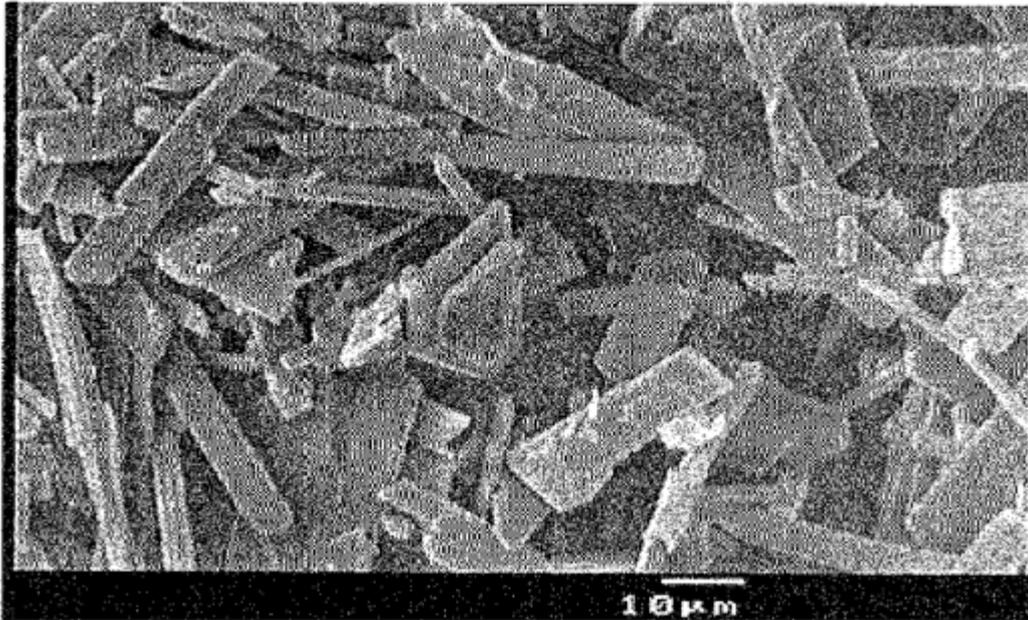


Fig 25/36

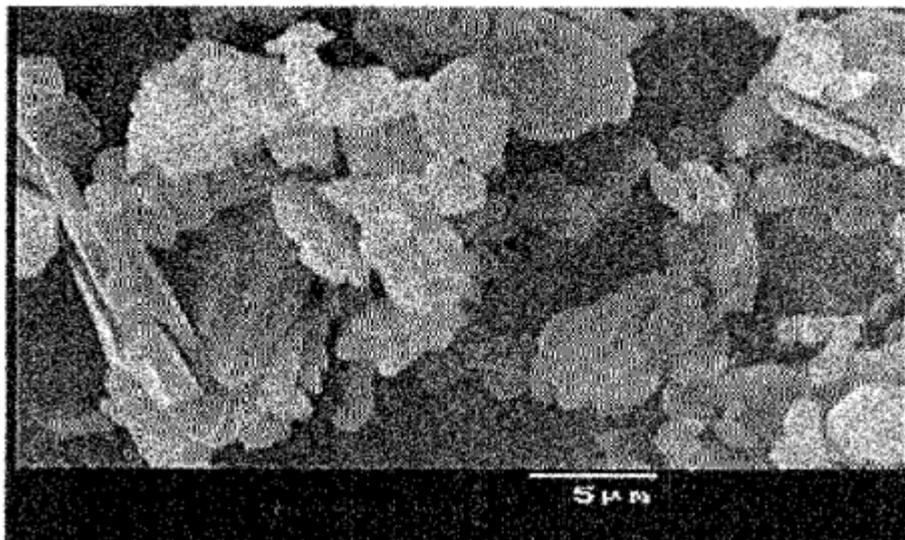


Fig 26/36

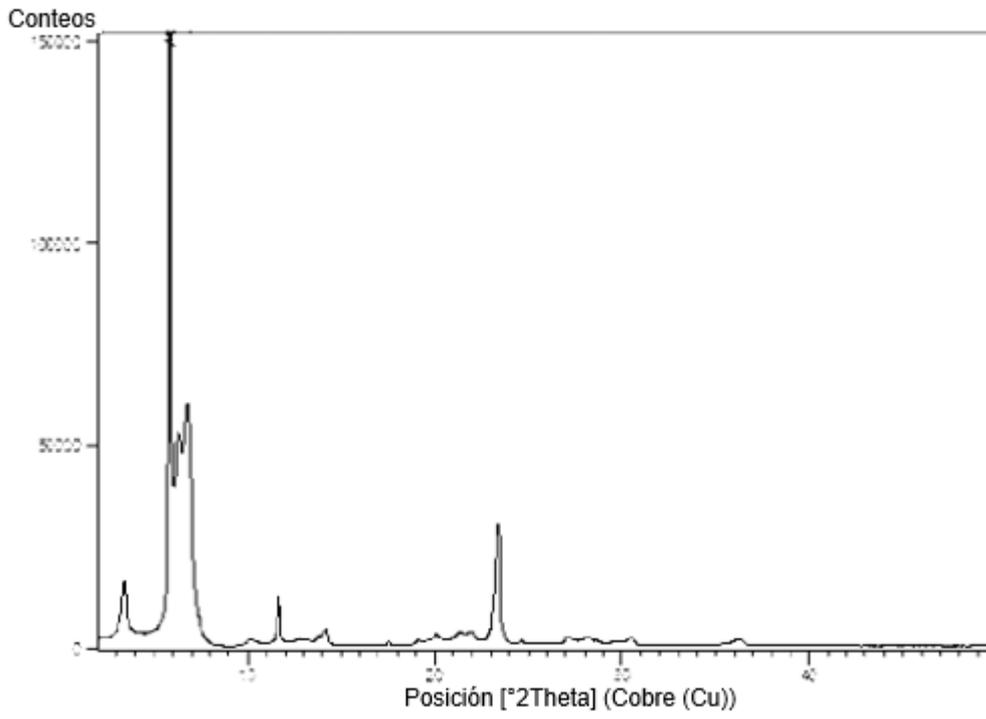


Fig 27/36

