

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 773**

51 Int. Cl.:

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61K 31/443** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2015 PCT/US2015/030764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2015 E 15727144 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3142748**

54 Título: **Uso de inhibidores pde4 y combinaciones de los mismos para el tratamiento de la fibrosis quística**

30 Prioridad:  
**15.05.2014 US 201461993467 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2020**

73 Titular/es:  
**AMGEN (EUROPE) GMBH (100.0%)  
Suurstoffi 22  
6343 Risch-Rotkreuz, CH**

72 Inventor/es:  
**SCHAFFER, PETER y  
KORISH, SHIMON**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 751 773 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

Uso de inhibidores pde4 y combinaciones de los mismos para el tratamiento de la fibrosis quística

## 5 1. Campo

En esta invención se proporcionan inhibidores de PDE4 de fórmulas (I) y (II) en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es ivacaftor, y/o un corrector CFTR, que es lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

10

## 2. Antecedentes

La fibrosis quística es un trastorno hereditario potencialmente mortal que causa daño pulmonar grave y deficiencias nutricionales. La fibrosis quística ("FQ", "CF" por sus siglas en inglés) es causada por defectos en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) de la fibrosis quística, que resulta de mutaciones en el gen CFTR. Los canales de proteínas CFTR regulan el ion cloruro y el flujo de agua dentro y fuera de una célula. El transporte de iones de sal y agua mantiene los pulmones y otros órganos hidratados. En personas con ciertas mutaciones del gen CFTR, los canales de proteína CFTR no funcionan correctamente, lo que resulta en un desequilibrio de sal y agua. Esto conduce a la acumulación de moco anormalmente espeso y pegajoso en los pulmones y otros órganos, que a menudo se infectan.

CFTR se activa mediante la elevación de AMPc y la activación de PKA, mediante la inhibición de PDE3 o PDE4. Por lo tanto, un agente elevador de AMPc, como un inhibidor de PDE4, sería útil en el tratamiento de la FQ mediante la activación de la CFTR. El roflumilast es un ejemplo de un inhibidor de PDE4 que ha mostrado efectos activadores sobre CFTR. Véase Liu, S. y col., J. Pharmacol Exp Ther., 2005, 314 (2): 846-54.

Ivacaftor (KALYDECO™ o VX-770) es un potenciador CFTR indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes que tienen una mutación ID G55 en el gen CFTR. Véase [www.kalydeco.com](http://www.kalydeco.com); documento WO 2011/050325 A1. Un porcentaje muy pequeño de la población de pacientes con FQ tiene la mutación G551D, aproximadamente 4 % o ~1200 pacientes en los Estados Unidos. Otra mutación en el gen de la FQ que se produce en aproximadamente el 3 % de los pacientes con FQ en los Estados Unidos es la mutación R117H. Ivacaftor no está aprobado para pacientes con FQ que tienen mutaciones más comunes en el gen CFTR, como la mutación delF508. La mutación delF508 perjudica el plegamiento, la estabilidad y la activación de la proteína CFTR. Los compuestos correctores CFTR, como lumacaftor (VX-809) o Corr-4a, pueden aliviar parcialmente el defecto de plegamiento. Aun así, existe una necesidad insatisfecha de encontrar un tratamiento efectivo para la FQ, incluso en pacientes con mutaciones CFTR distintas a la mutación G551D.

Por ejemplo, Blanchard, E. y col. The FASEB Journal, vol. 28, n.º 2 (2013), páginas 791-801, informa el uso combinado de Rolipram, que es un inhibidor de PDE4, junto con un corrector CFTR (VRT532 y VRT640) o un potenciador CFTR (VRT532 o VX809) en el tratamiento de la fibrosis quística. El documento EP 2687213 A1 se refiere a formas sólidas de inhibidores de PDE4, (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. El documento WO 2012/096859 se refiere a formas de dosificación oral de liberación controlada de ácido ciclopropanocarboxílico 2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)]-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il)-amida, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. El documento US 2011/0288122 se refiere a N-[2,4-bis(1,1-dimetiletíl)-5-hidroxfenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR. Van Goor, F. y col. Actas de la Academia Nacional de Ciencias (PNAS), vol. 108, n.º 46 (2011), páginas 18843-18848, informa sobre el uso de un corrector CFTR (VX809) para corregir el defecto de procesamiento de la proteína F508del-CFTR. Boyle, M. P. y col. Neumología pediátrica, 25ª Conferencia Anual de Fibrosis Quística en América del Norte (2011), vol. 46, n.º S34, página 287, se relaciona con el uso de un corrector CFTR en combinación con un potenciador CFTR para tratar la fibrosis quística.

## 3. Resumen

En esta invención se proporcionan inhibidores de PDE4 de fórmulas (I) y (II), o una sal, hidrato, solvato, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y/o un corrector CFTR, donde, el potenciador CFTR es ivacaftor, y el corrector CFTR es lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de fibrosis quística.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE4 es *N* - (2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, o un enantiómero de la misma, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el inhibidor de PDE4 es (S)- *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización, el inhibidor de PDE4 es (R) - *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato

farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otras realizaciones, el inhibidor de PDE4 es (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o una cantidad efectiva de lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de fibrosis quística.

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o una cantidad efectiva de lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

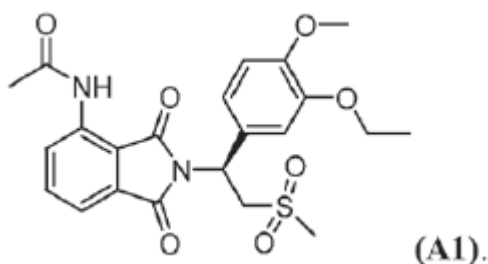
#### 4. Descripción detallada

##### 4.1. Terapias de combinación que comprenden inhibidores de PDE4 para el tratamiento de la fibrosis quística

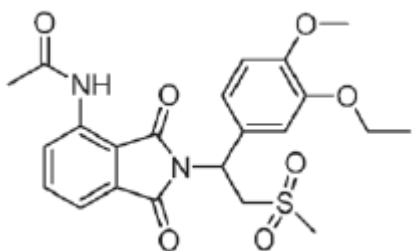
En esta invención se proporciona un inhibidor PDE4 de fórmulas (I) y (II), o una sal, hidrato, solvato, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y/o un corrector CFTR para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística. Un inhibidor de PDE4, o una sal, hidrato, solvato, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en esta invención, en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y/o un corrector de CFTR puede usarse como medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. Específicamente, el potenciador CFTR es ivacaftor. Específicamente, el corrector CFTR es lumacaftor.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE4 es N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, un enantiómero de la misma, o mezclas de enantiómeros de la misma. El "compuesto A" como se usa en esta invención se refiere a N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida.

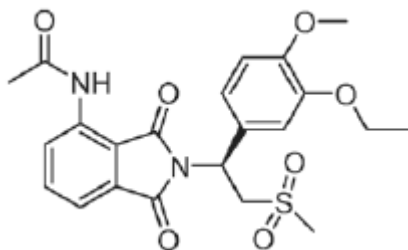
En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE4 es (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, que es el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl]etil-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, también conocida como Apremilast, o un profármaco, metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma. El "compuesto A1" como se usa en esta invención se refiere a (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il) acetamida. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl]etil-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona es (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il) acetamida, que tiene la siguiente estructura:



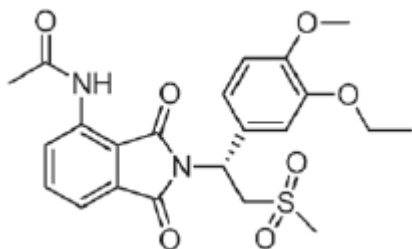
En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE4 es (R) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, que es el enantiómero (-) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil) -2-metilsulfonyl]etil-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona. El "compuesto A2" como se usa en esta invención se refiere a (R) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida. Como se describe en esta invención, los compuestos A, A1 y A2 también se refieren al compuesto de fórmula (I):



o al compuesto de fórmula (III):



o al compuesto de fórmula (IV):



respectivamente.

- 5 Los compuestos A, A1 y A2 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de los EE.UU.n.º 6.962.940, titulada "(+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona: Procedimientos de uso y composiciones de la misma" ("(+)-2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisindoline-1,3-dione):o la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2010/0168475. En general, la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona racémica se puede preparar fácilmente  
10 utilizando los procedimientos descritos en la patente de los EE.UU. n.º 6.020.358. Los enantiómeros (+) y (-) correspondientes pueden aislarse del compuesto racémico mediante técnicas conocidas en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, la formación de sales quirales y el uso de cromatografía líquida quiral o de alto rendimiento "HPLC" y la formación y cristalización de sales quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., y col., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col., Tetrahedron  
15 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

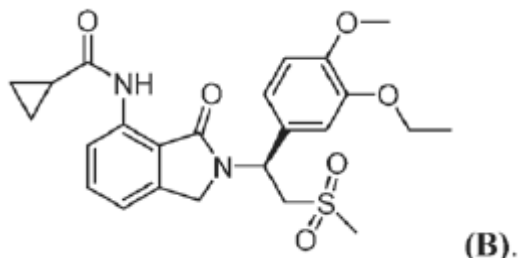
- En un procedimiento específico, el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona se sintetiza a partir de anhídrido 3-acetamidofáltico y unasal quiral de aminoácidos  
20 de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina. Las sales de aminoácidos quirales de (S)-2-(3etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil) et-2-ilamina incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con los isómeros L de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, ornitina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminopropiónico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, ácido  
25 cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina y N-acetil-L-leucina. Una sal de aminoácido quiral específica es la sal de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina N-acetil-L-leucina, que se resuelve a partir de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina y N-acetil-L-leucina en metanol.

- En algunas realizaciones, el compuesto A, A1, A2 o B actúan como un inhibidor de PDE4, o una sal, hidrato, solvato,  
30 clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en esta invención, en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) (que es ivacaftor) y/o un corrector CFTR que es lumacaftor puede usarse en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

- En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE4 es el compuesto B, que se refiere al ácido ciclopropanocarboxílico  
35 enantioméricamente puro {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il}-amida, en combinación con un segundo agente activo, que es un potenciador CFTR y/o un corrector CFTR como se define en esta invención. Como se menciona en esta invención, el compuesto B también se nombra como el

compuesto de fórmula (II).

Sin estar limitado por la teoría, se cree que el compuesto B es (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida, que tiene la siguiente estructura:



5

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

10

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

15 En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

20

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

25

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

30

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (R) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

35 En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (R) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (R) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

40

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y/o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

45

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor o lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

50

En una realización, se proporciona en esta invención una cantidad efectiva de (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de ivacaftor y lumacaftor para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística.

55 En algunas realizaciones, el paciente con FQ (fibrosis quística) a tratar muestra la mutación G551D en el gen CFTR.

En algunas realizaciones, el paciente con FQ a tratar muestra la mutación delF508 en el gen CFTR. En algunas realizaciones, el paciente con FQ a tratar muestra la mutación R117H en el gen CFTR.

En algunas realizaciones, uno o más de los agentes activos se administran por vía oral.

5

En algunas realizaciones, uno o más de los agentes activos se administran por vía oral en forma de comprimido o cápsula.

En algunas realizaciones, ivacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 150 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, ivacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 250 mg dos veces al día.

10

En algunas realizaciones, lumacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 400 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, lumacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 600 mg dos veces al día.

15 En algunas realizaciones, uno o más de los agentes activos como se definen en esta invención se administran por inhalación.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 1, 5, 10, 20, 25 o 30 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 1 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 5 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 10 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 20 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 25 mg al día. En alguna realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A, A1, A2 o B para administrar a un paciente que lo necesita es de aproximadamente 30 mg al día.

### 30 4.2. Definiciones

Como se usa en esta invención, el término "compuesto A" se refiere a *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)acetamida, también conocida como 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

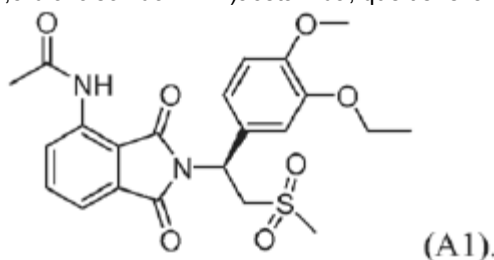
35

metilsulfonyl)etil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, también denominada "el compuesto de fórmula (I)".

Como se usa en esta invención, el término "compuesto A1" se refiere a una forma enantioméricamente pura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, también denominada "el compuesto de fórmula (III), también conocida como Apremilast, y que cuando se disuelve en metanol gira la luz polarizada plana en la dirección (+). Sin estar limitado por la teoría, se cree que el compuesto A1 es (S) - *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

40

(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)acetamida, que tiene la siguiente estructura:



Los datos del ensayo enzimático utilizando la enzima PDE4 purificada de células monocíticas humanas U937 indican que el compuesto A1 tiene una CI PDE4<sub>50</sub> de aproximadamente 74 nM.

45

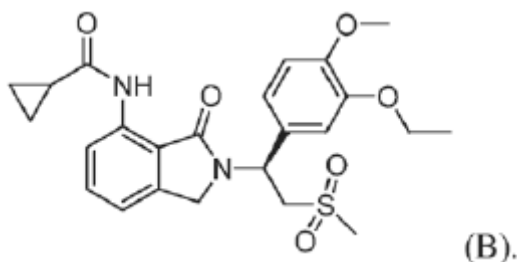
Como se usa en esta invención, el término "compuesto A2", también denominado "el compuesto de fórmula (IV)", se refiere a una forma enantioméricamente pura de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, que cuando se disuelve en metanol gira la luz polarizada plana en la dirección (-). Sin estar limitado por la teoría, se cree que el compuesto A2 es (R) - *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

50

(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)acetamida.

Como se usa en esta invención, el término "compuesto B", denominado "el compuesto de fórmula (II)", se refiere al ácido ciclopropanocarboxílico enantioméricamente puro {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonyl-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el compuesto B es (S) - *N* -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisoindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida, que tiene la siguiente estructura:

55



Los datos del ensayo enzimático usando la enzima PDE4 purificada de células monocíticas humanas U937 indican que el compuesto B tiene una CI PDE4<sub>50</sub> de aproximadamente 100 nM.

5

Como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicas y ácidos y bases orgánicas. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de clorhidrato y mesilato.

Como se usa en esta invención y, a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en esta invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en esta invención y, a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en esta invención. El término "solvato" incluye hidratos (*por ejemplo*, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en esta invención y, a menos que se especifique lo contrario, el término "formas cristalinas", "formas cristalinas" y los términos relacionados en esta invención se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes e incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En determinadas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de alrededor de 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas en función del peso. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En determinadas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90 % físicamente pura y/o químicamente pura.

Como se usa en esta invención y, a menos que se especifique lo contrario, los términos "polimorfos", "formas polimórficas" y términos relacionados en esta invención, se refieren a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas e/ó iones. Así como las distintas formas cristalinas, los distintos polimorfos pueden tener distintas propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de dilución y/o espectro de vibraciones, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad, compresibilidad y densidad de almacenamiento (importantes en la formulación y fabricación del producto) y la velocidad de dilución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de los cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma tal que la forma de dosificación se decolore más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se descomponen en el almacenamiento mientras que un polimorfo cinéticamente favorable se convierte en un polimorfo termodinámico más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a deshacerse a una humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en un caso extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden dar como resultado la falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, sería más probable que un polimorfo formara solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar para eliminar las impurezas, y la distribución de forma y tamaño de las partículas podría ser diferente entre los polimorfos).

Como se utiliza en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolina-1,3-diona que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Típicamente, los profármacos se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos, como los descritos por 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995).

10 Como se usa en esta invención y a menos que se especifique lo contrario, el término "enantiómero", "isómero" o "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en esta invención.

15 Como se usa en esta invención, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su contraestereoisómero o enantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereomérica o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene más o igual que el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de un estereoisómero y aproximadamente 20 % 15 %, 10 %, 5 %, 2 %, 1 % o menos del contraestereoisómero. "Sustancialmente libre de su enantiómero (-)" está abarcado por la expresión estereoméricamente puro o enantioméricamente puro.

25 Como se usa en esta invención, la expresión "efecto adverso" incluye, pero no se limita a, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debidos a, *por ejemplo*, trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad, incluidos trastornos cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. La expresión "toxicidades gastrointestinales" incluye, pero no se limita a, erosiones y ulceraciones gástricas e intestinales. La expresión "toxicidades renales" incluye, pero no se limita a, afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

30 El término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" o "aproximadamente" significa dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,05 % de un valor o intervalo dado.

Como se usa en esta invención, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente es una mujer. En otras realizaciones, el paciente es un hombre. En otras realizaciones, el paciente es un niño.

40 Como se usa en esta invención, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratante" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre la enfermedad o trastorno especificada que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno, o retrasa o lentifica la progresión o los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

#### 45 4.3. USOS EN LOS PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

En esta invención se proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A (el compuesto de fórmula (I)) o el compuesto B (el compuesto de fórmula (II)), o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es ivacaftor, y/o un corrector CFTR, que es lumacaftor para su uso en un mprocedimiento de tratamiento de la fibrosis quística. En algunas realizaciones, se usa la sal o solvato del compuesto A, compuesto A1 (el compuesto de fórmula (III)), compuesto A2 (el compuesto de fórmula (IV)) o ompuesto B. En otras realizaciones, se usa la base libre del compuesto.

55 Los usos proporcionados en esta invención comprenden administrar uno de compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, después del inicio de los síntomas de la FQ. En algunas realizaciones, los usos proporcionados en esta invención comprenden administrar uno de los compuestos A1 o compuesto B, sustancialmente libre de su enantiómero (-), o un profármaco, metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, después del inicio de síntomas de la FQ. Los síntomas de la FQ incluyen, pero no se limitan a, tos crónica y/o sibilancias, náuseas y/o vómitos, trastornos del sueño, infecciones pulmonares crónicas, hipertensión pulmonar, hipertrofia muscular pulmonar, hipertrofia ventricular, poliposis nasal, sinusitis, cianosis, hemoptisis, colapso pulmonar y deterioro pulmonar. Los síntomas de insuficiencia pancreática también pueden ser el resultado de la FQ, incluidos, pero no se limitan a, dolor



abdominal, diarrea, heces anormales, protruberancia abdominal, patrón de crecimiento deficiente con tejido subcutáneo disminuido y/o masa muscular.

El uso en un procedimiento para tratar la fibrosis quística que se proporciona en esta invención también incluye la inhibición o la prevención de los síntomas de la FQ, así como el tratamiento de la enfermedad en sí, antes del inicio de los síntomas mediante la administración de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un potenciador regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de fibrosis quística, que es ivacaftor, y/o un corrector CFTR, que es lumacaftor.

10

Sin embargo, la magnitud de una dosis terapéutica de un ingrediente activo particular en el tratamiento agudo o crónico de la FQ variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por la cual se administra el ingrediente activo. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados teniendo debidamente en cuenta dichos factores.

15

En general, los intervalos de dosis diaria recomendados descritos en esta invención se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, administrados como una dosis única de una vez al día o como dosis divididas a lo largo de un día. Más específicamente, la dosis diaria se puede administrar una vez, diariamente en dosis igualmente divididas. Más específicamente, la dosis diaria se puede administrar dos veces al día en dosis igualmente divididas. Más específicamente, la dosis diaria se puede administrar tres veces al día en dosis igualmente divididas. Más específicamente, la dosis diaria se puede administrar cuatro veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg al día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg al día. Específicamente, la dosis diaria se puede administrar en formas de dosificación de 1 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg (QD o BID). En el tratamiento del paciente, la terapia puede iniciarse con una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg al día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria de compuesto A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria del compuesto A es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria del compuesto A1 es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria del compuesto A2 es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria del compuesto B es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En algunas realizaciones, la dosis diaria del compuesto elegido es de aproximadamente 1 mg/kg, 5 mg/kg, 6,25 mg/kg, 10 mg/kg o 25 mg/kg. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo como se proporciona en esta invención es de aproximadamente 1, 5 o 25 mg por kg de peso corporal del paciente por día y la cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo adicional como se proporciona en esta invención es de aproximadamente 1, 5 o 6,25 mg por kg de peso corporal del paciente por día.

30

La dosis diaria recomendada de potenciador de CFTR, es decir, ivacaftor, o corrector de CFTR, es decir, lumacaftor, descrito en esta invención, se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, administrado como una dosis única de una vez al día o como dosis divididas a lo largo de un día. Más específicamente, la dosis diaria puede administrarse una, dos, tres veces o cuatro veces al día en dosis divididas en partes iguales. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 800 mg por día. Específicamente, la dosis diaria se puede administrar en formas de dosificación de 1 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg u 800 mg (QD o BID). En el tratamiento del paciente, la terapia puede iniciarse con una dosis más baja y aumentarse si es necesario como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. En realizaciones adicionales, la dosis diaria de potenciador CFTR o corrector CFTR es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un paciente. En algunas realizaciones, la dosis diaria del compuesto elegido es de aproximadamente 1 mg/kg, 5 mg/kg, 6,25 mg/kg, 10 mg/kg o 25 mg/kg. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo como se proporciona en esta invención es de aproximadamente 1, 5 o 25 mg por kg de peso corporal del paciente por día y la cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo adicional como se proporciona en esta invención es de aproximadamente 1, 5 o 6,25 mg por kg de peso corporal del paciente por día.

45

50

55

60

El potenciador CFTR y el corrector CFTR pueden administrarse antes, después o simultáneamente con uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B. El potenciador CFTR o el corrector CFTR pueden administrarse antes, después o simultáneamente con uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o

compuesto B.

En algunas realizaciones, el potenciador CFTR es ivacaftor, que se administra en una dosis oral de 150 mg cada 12 horas. En algunas realizaciones, el potenciador CFTR es ivacaftor, que se administra en una dosis oral de 250 mg cada 12 horas. En algunas realizaciones, el corrector CFTR es lumacaftor, que se administra en una dosis oral de 400 mg cada 12 horas. En algunas realizaciones, el corrector CFTR es lumacaftor, que se administra en una dosis oral de 600 mg al día.

En algunas realizaciones, la administración de una combinación de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B en combinación con los potenciadores CFTR y/o los correctores CFTR produce un efecto terapéutico sinérgico para el tratamiento de la FQ. En algunas realizaciones, la administración de una combinación de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B e ivacaftor y/o lumacaftor produce un efecto terapéutico sinérgico para el tratamiento de la FQ. En algunas realizaciones, la administración de una combinación de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B e ivacaftor y lumacaftor produce un efecto terapéutico sinérgico para el tratamiento de la FQ. En algunas realizaciones, la administración de una combinación de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B e ivacaftor o lumacaftor produce un efecto terapéutico sinérgico para el tratamiento de la FQ.

La administración de las combinaciones descritas en esta invención a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. En algunas realizaciones, la vía de administración es oral en formas de dosificación de un comprimido o una cápsula o por inhalación. Los expertos en la materia conocen las vías particulares de administración para los agentes proporcionados en esta invención. Véase, *por ejemplo*, The Merck Manual, 448 (17ª ed., 1999)

#### 25 4.4. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación individuales de una única unidad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en esta invención pueden comprender un inhibidor de PDE4, seleccionado de entre el compuesto A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B, o una sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo y el potenciador CFTR y/o los correctores CFTR como se describe en esta invención. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender, además, uno o más vehículos, excipientes o diluyentes.

Las formas de dosificación unitarias proporcionadas en esta invención son adecuadas para la administración por vía oral, mucosal (*por ejemplo*, nasal, sublingual, vaginal, quística, rectal, prepucial, ocular, bucal o auditiva), parenteral (*por ejemplo*, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (*por ejemplo* colirios u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos no limitantes de las formas de dosificación incluyen, comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas elásticas blandas de gelatina; obleas; pastillas; píldoras; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (*por ejemplo*, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración por vía oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (*por ejemplo*, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (*por ejemplo*, sólidos amorfos o cristalinos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

En esta invención, la composición, forma, y tipo de formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en que las formas de dosificación específicas proporcionadas en esta invención variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2,000).

Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y en esta invención se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica incluyendo, pero no se limitan a, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes que no son adecuados para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando

se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, en esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que contienen, u otros mono o disacáridos.

Como se usa en esta invención, la expresión "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar considerablemente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa proporcionadas en esta invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de los EE.UU. (USP) 25-NF20 (2002) En determinadas realizaciones, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa particulares comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón gelatinizado previamente y estearato de magnesio.

En esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, el 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida media o la estabilidad de las formulaciones con el transcurso del tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser muy significativo debido a que comúnmente se encuentra humedad y/o contenido en agua durante la fabricación, la manipulación, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras proporcionadas en esta invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto considerable con la humedad y/o el contenido en agua durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente mediante el uso de materiales conocidos para impedir la exposición al agua de modo que estas puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos no limitantes de envases adecuados incluyen aluminios, plásticos, recipientes de dosis unitaria (*por ejemplo*, viales), envases blíster, y láminas en tiras sellados herméticamente.

En esta invención también se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en esta invención como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos. Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores tales como, pero no se limitan a, la vía por la que se va a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas proporcionadas en esta invención comprenden cualquiera de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida o (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg. Las formas de dosificación típicas comprenden uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 30, 50, 100, 150 o 200 mg. En una realización particular, una forma de dosificación comprende uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B en una cantidad de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 100 o 200 mg.

#### 4.4.1. Formas de dosificación oral

[0076] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención que son adecuadas para la administración por vía oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tal como, pero no se limitan a, comprimidos (*por ejemplo*, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (*por ejemplo*, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante procedimientos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la materia. Véase en *general*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosificación orales proporcionadas en esta invención se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas que dependen de la forma de preparación

deseada para la administración. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (*por ejemplo*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después se da forma al producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos no limitantes de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral proporcionadas en esta invención incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (*por ejemplo*, n.º. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitantes de formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio que se vende como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en esta invención incluyen, talco, carbonato de calcio (*por ejemplo*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas está típicamente presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes pueden usarse en las composiciones proporcionadas en esta invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco disgregante pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de disgregante que no es demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los ejemplos no limitantes de disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en esta invención, incluyen agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en esta invención incluyen, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (*por ejemplo*, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200® (sílice), fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL® (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de

Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

- 5 En una realización, una forma de dosificación oral sólida proporcionada en esta invención comprende uno de los compuestos A o compuesto B, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra y gelatina.

#### 4.4.2. Formas de dosificación de liberación retardada

10

Los ingredientes activos pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de medios de liberación controlada o dispositivos de suministro incluyen los descritos en las patentes de los EE.UU. n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566.

- 15 Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las que se describen en esta invención, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en esta invención. Así, en algunas realizaciones, se proporcionan en esta invención formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración por vía oral tales como, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos para la liberación controlada.

- 25 Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia de fármaco sobre lo logrado por sus contrapartes no controladas. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida, y el cumplimiento mejorado por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo*, adversos).

- La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

#### 4.4.3. Formas de dosificación parenteral

- Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los pacientes por varias vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de su administración a un paciente. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación parenteral incluyen soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

- Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de vehículos adecuados incluyen agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no se limitan a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro de sodio y dextrosa e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

- 60 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en esta invención también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral proporcionadas en esta invención. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para aumentar la solubilidad de cualquiera de (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida o (S) - N -(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida y sus derivados.

#### 4.4.4. Formas de dosificación tópica y mucosal

Los fármacos se pueden aplicar localmente a la piel y sus anexos o a una variedad de membranas mucosas. Las vías que se pueden utilizar incluyen nasal, sublingual, vaginal, quística, rectal, prepucial, ocular, bucal o auditiva. Se han desarrollado muchas formas de dosificación para suministrar principios activos en el sitio de aplicación para producir efectos locales. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación tópicas y mucosales proporcionadas en esta invención incluyen pulverizadores, inhaladores, aerosoles, pomadas, cremas, geles, pastas, polvos de uso externo, lociones, linimentos, cataplasmas, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas u otras formas conocidas por un experto en la materia. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (2000); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4<sup>a</sup> ed., Lea y Febiger, Filadelfia (1985) Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o geles orales.

Los excipientes adecuados (*por ejemplo*, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosales son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Los ejemplos no limitantes de excipientes típicos incluyen agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que no son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

Si se desea, también se pueden agregar humectantes como oclusivos, humectantes, emolientes y rejuvenecedores de proteínas a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (2000)

Los oclusivos son sustancias que bloquean físicamente la pérdida de agua en el estrato córneo. Los ejemplos no limitantes de oclusivos incluyen vaselina, lanolina, aceite mineral, siliconas tales como dimeticona, óxido de zinc y combinaciones de los mismos. Preferentemente, los oclusivos son vaselina y lanolina, más preferentemente vaselina en una concentración mínima del 5 %.

Los humectantes son sustancias que atraen el agua cuando se aplican a la piel y teóricamente mejoran la hidratación del estrato córneo. Sin embargo, el agua que llega a la piel es agua de otras células, no agua atmosférica. Con este tipo de humectante, la evaporación de la piel puede continuar y empeorar la sequedad. Los ejemplos no limitantes de humectantes incluyen glicerina, sorbitol, urea, alfa-hidroxiácidos, azúcares y combinaciones de los mismos. Preferentemente, los humectantes son alfa-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Los emolientes son sustancias que suavizan la piel al llenar los espacios entre las escamas de la piel con gotas de aceite, y generalmente no son oclusivos a menos que se apliquen fuertemente. Cuando se combinan con un emulsionante, pueden ayudar a retener el aceite y el agua en el estrato córneo. La vitamina E es un aditivo común, que parece no tener efecto, excepto como un emoliente. Del mismo modo, también se agregan otras vitaminas, por ejemplo, A y D, pero su efecto es cuestionable. Los ejemplos no limitantes de emolientes incluyen aceite mineral, lanolina, ácidos grasos, colesterol, escualeno, lípidos estructurales y combinaciones de los mismos.

Los rejuvenecedores de proteínas son sustancias que rejuvenecen la piel al reponer las proteínas esenciales. Los ejemplos no limitantes de rejuvenecedores de proteínas incluyen colágeno, queratina, elastina y combinaciones de los mismos.

También es posible ajustar el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su resistencia iónica o su tonicidad puede ajustarse para mejorar el suministro. Por ejemplo, la absorción a través de la piel también se puede mejorar mediante apósitos oclusivos, la aplicación o el uso de dimetilsulfóxido como vehículo. Los compuestos como los estearatos metálicos (*por ejemplo*, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de magnesio, estearato de sodio, estearato de litio, estearato de potasio, etc.) también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. En este contexto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente para mejorar el suministro o la penetración. Pueden utilizarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

En determinadas realizaciones, uno o ambos de los agentes activos según se proporciona en esta invención se administran parenteralmente, transdérmicamente, mucosalmente, nasalmente, bucalmente, sublingualmente, tópicamente u oralmente. En determinadas realizaciones, el primer agente activo se administra por vía oral en forma

de comprimido o cápsula. En determinadas realizaciones, uno o más de los agentes activos se administran tópicamente (*por ejemplo* en la forma de dosificación de una loción o un líquido).

#### 4.4.5. Formas de dosificación por inhalación

5 También se proporcionan en esta invención formas de dosificación adecuadas para el suministro de las combinaciones descritas en esta invención por inhalación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o solución para suministro usando un  
10 recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye  
15 quitosano o ciclodextrina.

En una realización, las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador pueden formularse para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en esta invención, un propulsor  
20 como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención pueden micronizarse a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños pueden prepararse usando un  
25 procedimiento de trituración conocido por los expertos en la materia, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

En una realización, las cápsulas, ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse  
30 para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de rendimiento, tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención para la administración inhalada/intranasal pueden comprender  
35 además un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Los ejemplos no limitantes de procedimientos de inhalación incluyen nebulizador PARI-LC y dispositivos eFlow. En determinadas realizaciones, el compuesto A o el compuesto B se administran en combinación con otras formas de productos inhalados actualmente para pacientes con FQ para aumentar la función de ivacaftor, *por ejemplo*,  
40 Pulmozyme, TOBI (tobramicina inhalada para inhalación), Cayston y solución salina hipertónica.

#### 4.4.6. Kits

Los ingredientes activos a menudo no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de  
45 administración. Por ejemplo, en esta invención se describen kits que, cuando son utilizados por el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico comprende una forma de dosificación unitaria de uno de los compuestos A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B, o una sal, solvato, hidrato, clatrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable del  
50 mismo, y una forma de dosificación unitaria de un segundo ingrediente activo, por ejemplo, ivacaftor y/o lumacaftor.

Los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de estos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más  
55 ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no se limitan a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

## 5. EJEMPLOS

Algunas realizaciones proporcionadas en esta invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos no deben interpretarse como una limitación en el alcance de los mismos.

5

### 5.1. Síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona

Se calentó una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol) en ácido acético (20 ml) a reflujo durante 15 h. El disolvente se eliminó *al vacío* para dar un aceite. La cromatografía del aceite resultante produjo el producto como un sólido amarillo (1,0 g, 59 % de rendimiento): pf, 144 °C; <sup>1</sup>RMN H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (dd, J = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,87 (dd, J = 4,3, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,74 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 9,49 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>RMN C (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01, 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40; calc. anal para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 57,38; H, 5,25; N, 6,08. Experimental: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

10

15

### 5.2. Preparación de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona ("compuesto A1")

20

#### 5.2.1. Preparación de ácido 3-aminofáltico.

Se cargó una mezcla de Pd/C al 10 % (2,5 g), ácido 3-nitroftálico (75,0 g, 355 mmol) y etanol (1,5 l) en un hidrogenador Parr de 2,5 l, en atmósfera de nitrógeno. Se cargó hidrógeno en el recipiente de reacción hasta 55 psi. La mezcla se agitó durante 13 horas, manteniendo la presión de hidrógeno entre 50 y 55 psi. Se liberó hidrógeno y la mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró *al vacío*. El sólido resultante se suspendió en éter y se aisló mediante filtración al vacío. El sólido se secó *al vacío* hasta un peso constante, proporcionando 54 g (rendimiento del 84 %) de ácido 3-aminofáltico como un producto amarillo. <sup>1</sup>RMN-H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8-10 (brs, 2H). <sup>13</sup>RMN-C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09.

25

30

#### 5.2.2. Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmol) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente y más a 0-5 °C durante 1 hora más. El sólido cristalino se recogió por filtración al vacío y se lavó con éter. El producto sólido se secó *al vacío* a temperatura ambiente hasta un peso constante, para producir 75 g (61 % de rendimiento) de anhídrido 3-acetamidofáltico como un producto blanco. <sup>1</sup>RMN-H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

35

40

#### 5.2.3. Resolución de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l se equipó con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador y se cargó con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina (137,0 g, 500 mmol), N-acetil-L-leucina (52 g, 300 mmol) y metanol (1,0 l). La suspensión agitada se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla agitada se dejó enfriar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (250 l). El sólido se secó al aire y a continuación se secó *al vacío* a temperatura ambiente hasta un peso constante, para producir 109,5 g (rendimiento del 98 %) del producto en crudo (85,8 % ee). El sólido bruto (55,0 g) y el metanol (440 ml) se llevaron a reflujo durante 1 hora, se enfriaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (200 ml). El sólido se secó al aire y a continuación se secó *al vacío* a 30 °C hasta un peso constante, para producir 49,6 g (recuperación del 90 %) de sal de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamin-N-acetil-L-leucina (98,4 % ee). HPLC quiral (1/99 EtOH/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM @pH 7,0, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technologies, 150 mm x 4,6 mm, 0,5 ml/min., a 240 nm): 18,4 min (isómero S, 99,2 %), 25,5 min (isómero R, 0,8 %).

45

50

55

#### 5.2.4. Preparación de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona.

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml se equipó con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador. El recipiente de reacción se cargó con la sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina (25 g, 56 mmol, 98 % ee), anhídrido 3-acetamidofáltico (12,1 g, 58,8 mmol) y ácido acético glacial (250 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche y luego se enfrió a < 50 °C. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se recrystalizó en un disolvente binario que contenía etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se

60



aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol (100 ml x 2). El producto fue secado *al vacío* a 60 °C hasta un peso constante, proporcionando 19,4 g (75 % de rendimiento) de (S)-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-inoisindolina-1,3-diona con 98 % de ee. HPLC quiral (15/85 EtOH/ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM a pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 ml/min, a 240 nm): 25,4 min (isómero S, 98,7 %), 29,5 min (isómero R, 1,2 %). <sup>1</sup>RMN-H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H). <sup>13</sup>RMN-C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

10 as formas cristalinas específicas del compuesto A pueden prepararse de acuerdo con la Patente de los EE.UU. n.º 7.893.101.

### 5.3 Preparación de ácido ciclopropanocarboxílico {2 -[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metano-sulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 H -isoindol-4-il} -amida ("compuesto B")

15

#### 5.3.1. Preparación de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (300,0 g, 1,66 moles, de Acros Organics, Morris Plains, NJ) y ortoacetato de trimetilo (298,3 g, 2,48 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) se cargó en un matraz de 3 bocas de 3 l a aproximadamente 20-25 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente y los componentes de bajo punto de ebullición generados durante la reacción se retiraron por destilación a una temperatura interna de 95-100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C durante 1-2 horas. Después de cargar heptano (1,50 l, de Aldrich Chemicals) en la mezcla de reacción durante 1,0-1,5 horas, la mezcla de reacción se sembró con 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (0,5 g) cuando se volvió turbia. La suspensión se enfrió a 0-5 °C durante 0,5-1 hora y se mantuvo a 0-5 °C durante otras 1,5-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con heptano (3x300 ml) y se secó hasta un peso constante en una bandeja a 30-35 °C al vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 292,0 g (91 %), basado en 300,0 g de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 99 % medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1 % medido por valoración de Karl Fisher.

30

#### 5.3.2. Preparación de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (200,0 g, 1,02 moles, previamente preparados), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH, 162,0 g, 0,57 moles, de Aldrich Chemicals) y acetato de metilo (1,20 l, de Aldrich Chemicals) se cargó en un matraz de tres bocas de 3 l a aproximadamente 20-25 °C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5-1 hora, se cargó una solución de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8,6 g, 52 mmol, de Aldrich Chemicals) en 100 ml de acetato de metilo durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6,5-8 horas hasta que la cantidad de 2-metil-6-nitrobenzoato sin reaccionar fue inferior al 5-10 %. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18 °C y se mantuvo a 15-18 °C durante 50-60 minutos. El sólido se filtró, se lavó con acetato de metilo frío (es decir, 5-10 °C) (2x100 ml) hasta que quedó menos del 3 % de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo en el sólido. Luego, después de cargar heptano (1,00 l) en el filtrado, la fase orgánica de la capa superior se lavó con 2 % de salmuera (2x500 ml) y agua desionizada (1-2 x 500 ml) hasta que hubo menos de 0,5 % (porcentaje de área a 210 nm) de 5,5-dimetilhidantoína sin reaccionar de acuerdo con la medición por HPLC. Después de concentrar la solución a presión reducida para eliminar aproximadamente 1,80-1,90 l de acetato de metilo, se cargó metil terc-butil éter (MTBE, 300 ml). Después de que la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 65-70 °C durante 10-15 minutos, la solución se enfrió a 50-55 °C durante 0,5-1 hora y se sembró con 500 mg de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo a 45-50 °C. La suspensión se enfrió a 20-25 °C y se mantuvo a 20-25 °C durante 2-3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla fría de heptano a 5-10 °C y MTBE en una relación en volumen de 1:2 (2x100 ml), y se secaron hasta un peso constante a 20-25 °C bajo vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 185,2 g (66 %), basado en una entrada de 200,0 g de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 98% medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1 % medido por valoración de Karl Fisher.

#### 5.3.3. Preparación de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina

55

Después de que una mezcla de sal de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina N-acetil-L-leucina (1,10 kg, 2,46 moles), agua desionizada (4,40 l) y diclorometano (DCM, 5,50 l) se cargó en un recipiente de reacción, se cargó una solución de hidróxido de sodio (196,0 g, 4,90 moles) en 1,00 l de agua desionizada en el recipiente de reacción durante aproximadamente 5 minutos a 15-25 °C. La mezcla resultante se agitó durante al menos 10 minutos a 15-25 °C y luego las fases acuosa y orgánica se dejaron separar. El pH de la fase acuosa superior se mantuvo o ajustó a pH 13-14. Las fases se separaron y la fase acuosa superior se extrajo con DCM (2x4,4 l). El pH de la fase acuosa se mantuvo a 13-14 durante las extracciones. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua desionizada (3,3 l) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 11 o menos. DCM se eliminó al vacío por debajo de 35 °C. El contenido de agua del sólido residual debe ser <0,1 % p/p medido por la valoración de Karl Fisher. El sólido

60

residual se secó azeotrópicamente con más DCM. El sólido se secó hasta un peso constante. *al vacío* a 30-35 °C para dar (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina como un polvo blanco (639,0-672,0 g, 95-100 % de rendimiento).

#### 5 5.3.4. Preparación de (1 S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil) etil]isoindolin-1-ona

(1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil]isoindolin-1-ona se preparó mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el ejemplo 6.5.2.), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (104,7 g, 383 mmol, preparada previamente en el ejemplo 6.5.3.), hidrogenocarbonato de sodio (67,5 g, 8,03 moles, de Aldrich Chemicals) y dimetilformamida (500 ml) se cargó en un matraz de 3 bocas de 1 l a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 70-75 °C durante dos horas hasta que hubo menos de <2 % de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 95-100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se transfirió a un embudo de adición de 1 litro. Después de cargar agua purificada (1500 ml) en un matraz de 3 bocas de 5 l, la mezcla de reacción en el embudo de adición se añadió al agua en el matraz de 3 bocas de 5 l a temperatura ambiente durante 1-2 horas manteniendo una temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró al vacío, se lavó con agua (3x300 ml) y metanol (2x400 ml), y luego se cargó en un matraz de 3 bocas de 2 l seguido de metanol (1000 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con 200 ml de metanol (2 vol) y se secó hasta un peso constante a 40-45 °C al vacío a 100-120 torr. El rendimiento de (1 S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue de 123,0 g (78 %), basado en una entrada de 100,0 g de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 99 % medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1 % medido por valoración de Karl Fisher.

#### 5.3.5. Preparación alternativa de (1 S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona

(1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona también se preparó mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el ejemplo 6.5.2.), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina (104,7 g, 383 mmol, preparado previamente en el ejemplo 6.5.3.), y polvo de carbonato de potasio (100,8 g, 730 mmol, de Aldrich Chemicals) se suspendió en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 81-83 °C durante aproximadamente dos horas hasta que hubo menos del 2 % de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. Después de enfriar la mezcla de reacción a 45-50 °C, se cargó metanol (200 ml) durante 5-10 minutos. Después de que la mezcla se dejó enfriar a 20-25 °C y se agitó durante 2 horas, se cargó agua desionizada (1,40 l) durante 0,5-1 hora y se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos y a 0-5 °C durante 1-2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua desionizada (3x300 ml) y se secó hasta <10 % del contenido de agua medido por valoración de Karl Fisher. El sólido se suspendió en metanol (750 ml) y se calentó a reflujo durante 1-1,5 horas. La suspensión se enfrió a 0-5 °C durante 1,5-2 horas y se mantuvo a 0-5 °C durante 1-1,5 horas. El sólido se filtró, se lavó con 0-5 °C de metanol (2x200 ml) y heptano (200 ml), y luego se secó a 40-45 °C al vacío hasta un peso constante. El rendimiento de (1 S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue de 148,0 g (93 %), basado en una entrada de 100,0 g de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 99 % medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <1,0 % medido por valoración de Karl Fisher.

#### 5.3.6. Preparación del compuesto B

Una mezcla de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (60 g, 138 mmol, preparado previamente en el ejemplo 6.5.5.), Pd/C al 10 % (50 % húmedo, 2,4 g, 4 % en peso, de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido), acetato de etilo (780 ml) se cargó en un recipiente Parr a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de purgar la mezcla con nitrógeno tres veces y con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y luego se eliminó el calor. La mezcla de reacción se agitó con hidrógeno a una presión entre 40-45 psi durante 4-6 horas hasta que hubo ≤3 % del intermedio de hidroxilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (1 pulgada de grosor) y luego se lavó en lecho con acetato de etilo (120 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un embudo de adición de 50 ml. Después de cargar N,N-diisopropiletilamina (29 ml, 165 mmol) en el matraz, el embudo de adición se cargó con cloruro de ciclopropilcarbonilo (13,0 ml, 145 mmol, de Aldrich Chemicals). El cloruro de ciclopropilcarbonilo se añadió a temperatura ambiente durante 1-2 horas a una temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Después de agregar heptano (300 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 4-6 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con HCl 2 N (2x300 ml), agua (2x300 ml) y luego heptano (2x300 ml). El producto bruto se secó a 40-45 °C bajo vacío a 100-120 torr hasta un peso constante. El rendimiento del compuesto B bruto fue de 58 g (88 %), basado en una entrada de 60,0 g de (1 S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil) etil]-isoindolin-1-ona.

#### 5.3.7. Recristalización del compuesto B

Una mezcla de compuesto B bruto (95,2 g, preparado previamente en el ejemplo 6.5.6.) y tetrahidrofurano (THF, 1,43 l) se cargó en un matraz de 3 litros a 20-25 °C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 60-65 °C hasta que se logró la disolución. La suspensión se filtró a 45-50 °C y el sólido se enjuagó con 95 ml de THF precalentado a 45-55 °C.

5 Después de que se retiraron por destilación aproximadamente 950-1150 ml de THF a presión normal durante 30-60 minutos, se cargó etanol absoluto (950 ml) a 55-60 °C durante 5-10 minutos. Se eliminaron aproximadamente 350-400 ml de disolventes a presión normal hasta que la temperatura interna aumentó a 72-74 °C. La suspensión resultante se calentó a reflujo a 72-75 °C durante 30-60 minutos, se enfrió a 20-25 °C durante 1-2 horas y se mantuvo a 20-25 °C durante otras 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol absoluto (240-280 ml) y

10 heptano (240-280 ml), y luego se secó en una bandeja a 50-55 °C *al vacío* a 130-140 torr a un peso constante. El rendimiento del producto cristalino blanquecino fue (88,0-91,0 g, 92-96 %).

Los compuestos descritos en esta invención también pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación de patente de los EE.UU. n.º 2010/0168475.

15

#### 5.4 Inhibición de PDE4

La enzima fosfodiesterasa 4 se purificó a partir de células monocíticas humanas U937 mediante cromatografía de filtración en gel, y las reacciones de fosfodiesterasa se llevaron a cabo como se describió anteriormente. Véase, *por*

20 *ejemplo*, Muller y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8 (19): 2669-2674. Brevemente, las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de pocillos profundos en Tris HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, monofosfato de adenosina cíclico 1 μM (AMPc), más [<sup>3</sup>H]-AMPc 10 nM durante 45 min a 30 °C. Las reacciones se terminaron por ebullición, se trataron con 1 mg/ml de veneno de serpiente y se separaron usando resina de intercambio iónico AG-1X8 (BioRad). Las reacciones consumieron menos del 15 % del sustrato disponible. El compuesto A1 inhibió PDE4 con una CI<sub>50</sub> de

25 73,5 nM. El compuesto B inhibió PDE4 con una CI<sub>50</sub> de 100 nM.

#### 5.5. Evaluación de la actividad de combinaciones de fármacos en células epiteliales bronquiales primarias humanas de pacientes con FQ

30 Se obtienen células epiteliales bronquiales primarias humanas de un paciente con FQ homocigoto para delF508, G551D y/u otras mutaciones. La plataforma utilizada es la cámara Ussing, que proporciona una lectura que se correlaciona estrechamente con la función clínica de CFTR, y tiene una capacidad de respuesta conocida al ivacaftor y forskolin.

35 Los experimentos iniciales se realizan con un único donante de CF HBE (delF508/delF508). Las células se cultivan en insertos Transwell y se diferencian durante 21 a 28 días antes de la evaluación del flujo de cloruro transepitelial. Se ejecuta un total de seis réplicas. El experimento se divide en 3 series. Todos los experimentos se realizan con células cultivadas justo antes del experimento a baja temperatura (~ 27 °C) para permitir la corrección del defecto de tráfico de delF508 CFTR:

40

1) Experimento para determinar la concentración efectiva del 20 % (CE<sub>20</sub>) de forskoline (fsk):

- se añade ivacaftor a 12 insertos Transwell (TW)

45

- Se ejecutan seis TW con una titulación de forskolina (1 nM a 100 μM)
- Se ejecutan seis TW con el control de disolvente DMSO

2) Experimento para determinar la CE<sub>máx</sub> de ivacaftor:

50

- Se ejecutan seis TW con CE<sub>20</sub> fsk + titulación de ivacaftor
- Se ejecutan seis TW con CE<sub>20</sub> fsk + DMSO

55

3) Experimento para determinar el efecto inhibitor de PDE4 (determinación de CE<sub>máx</sub>)

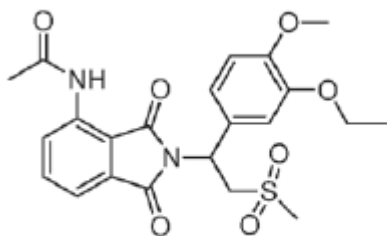
- Se ejecutan seis TW con CE<sub>20</sub> fsk + CE<sub>máx</sub> ivacaftor + titulación del compuesto A, compuesto A1, compuesto A2 o compuesto B

60

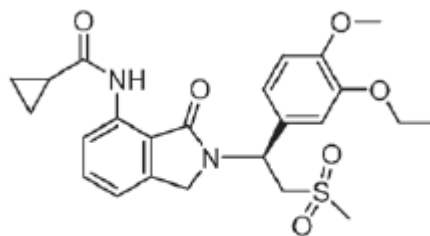
- Se ejecutan seis TW con CE<sub>20</sub> fsk + CE<sub>máx</sub> ivacaftor + DMSO

## REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que es un primer agente activo seleccionado de un compuesto de fórmula (I) y (II):



(I)



(II)

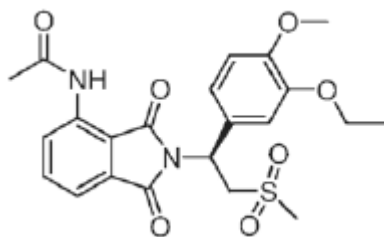
5 o un enantiómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, un clatrato farmacéuticamente aceptable o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de la fibrosis quística, donde el procedimiento comprende además la administración a un paciente que necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística, una cantidad terapéuticamente efectiva de un corrector regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística, o una combinación de estos,

10 donde el potenciador regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística es ivacaftor, y  
15 donde el corrector regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística es lumacaftor.

2. El compuesto de uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un potenciador regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística y una cantidad terapéuticamente efectiva de un corrector regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística.

3. El compuesto de su uso de la reivindicación 1, donde el primer agente activo es el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

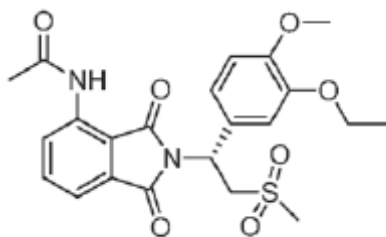
25 4. El compuesto de uso de la reivindicación 1, donde el primer agente activo es un enantiómero del compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (III):



(III)

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, un clatrato farmacéuticamente aceptable o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de uso de la reivindicación 1, donde el primer agente activo es un enantiómero del compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, un clatrato farmacéuticamente aceptable o un polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. El compuesto de uso de la reivindicación 1, donde el primer agente activo es el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo se administra a una dosis de 1 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg todos los días (QD).
- 10 8. El compuesto del uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo se administra a una dosis de 1 mg, 5 mg, 6,25 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg dos veces al día (BID).
- 15 9. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente activo es de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg al día.
10. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde uno o más de los agentes 20 activos se administran por vía oral.
11. El compuesto de uso de la reivindicación 10, donde el primer agente activo se administra por vía oral en forma de comprimido o cápsula.
- 25 12. El compuesto de uso de la reivindicación 1, donde ivacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 150 mg dos veces al día; o donde ivacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 250 mg dos veces al día.
13. El compuesto de uso de la reivindicación 1, donde lumacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 400 mg dos veces al día; o donde lumacaftor se administra por vía oral en una cantidad de 600 mg al día.
- 30 14. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde uno o más de los agentes activos se administran por inhalación.
15. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el paciente muestra la 35 mutación G551D en el gen CFTR.
16. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el paciente muestra la mutación delF508 en el gen CFTR.
- 40 17. El compuesto de uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el paciente muestra la mutación R117H en el gen CFTR.