COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CFTR

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/395,048, presentada el 4 de agosto de 2022, cuyos contenidos se incorporan como referencia en su totalidad.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida, y *N*-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida, que incluyen formulaciones de las composiciones sólidas en polvos, gránulos y minitabletas, métodos para fabricar y procesar los polvos, gránulos y minitabletas, y métodos para tratar la fibrosis quística mediante el empleo de las composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética recesiva que afecta a aproximadamente 70,000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar del progreso en el tratamiento de la CF, no hay una cura. En los pacientes con FQ, las mutaciones en el CFTR expresadas endógenamente en epitelios respiratorios conducen a una reducción de la secreción de aniones apicales que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de moco en el pulmón y las infecciones microbianas acompañantes que finalmente causan la muerte en los pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ suelen sufrir problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con fibrosis quística.

El análisis de secuencia del gen del CFTR ha relevado diversas mutaciones que provocan la enfermedad (Cutting, G. R. y otros, (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y otros, (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B-S. y otros, (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y otros, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2,000 mutaciones en el gen de CF; actualmente, la base de datos CFTR2 contiene información sobre solo 485 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente para definir 401 mutaciones como

causantes de la enfermedad. La mutación más prevalente que provoca la enfermedad es una eliminación de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR y se denomina comúnmente la mutación F508del. Esta mutación ocurre en mucho de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La eliminación del residuo 508 en CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplasmático (RE) y el tráfico hacia la membrana plasmática. Como resultado, la cantidad de canales del CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan CFTR de tipo silvestre, es decir, CFTR sin mutaciones. Además de la alteración del tráfico, la mutación produce un mecanismo de activación del canal defectuoso. En conjunto, la cantidad reducida de canales en la membrana y el mecanismo de activación defectuoso reducen el transporte de aniones y fluidos a través de los epitelios. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación F508del siguen siendo funcionales, aunque menos funcionales que los canales del CFTR de tipo silvestre. (Dalemans y otros (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de F508del, otras mutaciones en CFTR que provocan la enfermedad que producen defectos en el tráfico, la síntesis y/o el mecanismo de activación del canal podrían regularse por aumento o disminución a los efectos de alterar la secreción de aniones y modificar la evolución y/o la gravedad de la enfermedad.

El CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, que incluye las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como también la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es esencial para mantener el transporte de electrolitos a través del cuerpo, que incluye el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto por aproximadamente 1,480 aminoácidos que codifican una proteína que está formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana se enlazan mediante un dominio regulador (R) grande y polar, con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tránsito celular.

El transporte de cloruro se lleva a cabo mediante la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente en la membrana apical y la bomba Na^+-K^+-ATPasa y los canales de Cl expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal

conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de Cl^-, lo que produce un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, la bomba Na^+-K^+-ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través del CFTR en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta activamente a sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

N-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (Compuesto III) es un potente y selectivo potenciador del CFTR de formas silvestres y mutantes del CFTR humano y es útil para tratar la fibrosis quística. N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto I) y (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II) son correctores del CFTR potentes y selectivos para tratar formas mutantes de enfermedades mediadas por CFTR humano, tales como la fibrosis quística.

Los pacientes pediátricos con CF pueden requerir la administración de composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación que facilite la deglución o que pueda mezclarse fácilmente con alimentos de fácil digestión. El uso de polvos y tabletas trituradas en la administración de composiciones farmacéuticas a niños a menudo ha presentado problemas en la administración y dosificación. La administración de formulaciones de tabletas trituradas a los niños puede conducir a problemas de absorción, fragmentos que son demasiado difíciles de tragar, o que no se solubilizan y permanecen sin digerir, lo que da como resultado un fracaso terapéutico o inexactitudes en la dosificación. Adicionalmente, la dosificación de tabletas trituradas puede conducir a inexactitudes en la dosificación debido a las dificultades asociadas con el manejo de tabletas trituradas. El uso de mezclas de polvos también puede dar como resultado inexactitudes en la dosificación. En otros casos, los agentes en polvo activos pueden permanecer adheridos a las paredes interiores de una cápsula, bolsa o paquete en el momento de la administración, lo que da como resultado una dosis terapéutica inferior a la requerida. Tales inexactitudes en la dosificación son particularmente frecuentes cuando la persona que administra la dosis es inexperta y cuando la dosis es pequeña, como en las usadas para tratar a pacientes pediátricos. Los errores de dosificación que involucran agentes activos farmacéuticos de CF se vuelven, por lo tanto, críticos en las poblaciones pediátricas, particularmente si se tiene en cuenta que los agentes activos

farmacéuticos de CF se administran en dosis bajas (por ejemplo, menos de 100 mg o menos de 50 mg por unidad de dosis). Estas inexactitudes de dosificación se vuelven críticas en pacientes pediátricos que tienen un umbral bajo para la desviación de la dosis.

En consecuencia, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estables y biodisponibles del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III útil para tratar a pacientes, por ejemplo, pacientes con CF que tienen problemas para tragar tabletas para adultos, que incluyen, entre otros, pacientes pediátricos, y métodos para fabricar y administrar los mismos.

Existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estables y biodisponibles del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III útil para tratar a una población particular con una necesidad médica insatisfecha, como niños de 12 a 24 meses y de 2 a 5 años de edad, que no pueden tragar tabletas para adultos.

Existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estables y biodisponibles del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III que permitan una dosificación precisa y flexible en pacientes pediátricos de 12 a 24 meses y de 2 a 5 años de edad mediante el cambio del número de minitabletas en la dosis unitaria, paquete, bolsa o cápsula.

SUMARIO

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I, el Compuesto II y el Compuesto III, y métodos de fabricación y administración de composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I, el Compuesto II y el Compuesto III. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III también pueden incluir uno o más de los siguientes excipientes: uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, un agente humectante, un deslizante y un lubricante.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en tabletas, minitabletas, gránulos, píldoras, trociscos y otras formas de dosificación. Las formas de partículas granulares de la composición farmacéutica, tales como minitabletas, gránulos, esparcidos, gránulos, perlas, particulados, partículas, trociscos y otras formas de dosificación pueden contenerse en cápsulas, bolsas, paquetes, sobres, botellas o empaques tipo burbuja para proporcionar una forma de dosificación unitaria. Las minitabletas, gránulos, chispas, gránulos, perlas, particulados, o partículas también pueden comprimirse en otras formas sólidas. En una modalidad, la composición farmacéutica puede incluir formulaciones granuladas descritas en la presente descripción que contienen: el Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del

Compuesto II y una dispersión sólida del Compuesto III y un excipiente (por ejemplo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, opcionalmente un agente humectante, un deslizante y un lubricante) y se formuló en una cápsula o un sobre, la cápsula o el paquete que contiene una forma de dosificación unitaria, es decir, una cantidad especificada, del Compuesto I, que varía de al menos 20 mg a al menos 100 mg, el Compuesto II amorfo, que varía de 10 mg a 50 mg, y el Compuesto III amorfo, que varía de 15 mg a 75 mg. Las minitabletas, gránulos, chispas, gránulos, perlas, particulados, o partículas y otras formas de dosificación pueden comprender el Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del Compuesto II y una dispersión sólida del Compuesto III.

En una modalidad, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica formulada para suministrar 20 mg, 80 mg o 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del Compuesto II, en donde la dispersión sólida comprende 10 mg, 40 mg o 50 mg del Compuesto II amorfo, y una dispersión sólida del Compuesto III, en donde la dispersión sólida comprende 15 mg, 60 mg o 75 mg del Compuesto III amorfo. En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica formulada para suministrar 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del Compuesto II, en donde la dispersión sólida comprende 50 mg del Compuesto II amorfo, y una dispersión sólida del Compuesto III, en donde la dispersión sólida comprende 75 mg del Compuesto III amorfo. En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica formulada para suministrar 80 mg del Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del Compuesto II, en donde la dispersión sólida comprende 40 mg del Compuesto II amorfo, y una dispersión sólida del Compuesto III, en donde la dispersión sólida comprende 60 mg del Compuesto III amorfo. En aún otra modalidad, la composición farmacéutica de la invención se formula para suministrar 20 mg del Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida del Compuesto II, en donde la dispersión sólida comprende 10 mg del Compuesto II amorfo, y una dispersión sólida del Compuesto III, en donde la dispersión sólida comprende 15 mg del Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción comprenden una primera dispersión sólida que comprende el Compuesto II y una segunda dispersión sólida que comprende el Compuesto III. En algunas modalidades, una o ambas dispersiones sólidas son dispersiones secadas por pulverización. En algunas modalidades, las

dispersiones sólidas y las dispersiones secadas por pulverización de la descripción pueden comprender excipientes, tales como polímeros y/o surfactantes.

En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio (SLS) se usa como un surfactante en la dispersión sólida del Compuesto III. La cantidad de surfactante (por ejemplo, SLS) con relación al peso total de la dispersión sólida puede estar entre 0.1 - 15 % p/p. Por ejemplo, es de 0.5 % a 10 %, tal como de 0.5 a 5 %, por ejemplo, de 0.5 a 4 %, de 0.5 a 3 %, de 0.5 a 2 %, de 0.5 a 1 % o de 0.5 %. En determinadas modalidades, la cantidad del surfactante con relación al peso total de la dispersión sólida es al menos 0.1 % o al menos 0.5 %. En algunas modalidades, el surfactante es SLS en una cantidad de 0.5 % en peso de la dispersión sólida del Compuesto III.

En algunas modalidades, las dispersiones sólidas (por ejemplo, las dispersiones secadas por pulverización) de la descripción comprenden un(os) polímero(s). Cualquier polímero adecuado conocido en la técnica puede usarse en la descripción. Los polímeros ilustrativos adecuados incluyen polímeros seleccionados de polímeros a base de celulosa, polímeros a base de polioxietileno, copolímeros de polietileno–propilenglicol, polímeros a base de vinilo, polímeros a base de PEO-caprolactama de polivinilo y polímeros a base de polimetacrilato. En algunas modalidades, el/los polímero(s) se seleccionan de polímeros celulósicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En algunas modalidades, la dispersión sólida que comprende el Compuesto II comprende además HPMC. En algunas modalidades, la dispersión sólida que comprende el Compuesto III comprende además HPMCAS.

En algunas modalidades, el Compuesto II (o el Compuesto III) y el polímero están presentes en cantidades de peso aproximadamente iguales, por ejemplo, cada uno del polímero y el fármaco constituyen la mitad del porcentaje en peso de la dispersión. Por ejemplo, el polímero está presente en 49.5 % en peso y el Compuesto II (o Compuesto III) está presente en 50 % en peso. En otra modalidad, el Compuesto II (o Compuesto III) está presente en una cantidad mayor que la mitad del porcentaje en peso de las dispersiones. En algunas modalidades, una primera dispersión sólida comprende de 70 % en peso a 90 % en peso (por ejemplo, de 75 % en peso a 85 % en peso) del Compuesto II. En algunas modalidades, una segunda dispersión sólida comprende de 70 % en peso a 90 % en peso (por ejemplo, de 75 % en peso a 85 % en peso) del Compuesto III. Por ejemplo, en algunas modalidades, en una dispersión sólida que comprende el Compuesto II, el polímero está presente en 20 % en peso y el Compuesto II amorfo está presente en 80 % en peso. En otras

modalidades, una dispersión sólida del Compuesto III comprende 19.5 % en peso de polímero, 80 % en peso de Compuesto III amorfo y 0.5 % en peso de SLS.

En una modalidad, la dispersión sólida del Compuesto II comprende aproximadamente 80 por ciento de Compuesto II amorfo en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 20 por ciento de HPMC en peso de la dispersión sólida.

En una modalidad, la dispersión sólida del Compuesto III comprende aproximadamente 80 por ciento del Compuesto III amorfo en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 19.5 por ciento de HPMCAS en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 0.5 por ciento de SLS en peso de la dispersión.

En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 5 a 100 micras. En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 15 a 40 micras. En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 15 micras.

En aún otras modalidades, además de los agentes farmacéuticos activos (API), las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción también comprenden uno o más rellenos (por ejemplo, manitol, celulosas, carbonato de calcio, almidones, azúcares (por ejemplo, dextrosa, lactosa, o similares)) en concentraciones de al menos aproximadamente 10 % en peso por peso de la composición; un edulcorante (por ejemplo, sucralosa, sorbitol, sacarina, fructosa, aspartame, o una de sus combinaciones) en una concentración de aproximadamente 10 % o menos en peso de esta composición; un desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, o una de sus combinaciones) en concentraciones de aproximadamente 10 % o menos en peso de la composición; opcionalmente un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, SLS) en concentraciones de aproximadamente 10 % o menos en peso de la composición; un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, o una de sus combinaciones) en concentraciones de aproximadamente 2 % o menos en peso de la composición; y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado, estearil fumarato de sodio, o cualquier combinación de estos) en concentraciones de aproximadamente 5 % o menos en peso de la composición.

Tales composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente uno o más colorantes, fragancias y/o sabores para mejorar su atractivo visual, sabor y aroma.

En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I cristalino forma A, una primera dispersión sólida de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo, una segunda dispersión sólida de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, un deslizante y un lubricante, y opcionalmente un agente humectante. En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende el Compuesto I cristalino forma A, una sola dispersión sólida que comprende tanto el Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo como el Compuesto III amorfo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, un deslizante y un lubricante, y opcionalmente un agente humectante.

En algunas modalidades, el relleno en las composiciones farmacéuticas de la invención se selecciona de: manitol, lactosa, sacarosa, dextrosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, alcoholes polihídricos, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, talco, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, carbonato de calcio, o sus combinaciones.

En una modalidad, el relleno comprende celulosa microcristalina que está presente en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la composición.

En otra modalidad, el relleno comprende manitol que está presente en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición. En algunas modalidades, el relleno comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 45 por ciento en peso de la composición. En algunas modalidades, el relleno es binario, que comprende tanto manitol como lactosa.

En una modalidad, el edulcorante comprende: glucosa, sacarosa, maltosa, manosa, dextrosa, fructosa, lactosa, trehalosa, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol, manitol, tagatosa, glicerina, eritritol, isomaltosa, maltosa, sucralosa, aspartame, neotame, alitame, neohesperidina, dihidrochalcona, ciclamato, taumatina, acesulfame de potasio, sacarina, sacarina sódica o sus combinaciones. En otra modalidad, el edulcorante comprende sucralosa que está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición.

En una modalidad, en donde el desintegrante comprende: croscarmelosa de sodio, alginato de sodio, alginato de calcio, ácido algínico, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de

sodio, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona, crospovidona, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa y sus derivados, carboximetilcelulosa de sodio, polisacárido de soja, arcillas, gomas, una resina de intercambio iónico, un sistema efervescente basado en ácidos alimentarios y un componente de carbonato alcalino, bicarbonato de sodio, o sus combinaciones. En una modalidad adicional, el desintegrante comprende croscarmelosa de sodio que está presente en una cantidad de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 8 por ciento en peso de la composición.

En una modalidad, en donde el agente humectante opcional comprende: lauril sulfato de sodio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, gelatina, caseína, docusato de sodio, bencalconio cloruro, estearato de calcio, polietilenglicoles, fosfatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, goma de acacia, colesterol, tragacanto, éteres de polioxietileno 20 estearilo, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, aceites de ricino hidrogenados pegilados, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, vitamina E o derivados de tocoferol, TPGS de vitamina E, ésteres de tocopherol, lecitina, fosfolípidos y sus derivados, poloxámeros, ácido esteárico, ácido oleico, alcohol oleico, alcohol cetílico, mono y diglicéridos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, palmitoestearato de etilenglicol, polioxilgliceridos, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, alquilo aril poliéter alcoholes y oleato de poliglicerilo o sus combinaciones. En otra modalidad, el agente humectante comprende lauril sulfato de sodio que está presente en una cantidad de aproximadamente 2 o menos por ciento en peso de la composición.

En una modalidad, el deslizante comprende: talco, sílice coloidal (es decir, dióxido de silicio coloidal), sílice precipitada, óxido de magnesio, silicato de magnesio, leucina, y almidón. En una modalidad adicional, el deslizante comprende sílice coloidal que está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición.

En una modalidad, el lubricante comprende: talco, ácido graso, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, monostearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, aceites hidrogenados, polietilenglicol, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, leucina, benzoato de sodio o una de sus combinaciones. En una modalidad adicional, el lubricante comprende estearato de magnesio que está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 por ciento en peso de la composición.

Se realizó un conjunto de experimentos para evaluar el efecto de diferentes excipientes sobre el rendimiento de la composición y el procesamiento general. Se evaluaron los niveles de croscarmelosa de sodio, los niveles de estearato de magnesio, los niveles de dióxido de silicio coloidal y la relación lactosa:manitol.

En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende:

Compuesto I cristalino forma A en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 por ciento en peso de la composición farmacéutica,

una dispersión sólida de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

una dispersión sólida de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

sucralosa en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

manitol en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica; y

monohidrato de lactosa en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 45 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende:

Compuesto I cristalino forma A en una cantidad de aproximadamente 14 a aproximadamente 17 por ciento en peso de la composición farmacéutica,

una dispersión sólida de Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo en una cantidad de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

una dispersión sólida de Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo en una cantidad de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

sucralosa en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

croscarmelosa de sodio en una cantidad de aproximadamente 6 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 1.0 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 1.0 por ciento en peso de la composición farmacéutica;

manitol en una cantidad de aproximadamente 11 a aproximadamente 15 por ciento en peso de la composición farmacéutica; y

monohidrato de lactosa en una cantidad de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

La presente invención contempla formas de dosificación tales como gránulos, píldoras, minitabletas y otras formas de dosis sólidas que superan los problemas descritos anteriormente con respecto a los errores de dosificación, en particular, para pacientes pediátricos. Estas formas de unidad de dosis sólidas estables pueden tener cualquier forma, que incluye ovalada, esférica, cilíndrica, elíptica, cúbica, cuadrada o rectangular, entre otras. Las tabletas o minitabletas pueden tener caras planas, poco profundas, estándar, convexas profundas o convexas dobles o sus combinaciones.

En un aspecto, la composición farmacéutica puede formularse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula, un sobre y similares, que contiene al menos una o más minitabletas para simplificar la administración de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria puede incluir una cápsula o un paquete que contiene al menos una minitableta, o una pluralidad de minitabletas. En otra modalidad, la unidad de dosis puede incluir una bolsa, un paquete o paquete que contiene una dosis específica de Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida que comprende Compuesto II amorfo, y una dispersión sólida que comprende Compuesto III, en forma granular.

Tales composiciones farmacéuticas como se describen en la presente descripción pueden estar en forma de un minitableta, y/o una pluralidad de minitabletas compuestas de cualquier número de minitabletas (por ejemplo, al menos 10, al menos 20, al menos 40, al menos 60, al menos 80, al menos 90, al menos 100, o cualquier número mayor que 100, lo que incluye todos los intervalos intermedios). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente descripción pueden estar en forma de una minitableta individual, o una pluralidad de minitabletas.

En otro aspecto, las minitabletas recubiertas descritas en la presente descripción están coloreadas, tal como mediante la incorporación de un colorante en la formulación de minitableta o mediante el coloreado de la superficie de la minitableta.

En otras modalidades, la composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas puede estar en bolsas, sobres, paquetes, botellas o empaques tipo burbuja, u opcionalmente comprimida además en diferentes formas de dosis unitaria sólida que pueden administrarse fácilmente a pacientes que tienen dificultad para tragar formulaciones de tabletas de tamaño adulto. Como tal, estas nuevas composiciones farmacéuticas en polvo y formas de dosis unitaria que contienen dichas composiciones farmacéuticas son organolépticamente aceptables para dichos pacientes, se espolvorean en líquidos o alimentos blandos y se desintegran o dispersan en esos diversos líquidos y alimentos blandos o composiciones alimenticias tales como leche (que incluye leche materna), fórmula para bebés o fórmula infantil, puré de manzana, agua, yogur natural, helado, alimentos para bebés, lo que garantiza que la dosis completa prescrita se haya desintegrado o dispersado y sea capaz de administrarse a pacientes que tienen dificultad para tragar tabletas para adultos. La comida para bebés incluye, pero no se limita a, zanahorias o puré de zanahoria. La composición farmacéutica también puede administrarse en conservas de fresas, pudín de arroz, pudín de chocolate y similares. En una modalidad, la forma de dosis unitaria se rocía en alimentos blandos y se administra. En otra modalidad, la forma de dosis unitaria se rocía en líquido y se administra. En una modalidad, la forma de dosis unitaria se espolvorea en alimentos blandos, se mezcla y se administra. En otra modalidad, la forma de dosis unitaria se rocía en líquido, se mezcla y se administra. Los líquidos pueden incluir, pero no se limitan a, fórmula para bebés, fórmula para lactantes, leche o leche materna. En algunos casos, para minitabletas o gránulos de tamaño pequeño, el contenido de los paquetes, bolsas, cápsulas, botellas o sobres pueden administrarse directamente a la boca seguido de leche materna o fórmula. Los métodos de administración de la presente invención pueden incluir opcionalmente, para minitabletas o gránulos de tamaño más pequeño, administrar el contenido de los paquetes, bolsas, cápsulas, botellas o sobres directamente a la boca seguido de un líquido o bebida. En algunas modalidades, cualquier método de administración de la presente invención puede incluir opcionalmente la administración oral con alimentos que contienen grasa, tales como una comida o bocadillo de alto contenido calórico y alto contenido en grasa CF estándar. En otras modalidades, cualquier método de administración de la presente invención puede incluir opcionalmente administrar por vía oral simultáneamente con, antes o después de un alimento que contiene grasa tal como una comida o

bocadillo de CF alto en calorías y alto en grasa estándar. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención y las formas de unidad de dosis sólidas de estas encuentran una utilidad particular en el tratamiento de la enfermedad mediada por CFTR en la población pediátrica.

En una modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 20 mg del Compuesto I cristalino forma A. En una modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 80 mg del Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A.

En una modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 10 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 40 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo.

Al formular un producto de combinación que tiene múltiples API en una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, existe la opción de empaquetar dicha pluralidad como mezclas de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas de un solo API (es decir, gránulos de API I,

gránulos de API II y gránulos de API III), que puede ser más fácil de formular. La composición farmacéutica descrita en la presente descripción contiene una combinación del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III dentro de cada gránulo, píldora, partícula o minitableta. Al formular una composición de combinación de este tipo, puede haber diferencias en el rendimiento y la biodisponibilidad con respecto a un gránulo, una píldora, una partícula o una minitableta de un solo API que se formula por separado y se mezcla. Por lo tanto, se requiere experimentación para evaluar la idoneidad de una composición combinada.

En una modalidad, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 60 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria que comprende uno o una pluralidad de gránulos, píldoras, partículas o minitabletas, y en donde la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

En otra modalidad, la(s) dispersión(es) sólida(s) que comprende(n) el Compuesto II y el Compuesto III están presentes en la composición farmacéutica de la invención en una cantidad combinada de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 por ciento en peso de la composición farmacéutica y la forma de dosis unitaria es una minitableta que tiene una forma que es similar a un cilindro, similar a un óvalo, similar a un cono, similar a una esfera, similar a una elipse, similar a un polígono o sus combinaciones, en donde la minitableta tiene como su dimensión o diámetro más largo una longitud de aproximadamente 1.5 mm a aproximadamente 4.0 mm.

En una modalidad adicional, las dispersiones sólidas combinadas están presentes en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 por ciento en peso de la composición farmacéutica y la forma de dosis unitaria es una minitableta que tiene una forma que es similar a un cilindro, similar a un óvalo, similar a un cono, similar a una esfera, similar a una elipse, similar a un

polígono o sus combinaciones, en donde la minitableta tiene como su dimensión o diámetro más largo una longitud de aproximadamente 2.0 mm.

En algunas modalidades, los gránulos individuales o minitabletas son de aproximadamente 5.0 mg a aproximadamente 10 mg en peso. En algunas modalidades, los gránulos individuales o minitabletas son de aproximadamente 6.0 mg a aproximadamente 9.0 mg en peso. En algunas modalidades, los gránulos individuales o minitabletas son de aproximadamente 6.5 mg a aproximadamente 8.0 mg en peso. En algunas modalidades, cada gránulo pesa aproximadamente 7.0 mg. En algunas modalidades, cada gránulo tiene aproximadamente 2.0 mm de diámetro y aproximadamente 7.0 mg de peso.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para administrar una composición farmacéutica mediante la administración oral a un paciente, por ejemplo, un paciente pediátrico humano, al menos una vez al día, una unidad de dosis (por cápsula, sobre, empaque tipo burbuja, bolsa, paquete, botella u otro recipiente) que comprende el Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida que comprende el Compuesto II amorfo, una dispersión sólida que comprende el Compuesto III amorfo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, opcionalmente un agente humectante, un deslizante y un lubricante, en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para administrar una composición farmacéutica mediante la administración oral a un paciente, por ejemplo, un paciente pediátrico humano, al menos dos veces al día, una unidad de dosis (por cápsula, sobre, empaque tipo burbuja, bolsa, paquete, botella u otro recipiente) que comprende el Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida que comprende el Compuesto II amorfo sustancialmente o amorfo, una dispersión sólida que comprende el Compuesto III amorfo sustancialmente o amorfo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, opcionalmente un agente humectante, un deslizante y un lubricante, en donde la unidad de dosis comprende aproximadamente 80 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 40 mg del Compuesto II amorfo sustancialmente o amorfo y aproximadamente 60 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para administrar una composición farmacéutica mediante la administración oral a un paciente, por ejemplo, un paciente pediátrico humano, al menos dos veces al día, una unidad de dosis (por cápsula, sobre, empaque tipo burbuja,

bolsa, paquete, botella u otro recipiente) que comprende el Compuesto I cristalino forma A, una dispersión sólida que comprende el Compuesto II amorfo sustancialmente o amorfo, una dispersión sólida que comprende el Compuesto III amorfo sustancialmente o amorfo, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, opcionalmente un agente humectante, un deslizante y un lubricante, en donde la unidad de dosis comprende aproximadamente 20 mg del Compuesto I cristalino forma A, aproximadamente 10 mg del Compuesto II amorfo sustancialmente o amorfo y aproximadamente 15 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto I), (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II), y *N*-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (Compuesto III), que incluyen formulaciones de las composiciones sólidas en polvos, gránulos y minitabletas, métodos para fabricar y procesar los polvos, gránulos y minitabletas, y métodos para tratar la fibrosis quística mediante el empleo de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el Compuesto I es el Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, el Compuesto II es el Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo en una dispersión sólida. En algunas modalidades, el Compuesto III es un Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo en una dispersión sólida.

I. Definiciones

Como se usa en la presente, el término "ingrediente farmacéutico activo" o "API" se refiere a un compuesto biológicamente activo. Los API empleados en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un potenciador de CF, N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (Compuesto III), y dos compuestos correctores de CF, N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto I) y (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II).

Los términos “aproximadamente” y “alrededor de”, cuando se usan en relación con dosis, cantidades, o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación,

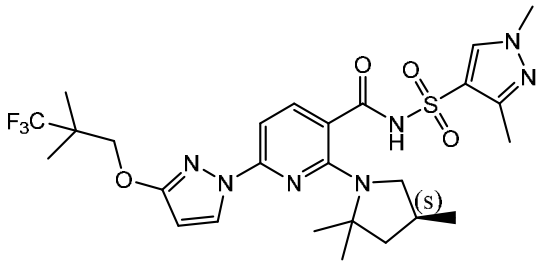
incluyen el valor de una dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado o un intervalo de la dosis, cantidad, o por ciento en peso que es reconocido por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad, o por ciento en peso especificado. Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” pueden referirse a un error aceptable para un valor particular según es determina por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se miden o determinan los valores. En algunas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro de 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o 0.5 % de un valor o intervalo dado. Como se usa en la presente descripción, el símbolo “~” que aparece inmediatamente antes de un valor numérico tiene el mismo significado que los términos “aproximadamente” y “alrededor de”.

Como se usa en la presente, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos sobreenfriados en los que las moléculas están dispuestas de manera aleatoria de modo que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, y ningún orden de largo alcance. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene picos cristalinos característicos agudos en su patrón de difracción de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determinado por XRPD). En cambio, uno o varios picos amplios (por ejemplo, halos) aparecen en su patrón de XRPD. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Ver, el documento US 2004/0006237 para una comparación de XRPD de un material amorfo y material cristalino.

Como se usa en la presente, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos de aproximadamente 15 % de cristalinidad (por ejemplo, menos de aproximadamente 10 % de cristalinidad o menos de aproximadamente 5 % de cristalinidad). También se señala que el término ‘sustancialmente amorfo’ incluye el descriptor ‘amorfo’, que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad (0 %).

Compuesto I

Como se usa en la presente, el término "Compuesto I" se usa indistintamente con N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida, que tiene la siguiente estructura:



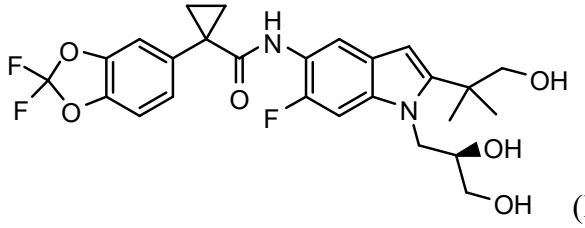
(I).

El Compuesto I se describe en las publicaciones de patentes internacionales WO 2018/107100 y WO 2019/018395 incorporadas en la presente descripción como referencia. Los documentos WO 2018/107100 y WO 2019/018395 también describen métodos para fabricar el Compuesto I, métodos para fabricar la forma A cristalina del Compuesto I y demuestran que el Compuesto I es un corrector terapéutico del CFTR.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden el Compuesto I cristalino forma A. El Compuesto I cristalino forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal al menos un valor de dos theta elegido de 6.6 ± 0.2, 7.6 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 12.4 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 16.4 ± 0.2, 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2. En algunas modalidades, el Compuesto I cristalino forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal en al menos tres valores de dos theta elegidos de 6.6 ± 0.2, 7.6 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 12.4 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 16.4 ± 0.2, 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2. En algunas modalidades, el Compuesto I cristalino forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal en al menos tres valores de dos theta elegidos de 6.6 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2. En algunas modalidades, el Compuesto I cristalino forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal en tres valores de dos theta de 6.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 18.2 ± 0.2. En algunas modalidades, el Compuesto I cristalino forma A se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal en seis valores de dos theta de 6.6 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 13.1 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 18.2 ± 0.2 y 18.6 ± 0.2. Se encontró que el Compuesto I cristalino forma A era la forma más estable termodinámicamente y proporcionaba una buena biodisponibilidad.

Compuesto II

Como se usa en la presente, el término "Compuesto II" se usa indistintamente con (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida. El Compuesto II puede representarse como que tiene la siguiente estructura:

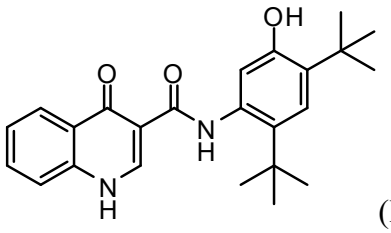


(II).

El Compuesto II se ha descrito previamente en la publicación de patente de Estados Unidos US 2009/0131492 y las publicaciones de patentes internacionales WO 2011/119984 y WO 2015/160787, todas las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

Compuesto III

Como se usa en la presente descripción, el término "Compuesto III" se usa indistintamente con *N*-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida y N-[2,4-Bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. El Compuesto III tiene la siguiente estructura:



(III)

se ha descrito previamente en las publicaciones de patentes internacionales WO 2006/002421, WO 2007/079139 y WO 2013/130669, todas las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

Como se usa en la presente, el término "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades discretas, a través de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (por ejemplo, moléculas individuales, partículas coloidales de dimensión nanométrica, hasta múltiples micras de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidos, líquidos o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir: un fármaco amorfo en un polímero amorfo; un fármaco amorfo en un polímero cristalino; un fármaco cristalino en un polímero amorfo; o un fármaco cristalino en un polímero cristalino. En esta invención, una dispersión sólida puede incluir un fármaco amorfo en un polímero amorfo o un fármaco amorfo en un polímero cristalino. En algunas modalidades, una dispersión sólida incluye el polímero que constituye la fase dispersa, y el

fármaco constituye la fase continua. O bien, una dispersión sólida incluye el fármaco que constituye la fase dispersa, y el polímero constituye la fase continua.

Como se usa en la presente, el término "dispersión sólida" generalmente se refiere a una dispersión sólida de dos o más componentes. En algunas modalidades, una dispersión sólida comprende un solo API (por ejemplo, Compuesto II o Compuesto III). En algunas modalidades, la dispersión sólida comprende dos API (por ejemplo, Compuesto II y Compuesto III). En algunas modalidades, la dispersión sólida contiene un polímero, pero posiblemente contiene otros componentes tales como surfactantes u otros excipientes farmacéuticos, donde el(los) fármaco(s) (por ejemplo, Compuesto II y/o Compuesto III) es(son) sustancialmente amorfo (por ejemplo, que tiene aproximadamente 15 % o menos (por ejemplo, aproximadamente 10 % o menos, o aproximadamente 5 % o menos)) de fármaco cristalino o amorfo (es decir, que no tiene fármaco cristalino), y la estabilidad física y/o disolución y/o solubilidad del fármaco sustancialmente amorfo o amorfo se mejora con los otros componentes. Las dispersiones sólidas típicamente incluyen un compuesto disperso en un medio portador apropiado, tal como un portador de estado sólido. Por ejemplo, un portador comprende un polímero (por ejemplo, un polímero soluble en agua o un polímero parcialmente soluble en agua) y puede incluir excipientes opcionales tales como excipientes funcionales (por ejemplo, uno o más surfactantes) o excipientes no funcionales (por ejemplo, uno o más rellenos). Otra dispersión sólida ilustrativa es un co-precipitado o una co-fusión de Compuesto II y/o Compuesto III, que comprende opcionalmente al menos un polímero.

Un "co-precipitado" es un producto después de disolver un API y un polímero en un solvente o mezcla de solventes seguido de la eliminación del solvente o mezcla de solventes. A veces, el polímero puede suspenderse en el solvente o la mezcla de solventes. El solvente o la mezcla de solventes incluye solventes orgánicos y fluidos supercríticos. Una "co-fusión" es un producto después de calentar un fármaco y un polímero para fundir, opcionalmente en presencia de un solvente o mezcla de solventes, seguido de mezclar, eliminar al menos una porción del solvente si es aplicable, y enfriar a temperatura ambiente a una velocidad seleccionada.

Como se usa en la presente, "cristalinidad" se refiere al grado de orden estructural en un sólido. Por ejemplo, el Compuesto II y el Compuesto III, que son sustancialmente amorfos, tienen menos de aproximadamente 15 % de cristalinidad, o su estructura en estado sólido es menos de aproximadamente 15 % cristalina. En otro ejemplo, el Compuesto II y/o el Compuesto III son totalmente amorfos, es decir, tienen una cristalinidad de cero (0 %).

Como se usa en la presente, un "potenciador de CF" se refiere a un compuesto que exhibe actividad biológica caracterizada por aumentar la funcionalidad de compuerta de la proteína CFTR mutante presente en la superficie celular a niveles aproximadamente de tipo silvestre (es decir, un compuesto que aumenta o induce la actividad del canal de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular, lo que da como resultado una actividad funcional aumentada).

Como se usa en la presente, el término “corrector de CFTR” se refiere a un compuesto que aumenta o induce la cantidad de proteína CFTR funcional a la superficie celular, lo que da como resultado una actividad funcional aumentada.

Como se usa en la presente, una “forma de dosis sólida” incluye cápsulas, paquetes, saquitos y bolsas que contienen la composición farmacéutica ya sea en forma de polvo o en forma comprimida, tal como gránulos, píldoras, partículas, minitabletas y similares, la forma de dosis sólida que contiene una cantidad especificada del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III.

Como se usa en la presente, un "excipiente" es un ingrediente inactivo en una composición farmacéutica. Los ejemplos de excipientes incluyen un relleno, un edulcorante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y similares.

Como se usa en la presente, un "diluyente" o "relleno" es un excipiente que añade volumen a una composición farmacéutica. Los ejemplos de rellenos incluyen manitol, lactosa, celulosas, tales como celulosa microcristalina y celulosa etílica, acetato de celulosa, carbonato de calcio, almidón de patata, sorbitol, alcoholes polihídricos, dextrosa o sus combinaciones.

Como se usa en la presente, un "desintegrante" es un excipiente que hidrata una composición farmacéutica y ayuda en la dispersión de tabletas. Los ejemplos de desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio y/o glicolato de almidón sódico.

Como se usa en la presente, un "edulcorante" es un excipiente que imparte a una composición farmacéutica un sabor dulce y/o enmascara otros sabores desagradables. Los ejemplos de edulcorantes incluyen sucralosa, sorbitol, xilitol y sus combinaciones.

Como se usa en la presente, un "deslizante" es un excipiente que imparte a una composición farmacéutica propiedades de flujo mejoradas. Los ejemplos de deslizantes incluyen sílice coloidal, sílice precipitada y/o talco.

Como se usa en la presente, un "colorante" es un excipiente que imparte a una composición farmacéutica un color deseado. Los ejemplos de colorantes incluyen pigmentos disponibles comercialmente tales como FD&C Blue # 1 Aluminum Lake, FD&C Blue #2, otros colores de FD&C Blue, dióxido de titanio, óxido de hierro y/o sus combinaciones.

Como se usa en la presente, un "lubricante" es un excipiente que se añade a las composiciones farmacéuticas para minimizar la adherencia a las superficies, especialmente para las composiciones farmacéuticas que se presionan en tabletas. El lubricante ayuda en la eyección de una tableta de una composición farmacéutica de un troquel de compresión. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, estearil fumarato de sodio, o cualquiera de sus combinaciones.

Como se usa en la presente, "diámetro medio de partícula" es el diámetro de partícula promedio medido mediante el uso de técnicas tales como dispersión de luz láser, análisis de imágenes o análisis de tamiz.

Como se usa en la presente, "densidad en masa" es la masa de partículas de material dividida por el volumen total que ocupan las partículas. El volumen total incluye el volumen de partículas, el volumen de vacío interpartículas y el volumen de poros internos. La densidad en masa no es una propiedad intrínseca de un material; puede cambiar en dependencia de cómo se procese el material.

Como se usa en la presente, un "agente humectante" es un excipiente que imparte a las composiciones farmacéuticas una solubilidad y/o humectabilidad mejoradas. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen lauril sulfato de sodio (SLS), estearil fumarato de sodio (SSF), monooleato de polioxietileno 20 sorbitano (por ejemplo, Tween™), o cualquiera de sus combinaciones.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibitoriamente activo de este.

Como se usa en la presente, el término “minitableta” es equivalente al término “gránulo”.

Como se usa en la presente, “forma de dosis unitaria” y “forma de dosificación unitaria” se usan indistintamente para referirse a un empaque de minitabletas o gránulos necesarios para formar una dosis específica de API, tal como, por ejemplo, la dosis diaria o dos veces diaria de API.

Como se usa en la presente, “CFTR” o “proteína CFTR” significa proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Se conocen en la técnica las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente descripción como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como el intercambio iónico.

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentano propionato, digluconato, dodecilsulfato, edisilato (etanodisulfonato), etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrioduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinado, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N+(alquilo de C1-4)4. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los productos solubles en agua o en aceite o dispersables pueden obtenerse mediante tal cuaternización. Las sales de metal álcali o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

II. Dispersiones sólidas

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción comprenden una primera dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo y una segunda dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente

amorfo o amorfo. En algunas modalidades, una o ambas dispersiones sólidas son dispersiones secadas por pulverización.

En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 5 a 100 micras. En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 15 a 40 micras. En algunas modalidades, cada una de la primera y la segunda dispersiones sólidas comprende independientemente una pluralidad de partículas que tienen un diámetro medio de partícula de 15 micras.

En algunas modalidades, las dispersiones sólidas y las dispersiones secadas por pulverización de la descripción pueden comprender otros excipientes, tales como polímeros y/o surfactantes. Pueden usarse cualquier polímero y surfactante adecuados conocidos en la técnica. Ciertos polímeros y surfactantes ilustrativos son como se describen más abajo.

Las dispersiones sólidas de compuestos II sustancialmente amorfos o compuestos III amorfos sustancialmente, y/o compuestos III amorfos sustancialmente o compuestos II amorfos, pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, técnicas de secado por pulverización, liofilización, fusión en caliente o criotrituración/criomolinado. Típicamente, tales técnicas de secado por pulverización, liofilización, fusión en caliente o criotrituración/criomolinado dan como resultado una forma amorfa del API (por ejemplo, Compuestos II y III).

El secado por pulverización es un proceso que convierte un alimento líquido en una forma de partículas secas. Opcionalmente, puede usarse un proceso de secado secundario tal como secado en lecho fluidizado o secado al vacío para reducir los solventes residuales a niveles farmacéuticamente aceptables. Típicamente, el secado por atomización implica el contacto con una suspensión o solución líquida altamente dispersa, y un volumen suficiente de gas caliente para producir la evaporación y el secado de las gotas líquidas. La preparación para secar por pulverización puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, suspensión, dispersión coloidal o pasta que puede pulverizarse mediante el uso del aparato de secado por pulverización seleccionado. En un procedimiento, la preparación se rocía en una corriente de gas filtrado tibio que evapora el solvente y transporta el producto seco a un colector (por ejemplo, un ciclón). Después, el gas gastado se agota con el solvente, o alternativamente el aire gastado se envía a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el solvente. Los tipos de aparatos disponibles

comercialmente pueden usarse para llevar a cabo el secado por pulverización. Por ejemplo, los secadores de pulverización comerciales son fabricados por Buchi Ltd. Y Niro (por ejemplo, la línea PSD de secadores por pulverización fabricados por Niro) (véase, documentos núms. US 2004/0105820; US 2003/0144257).

Las técnicas y métodos para el secado por pulverización pueden encontrarse en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6ta Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); y Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

La eliminación del solvente puede requerir una etapa de secado posterior, tal como secado en bandeja, secado en lecho fluido, secado al vacío, secado por microondas, secado en tambor giratorio o secado al vacío bicónico. En una modalidad, las dispersiones sólidas y las dispersiones secadas por pulverización de la descripción se secan en lecho fluido. En un proceso, el solvente incluye un solvente volátil, por ejemplo, un solvente que tiene un punto de ebullición de menos de 100 °C. En algunas modalidades, el solvente incluye una mezcla de solventes, por ejemplo, una mezcla de solventes volátiles o una mezcla de solventes volátiles y no volátiles. Cuando se usan mezclas de solventes, la mezcla puede incluir uno o más solventes no volátiles, por ejemplo, cuando el solvente no volátil está presente en la mezcla en menos del 15 %, por ejemplo, menos del 12 %, menos del 10 %, menos del 8 %, menos del 5 %, menos del 3 % o menos del 2 %.

El tamaño de partícula y el intervalo de secado de temperatura pueden modificarse para preparar una dispersión sólida óptima. Como apreciarán los expertos, un tamaño de partícula pequeño conduciría a una eliminación mejorada del solvente. Sin embargo, se ha descubierto que las partículas más pequeñas pueden dar como resultado una densidad en volumen baja que, en algunas circunstancias, no proporcionan dispersiones sólidas óptimas para el procesamiento posterior.

Una dispersión sólida (por ejemplo, una dispersión secada por pulverización) descrita en la presente descripción puede incluir opcionalmente un surfactante. Un surfactante o mezcla de surfactantes generalmente disminuiría la tensión interfacial entre la dispersión sólida y un medio acuoso. Un surfactante o mezcla de surfactantes apropiado también puede mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad del/de los API (por ejemplo, Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto III sustancialmente amorfo) a partir de una dispersión sólida. Los surfactantes para usar en relación con la descripción incluyen, entre otros, ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, Spans®), ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, Tweens®), lauril sulfato de sodio (SLS), dodecilbenceno sulfonato de sodio (SDBS), dioctil sodio

sulfosuccinato (Docusato de sodio), sal sódica de ácido dioxichólico (DOSS), monostearato de sorbitán, tristearato de sorbitán, bromuro de hexadeciltimetrilamonio (HTAB), N-lauroilsarcocina de sodio, oleato de sodio, myristato de sodio, estearato de sodio, palmitato de sodio, Gelucire 44/14, ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), succinato de vitamina E d-alfa tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), lecitina, monohidrato de ácido glutámico monosódico, labrasol, PEG 8 caprílico/caprílico glicéridos, transcutol, dietilenglicol monoetil éter, Solutol HS-15, polietilenglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108 y Pluronic F127 (o cualquier otro copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronics®) o glicéridos poliglicolizados saturados (Gelucirs®)). Los ejemplos específicos de tales surfactantes que pueden usarse en relación con esta descripción incluyen, pero no se limitan a, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, lauril sulfato de sodio (SLS), TPGS de vitamina E, pluronicos y copolímeros.

En algunas modalidades, SLS se usa como un surfactante en la dispersión sólida del Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo. La cantidad de surfactante (por ejemplo, SLS) con relación al peso total de la dispersión sólida puede estar entre 0.1 - 15 % p/p. Por ejemplo, es de 0.5 % a 10 %, tal como de 0.5 a 5 %, por ejemplo, de 0.5 a 4 %, de 0.5 a 3 %, de 0.5 a 2 %, de 0.5 a 1 % o de 0.5 %. En determinadas modalidades, la cantidad del surfactante con relación al peso total de la dispersión sólida es al menos 0.1 % o al menos 0.5 %. En algunas modalidades, el surfactante es SLS en una cantidad de 0.5 % en peso.

Otro aspecto de la descripción proporciona una dispersión secada por pulverización única que comprende Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo sustancialmente, en donde la dispersión se prepara sin un polímero, y en donde la dispersión secada por pulverización se genera mediante (i) proporcionar una mezcla que consiste esencialmente en Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo sustancialmente y un solvente; y (ii) forzar la mezcla a través de una tobera en condiciones de secado por pulverización para generar la dispersión secada por pulverización.

En algunas modalidades, las dispersiones sólidas para su inclusión en una composición farmacéuticamente aceptable de la descripción pueden prepararse mediante técnicas de secado por no pulverización, tales como, por ejemplo, técnicas de secado/ molienda criogénica. Una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo o el Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo también puede prepararse mediante técnicas de extrusión por fusión en caliente.

En algunas modalidades, las dispersiones sólidas (por ejemplo, las dispersiones secadas por pulverización) de la descripción comprenden un(os) polímero(s). Cualquier polímero adecuado conocido en la técnica puede usarse en la descripción. Los polímeros ilustrativos adecuados incluyen polímeros seleccionados de polímeros a base de celulosa, polímeros a base de polioxietileno, copolímeros de polietileno–propilenglicol, polímeros a base de vinilo, polímeros a base de PEO-caprolactama de polivinilo y polímeros a base de polimetacrilato.

Los polímeros a base de celulosa incluyen una metilcelulosa, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (hipromelosa), un ftalato de hipromelosa (HPMC-P), un succinato de acetato de hipromelosa y copolímeros de estos. Los polímeros a base de polioxietileno incluyen un polietilen-polipropilenglicol, un polietilenglicol, un poloxámero y copolímeros de estos. Los polímeros a base de vinilo incluyen una polivinilpirrolidina (PVP) y PVP/VA. Los polímeros a base de PEO-caprolactama de polivinilo incluyen un copolímero de injerto a base de polietilenglicol, acetato de polivinilo y caprolactama de polivinilo (por ejemplo, Soluplus®). Los polímeros a base de polimetacrilato son polímeros catiónicos y aniónicos sintéticos de metacrilatos de dimetilaminoetilo, ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico en diferentes relaciones. Varios tipos están disponibles comercialmente y pueden obtenerse como el polvo seco, la dispersión acuosa o la solución orgánica. Los ejemplos de tales polímeros a base de polimetacrilato incluyen un poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) (1:1), un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metilmetacrilato y un Eudragit®.

En algunas modalidades, el polímero a base de celulosa es un succinato de acetato de hipromelosa (también conocido como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa o HMPCAS) y una hipromelosa (también conocida como hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC), o una combinación de succinato de acetato de hipromelosa y una hipromelosa. HPMCAS está disponible en varios grados en base al contenido de grupos acetilo y succinilo (wt %) en la molécula de HPMCAS y en el tamaño de partícula. Por ejemplo, están disponibles los grados L, M y H de HPMCAS. HPMCAS-H es un grado que contiene aproximadamente 10-14 % en peso de grupos acetilo y aproximadamente 4-8 % en peso de grupos succinilo. Cada grado de HPMCAS está disponible en dos tamaños de partícula, F (fino) y G (granular). La HPMC viene en varios tipos (por ejemplo, tipos HPMC E, F, J y K). El tipo E de HPMC significa que hay aproximadamente 28-30 % de grupos metoxi y aproximadamente 7-12 % de grupos hidroxipropoxi. Existen varios grados E que varían de viscosidad baja a alta. Por ejemplo, E3 significa que la viscosidad es de aproximadamente 2.4-3.6 milipascal segundos (mPa·s) para HPMC medida al 2 % en agua a 20

°C; E15 significa que la viscosidad es de aproximadamente 12-18 mPa·s para la HPMC medido al 2 % en agua a 20 °C; y E50 significa que la viscosidad es de aproximadamente 40-60 mPa·s para la HPMC medido al 2 % en agua a 20 °C.

En algunas modalidades, el polímero a base de celulosa es un succinato de acetato de hipromelosa y una hipromelosa, o una combinación de succinato de acetato de hipromelosa y una hipromelosa. En algunas modalidades, el polímero a base de celulosa es hipromelosa E15, hipromelosa acetato succinato L o hipromelosa acetato succinato H. En algunas modalidades, el polímero a base de polioxietileno o copolímero de polietileno–propilenglicol es un polietilenglicol o un plurónico. En algunas modalidades, el polímero a base de polioxietileno o copolímero de polietileno–propilenglicol es polietilenglicol 3350 o poloxámero 407. En algunas modalidades, el polímero a base de vinilo es un polímero a base de vinilpolivinilpirrolidina, tal como K30 de polivinilpirrolidina o VA 64 de polivinilpirrolidina. En algunas modalidades, el polímero de polimetacrilato es Eudragit L100-55 o Eudragit® E PO. En algunas modalidades, el(los) polímero(s) se selecciona(n) de polímeros celulósicos tales como HPMC y/o HPMCAS.

En una modalidad, un polímero es capaz de disolverse en medios acuosos. La solubilidad de los polímeros puede ser independiente del pH o dependiente del pH. Estos últimos incluyen uno o más polímeros entéricos. El término "polímero entérico" se refiere a un polímero que es preferentemente soluble en el ambiente menos ácido del intestino con relación al ambiente más ácido del estómago, por ejemplo, un polímero que es insoluble en medios acuosos ácidos pero soluble cuando el pH está por encima de 5-6. Un polímero apropiado es químicamente y biológicamente inerte. Para mejorar la estabilidad física de las dispersiones sólidas, la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero es lo más alta posible. Por ejemplo, los polímeros que tienen una temperatura de transición vítrea al menos igual a o mayor que la temperatura de transición vítrea del API. Otros polímeros tienen una temperatura de transición vítrea que está dentro de 10 a 15 °C del API.

Adicionalmente, la higroscopicidad de los polímeros es tan baja, por ejemplo, menos del 10 %. Para el propósito de la comparación en esta solicitud, la higroscopicidad de un polímero o composición se caracteriza a 60 % de humedad relativa. En algunas modalidades preferidas, el polímero tiene menos del 10 % de absorción de agua, por ejemplo, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 % o menos del 2 % de absorción de agua. La higroscopicidad también puede afectar la estabilidad física de las dispersiones sólidas. Generalmente, la humedad que se adsorbe en los polímeros puede reducir en

gran medida la Tg de los polímeros así como también las dispersiones sólidas resultantes, lo que reducirá aún más la estabilidad física de las dispersiones sólidas como se describió anteriormente.

En una modalidad, el polímero es uno o más polímeros solubles en agua o polímero(s) parcialmente soluble(s) en agua. Los polímeros solubles en agua o parcialmente solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG); alcoholes polivinílicos (PVA); acrilatos, tales como polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, β-ciclodextina) y copolímeros y derivados de estos, que incluyen, por ejemplo, PVP-VA (polivinilpiridona-acetato de vinilo).

En algunas modalidades, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como HPMC E50, HPMC E15 o HPMC E3.

Como se analiza en la presente descripción, el polímero puede ser un polímero entérico dependiente del pH. Tales polímeros entéricos dependientes del pH incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa (por ejemplo, acetato de ftalato de celulosa (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de la misma (por ejemplo, una sal de sodio tal como (CMC-Na)); trimelitatocetato de celulosa (CAT), ftalato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), ftalato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP) y ftalato de acetato de metilcelulosa (MCAP), o polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S). En algunas modalidades, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). En algunas modalidades, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa de grado HG (HPMCAS-HG).

En aún otra modalidad, el polímero es un copolímero de polivinilpirrolidona, por ejemplo, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA).

En modalidades en las que el Compuesto II o el Compuesto III forma una dispersión sólida con un polímero, por ejemplo, con un polímero HPMC, HPMCAS o PVP/VA, la cantidad de polímero con relación al peso total de la dispersión sólida varía de 0.1 % a 99 % en peso. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los porcentajes en peso de fármaco, polímero y otros excipientes como se describen dentro de una dispersión se dan en porcentajes en peso. La cantidad de polímero es típicamente al menos 20 %, y preferentemente al menos 30 %, por ejemplo, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 % o 50 % (por ejemplo, 49.5 %). La cantidad es típicamente 99 % o menos, y preferentemente 80 % o menos, por ejemplo, 75 % o menos, 70 % o menos, 65 % o menos, 60 % o menos, o 55 % o menos. En una modalidad, el polímero está en una

cantidad de hasta 50 % del peso total de la dispersión (y aún más específicamente, entre 40 % y 50 %, tal como 49 %, 49.5 % o 50 %).

En algunas modalidades, el Compuesto II (o el Compuesto III) y el polímero están presentes en cantidades de peso aproximadamente iguales, por ejemplo, cada uno del polímero y el fármaco constituyen la mitad del porcentaje en peso de la dispersión. Por ejemplo, el polímero está presente en 49.5 % en peso y el Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo (o el Compuesto III amorfo sustancialmente amorfo) está presente en 50 % en peso. En otra modalidad, el Compuesto II sustancialmente amorfo o el Compuesto III amorfo sustancialmente (o el Compuesto II amorfo sustancialmente o el Compuesto III amorfo sustancialmente) está presente en una cantidad mayor que la mitad del porcentaje en peso de las dispersiones. En algunas modalidades, una primera dispersión sólida comprende de 70 % en peso a 90 % en peso (por ejemplo, de 75 % en peso a 85 % en peso) de Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo. En algunas modalidades, una segunda dispersión sólida comprende de 70 % en peso a 90 % en peso (por ejemplo, de 75 % en peso a 85 % en peso) de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo. Por ejemplo, en algunas modalidades, en una dispersión sólida que comprende el Compuesto II, el polímero está presente en 20 % en peso y el Compuesto II sustancialmente amorfo está presente en 80 % en peso. En otras modalidades, una dispersión sólida de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo comprende 19.5 % en peso de polímero, 80 % en peso de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo y 0.5 % en peso de SLS.

En una modalidad, la dispersión sólida de Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo comprende aproximadamente 80 por ciento de Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 20 por ciento de HPMC en peso de la dispersión sólida.

En una modalidad, la dispersión sólida de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo comprende aproximadamente 80 por ciento de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 19.5 por ciento de HPMCAS en peso de la dispersión sólida, y aproximadamente 0.5 por ciento de SLS en peso de la dispersión.

Cualquier dispersión secada por pulverización adecuada de Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo y Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo puede usarse para las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. Algunos ejemplos de dispersiones secadas por pulverización de Compuesto II amorfo sustancialmente o amorfo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos núms. WO 2015/160787 y WO 2011/119984,

cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia. Algunos ejemplos de dispersiones secadas por pulverización de Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos núms. WO 2013/130669, WO 2010/019239 y WO 2007/079139, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

III. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla de dos API correctores de CF (por ejemplo, Compuesto I cristalino forma A y una dispersión sólida del Compuesto II sustancialmente amorfo o amorfo) y un API potenciador de CF (por ejemplo, una dispersión sólida del Compuesto III sustancialmente amorfo o amorfo). Como se ejemplifica en la presente descripción, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una mezcla en polvo de Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III y uno o más excipientes descritos en la presente descripción. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse en gránulos, píldoras, partículas o una o más minitabletas. La composición farmacéutica es capaz de formularse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una tableta, cápsula, sobre, pastillas, empaque tipo burbuja y similares que contiene el polvo y/o forma comprimida de la composición farmacéutica de la presente invención en cantidades de dosificación especificadas.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una minitableta o gránulo, cada gránulo comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 mg del Compuesto I cristalino forma A. Por ejemplo, cada gránulo/minitableta puede comprender aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.25 mg o aproximadamente 1.5 mg del Compuesto I cristalino forma A. Cada forma de dosificación unitaria (por ejemplo, empaque de gránulos) proporciona de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 20 mg del Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 80 mg del Compuesto I cristalino forma A. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 100 mg del Compuesto I cristalino forma A.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una minitableta o gránulo, cada gránulo comprende de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 0.75 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. Por ejemplo, cada

gránulo/minitableta puede comprender aproximadamente 0.25 mg, aproximadamente 0.5 mg o aproximadamente 0.75 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 10 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 40 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de minitableta o gránulo, cada gránulo comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. Por ejemplo, cada gránulo/minitableta puede comprender aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.7 mg, aproximadamente 0.8 mg o aproximadamente 1.0 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 15 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 60 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, la forma de dosis unitaria comprende aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de minitableta o gránulo, cada gránulo o minitableta comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 mg del Compuesto I cristalino forma A, de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 0.75 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo. En algunas modalidades, cada gránulo/minitableta comprende 1.1 mg del Compuesto I forma A cristalino, 0.55 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo y 0.82 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;
b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y un polímero;
c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y un polímero;
d. uno o más rellenos;
e. un desintegrante;

f. un edulcorante;

g. un deslizante; y

h. un lubricante.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que comprende tanto el Compuesto II sustancialmente amorfo Compuesto III sustancialmente amorfo;

c. uno o más rellenos;

xxx. un desintegrante;

d. un edulcorante;

e. un deslizante; y

f. un lubricante.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y HPMC;

c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y HPMCAS;

d. uno o más rellenos;

e. un desintegrante;

f. un edulcorante;

g. un deslizante; y

h. un lubricante.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto II sustancialmente amorfo y aproximadamente 20 % en peso de HPMC;

c. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto III sustancialmente amorfo, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS;

d. uno o más rellenos;

e. un desintegrante;
f. un edulcorante;
g. un deslizante; y
h. un lubricante.

Además de la dispersión sólida del Compuesto II y el Compuesto III, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también comprenden uno o más excipientes tales como rellenos, edulcorantes, desintegrantes, agentes humectantes, deslizantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes o sus combinaciones. Se señala que algunos excipientes pueden servir para más de una función, tal como algunos rellenos también pueden ser edulcorantes y algunos desintegrantes también pueden ser agentes humectantes (por ejemplo, el manitol es relleno y edulcorante).

Los rellenos adecuados para la presente invención son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la estabilidad química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los ejemplos del(los) relleno(s) pueden incluir, pero no se limitan a, manitol, lactosa, sacarosa, dextrosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, alcoholes polihídricos, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, talco, almidón (es decir, almidón de papa), almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio y carbonato de calcio, o sus combinaciones.

En una modalidad, el relleno comprende celulosa microcristalina.

En una modalidad adicional, el uno o más rellenos en la composición farmacéutica de la invención es un relleno binario que comprende una mezcla de 2 rellenos. En otra modalidad adicional, el relleno binario es una mezcla de manitol y otro relleno. En otra modalidad, el relleno binario es una mezcla de lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada, y otro relleno. En ciertas modalidades, el relleno binario es una mezcla de manitol y lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un relleno binario, en donde el relleno binario comprende manitol y otro relleno en una relación de aproximadamente 3:1 de manitol a otro relleno, una relación de aproximadamente 1:1 de manitol a otro relleno, o una relación de aproximadamente 1:3 de manitol a otro relleno. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un relleno binario, en donde el relleno binario comprende lactosa y otro relleno en una relación de aproximadamente 3:1 de lactosa a otro relleno, una

relación de aproximadamente 1:1 de lactosa a otro relleno, o una relación de aproximadamente 1:3 de lactosa a otro relleno. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un relleno binario, en donde el relleno binario comprende manitol y lactosa en una relación de aproximadamente 3:1 manitol a lactosa o una relación de aproximadamente 1:1 manitol a lactosa. En determinadas modalidades, el relleno binario está compuesto de manitol y lactosa en una relación de aproximadamente 1:3 manitol a lactosa.

La composición farmacéutica también comprende un edulcorante para enmascarar y mejorar el sabor de la composición. En algunas modalidades, uno o más edulcorantes incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes naturales y artificiales. Los ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, glucosa, sacarosa, maltosa, manosa, dextrosa, fructosa, lactosa, trehalosa, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol, manitol, tagatosa, glicerina, eritritol, isomaltosa, maltosa, sucralosa, aspartame, neotame, alitame, neohesperidina, dihidrochalcona, ciclamato (es decir, ciclamato de sodio), taumatina, acesulfamo de potasio, sacarina y sacarina de sodio. En ciertas modalidades, el edulcorante comprende sucralosa en una concentración de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso.

Los desintegrantes adecuados para la presente invención mejoran la dispersión de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los desintegrantes ilustrativos incluyen: croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AcDiSol), alginato de sodio, alginato de calcio, ácido algínico, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona, crospovidona, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa y sus derivados, carboximetilcelulosa de sodio, polisacárido de soja, arcillas, gomas (es decir, goma guar), una resina de intercambio iónico, un sistema efervescente basado en ácidos alimentarios y un componente de carbonato alcalino, y bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 8 % de croscarmelosa de sodio, por peso de la composición. En otro ejemplo, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 6 % en peso de croscarmelosa de sodio, por peso de la composición.

Los agentes humectantes y/o surfactantes adecuados para la presente invención pueden mejorar la solubilidad o la humectabilidad de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad

química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el uno o más agentes humectantes incluyen uno o más surfactantes. Los ejemplos de agentes humectantes/surfactantes pueden incluir, pero no se limitan a los siguientes: lauril sulfato de sodio (también llamado dodecil sulfato de sodio (SDS)), alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, gelatina, caseína, docusato de sodio, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, polietilenglicoles, fosfatos, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 80, polisorbato 20), goma de acacia, colesterol, tragacanto, éteres de polioxietileno 20 estearilo, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, aceites de ricino hidrogenados pegilados, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, vitamina E o derivados de tocoferol, TPGS de vitamina E, ésteres de tocopherol, lecitina, fosfolípidos y sus derivados, poloxámeros, ácido esteárico, ácido oleico, alcohol oleico, alcohol cetílico, mono y diglicéridos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos (es decir, monostearato de glicerilo), palmitoestearato de etilenglicol, polioxilglicéridos, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, alquilo aril poliéter alcoholes (Triton®) y oleato de poliglicerilo. El uso de agentes humectantes en las composiciones farmacéuticas de la invención es opcional.

Los deslizantes adecuados para la presente invención mejoran las propiedades de flujo de la composición farmacéutica y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la estabilidad química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Un “deslizante” es una sustancia para promover el flujo de polvo mediante la reducción de la fricción y la cohesión entre partículas. En determinadas modalidades, el uno o más excipientes pueden incluir uno o más deslizantes. Los ejemplos de los deslizantes pueden incluir, pero no se limitan a, talco, sílice coloidal (por ejemplo, Cabosil M-5P), sílice precipitada, óxido de magnesio, silicato de magnesio, leucina y almidón. En algunas modalidades, las composiciones de la invención contienen dióxido de silicio coloidal como un deslizante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente de 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de dióxido de silicio coloidal, por peso de la composición. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente 1.0 % en peso de dióxido de silicio coloidal, por peso de la composición.

Los lubricantes adecuados para la presente invención mejoran la compresión y la eyección de composiciones farmacéuticas comprimidas de un troquel. Los lubricantes pueden tener además propiedades antiadherentes o antiadherentes, y minimizar la adherencia en varias operaciones de la

presente invención, incluidas operaciones tales como encapsulación, y son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los ejemplos de los lubricantes pueden incluir, pero no se limitan a, talco, ácido graso, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, monostearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, aceites hidrogenados (es decir, aceite vegetal hidrogenado), polietilenglicol, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, leucina, benzoato de sodio, o una de sus combinaciones. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden estearato de magnesio como un deslizante. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso de estearato de magnesio, por peso de la composición. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica de la invención comprende aproximadamente 1.0 % en peso de estearato de magnesio, por peso de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más colorantes, sabores y/o fragancias para mejorar el atractivo visual, el sabor y/o el aroma de la composición. Los colorantes, sabores o fragancias adecuados son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la solubilidad, la estabilidad química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un colorante, un sabor y/o una fragancia.

Los agentes saborizantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, sabores, que son conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, sabores naturales, sabores artificiales y sus combinaciones. Los agentes saborizantes son compatibles con los ingredientes de la composición farmacéutica, es decir, no reducen sustancialmente la estabilidad química, la estabilidad física o la actividad biológica de la composición farmacéutica. Los agentes saborizantes pueden elegirse, por ejemplo, de aceites saborizantes sintéticos y aromáticos saborizantes y/u aceites, oleorresinas, extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutas y similares, y sus combinaciones. Los ejemplos no limitantes de aceites saborizantes incluyen aceite de menta, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, aceite de salvia, macis, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Los agentes saborizantes adecuados también incluyen, por ejemplo, sabores derivados de flores o frutas artificiales,

naturales y sintéticas tales como vainilla, etil vainillina, aceites cítricos (por ejemplo, limón, naranja, mandarina, lima y pomelo), y esencias de frutas (por ejemplo, sabor natural y/o artificial de manzana, pera, durazno, naranja, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque), y similares, y sus combinaciones. Los agentes saborizantes pueden usarse en forma líquida o sólida y, como se indicó anteriormente, pueden usarse individualmente o en mezcla. Otros agentes saborizantes pueden incluir, por ejemplo, ciertos aldehídos y ésteres, por ejemplo, acetato de cinamilo, cinamaldehído, dietilacetal de citral, acetato de dihidrocarvilo, formiato de eugenilo, p-metilamisol y similares, y sus combinaciones.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que puede usarse para tratar a un paciente que posee formas mutantes de CFTR humano. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir una mezcla en polvo de los ingredientes de la composición farmacéutica descritos anteriormente formulada para contenerse en una cápsula, paquete, bolsa, sobre o algún otro contenedor operable para proporcionar una dosis unitaria de la composición farmacéutica en polvo a un paciente que lo necesite.

En otras modalidades, la presente invención proporciona formas de dosis sólidas y formas de dosis unitaria que comprenden una composición farmacéutica formulada o comprimida en un gránulo, píldora, partícula, minitableta, espolvoreado, y similares. Las formas de dosis sólida y las formas de dosis unitaria comprenden composiciones farmacéuticas en polvo comprimido como se describió anteriormente con la adición de uno o más excipientes funcionales, por ejemplo, un desintegrante, deslizante, lubricante, relleno y/o un agente humectante para facilitar la compresión de la composición farmacéutica en polvo en una composición farmacéutica comprimida, y para facilitar la desintegración y disolución del polvo comprimido. La composición farmacéutica comprimida (formas de dosis sólidas) tales como gránulos, píldoras, partículas, minitabletas y similares pueden formularse en formas de dosis unitaria tales como tabletas, cápsulas, bolsas, paquetes, sobres, botellas y empaques tipo burbuja que contienen una o una pluralidad de tales formas de dosis sólidas. El número de formas de dosis sólidas requeridas para cada forma de dosis unitaria dependerá de la concentración de los Compuestos I, II y III en cada forma de dosis sólida (por ejemplo, cada gránulo, píldora o minitableta), y la cantidad final requerida del Compuesto I requerida por la forma de dosis unitaria. Solo a modo de ilustración, si una forma de dosis unitaria (por ejemplo, una cápsula, bolsa, paquete, sobre, botella o empaque tipo burbuja que contiene una minitableta o pluralidad de minitabletas) requiere una dosis final de aproximadamente 100 mg del Compuesto I, 50 mg del Compuesto II y 75 mg del Compuesto III, y cada minitableta pesa

aproximadamente 7 mg, y cada minitableta contiene aproximadamente 1.1 mg del Compuesto I, aproximadamente 0.55 mg del Compuesto II y aproximadamente 0.82 mg del Compuesto III, entonces cada cápsula o paquete debe contener aproximadamente 90 minitabletas para alcanzar una dosis de aproximadamente 100 mg del Compuesto I, aproximadamente 50 mg del Compuesto II y aproximadamente 75 mg del Compuesto III. Si una forma de dosis unitaria requiere una dosis final de aproximadamente 80 mg del Compuesto I, aproximadamente 40 mg del Compuesto II y aproximadamente 60 mg del Compuesto III, y cada minitableta pesa aproximadamente 7 mg, entonces cada cápsula, bolsa, paquete, sobre, botella o empaque tipo burbuja debe contener aproximadamente 72 minitabletas. Si una forma de dosis unitaria requiere una dosis final de aproximadamente 20 mg del Compuesto I, aproximadamente 10 mg del Compuesto II y aproximadamente 15 mg del Compuesto III, y cada minitableta pesa aproximadamente 7 mg, entonces cada cápsula, bolsa, paquete, sobre, botella o empaque tipo burbuja debe contener aproximadamente 18 minitabletas.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;
b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y un polímero;
c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y un polímero;
d. uno o más rellenos;
e. un desintegrante;
f. un edulcorante;
g. un deslizante; y
h. un lubricante,

en donde la forma de dosis unitaria comprende el Compuesto I cristalino forma A en una cantidad que varía de aproximadamente 20 mg a 100 mg, el Compuesto II sustancialmente amorfo o el Compuesto II amorfo en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, y el Compuesto II sustancialmente amorfo o el Compuesto II amorfo en una cantidad que varía de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;
b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y un polímero;
c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y un polímero;
d. uno o más rellenos;
e. un desintegrante;
f. un edulcorante;
g. un deslizante; y
h. un lubricante,

en donde la forma de dosis unitaria comprende 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, 50 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 75 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;
b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y un polímero;
c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y un polímero;
d. uno o más rellenos;
e. un desintegrante;
f. un edulcorante;
g. un deslizante; y
h. un lubricante,

en donde la forma de dosis unitaria comprende 80 mg del Compuesto I cristalino forma A, 40 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 60 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;
b. una dispersión sólida que comprende el Compuesto II sustancialmente amorfo y un polímero;
c. una dispersión sólida que comprende el Compuesto III sustancialmente amorfo y un polímero;
d. uno o más rellenos;

e. un desintegrante;

f. un edulcorante;

g. un deslizante; y

h. un lubricante,

en donde la forma de dosis unitaria comprende 20 mg del Compuesto I cristalino forma A, 10 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 15 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto II sustancialmente amorfo y aproximadamente 20 % en peso de HPMC;

c. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto III sustancialmente amorfo, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS;

d. un relleno binario compuesto de manitol y lactosa;

e. croscarmelosa de sodio;

f. sucralosa;

g. dióxido de silicio coloidal; y

h. estearato de magnesio,

en donde la forma de dosis unitaria comprende el Compuesto I cristalino forma A en una cantidad que varía de aproximadamente 20 mg a 100 mg, el Compuesto II sustancialmente amorfo o el Compuesto II amorfo en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, y el Compuesto III sustancialmente amorfo o el Compuesto III amorfo en una cantidad que varía de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto II sustancialmente amorfo y aproximadamente 20 % en peso de HPMC;

c. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto III sustancialmente amorfo, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS;

d. un relleno binario compuesto de manitol y lactosa;

e. croscarmelosa de sodio;

f. sucralosa;

g. dióxido de silicio coloidal; y

h. estearato de magnesio.

en donde la forma de dosis unitaria comprende 100 mg del Compuesto I cristalino forma A, 50 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 75 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto II sustancialmente amorfo y aproximadamente 20 % en peso de HPMC;

c. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto III sustancialmente amorfo, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS;

d. un relleno binario compuesto de manitol y lactosa;

e. croscarmelosa de sodio;

f. sucralosa;

g. dióxido de silicio coloidal; y

h. estearato de magnesio.

en donde la forma de dosis unitaria comprende 80 mg del Compuesto I cristalino forma A, 40 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 60 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas en una forma de dosis unitaria, en donde cada una de las minitabletas comprende:

a. Compuesto I cristalino forma A;

b. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto II sustancialmente amorfo y aproximadamente 20 % en peso de HPMC;

c. una dispersión sólida que contiene aproximadamente 80 % en peso del Compuesto III sustancialmente amorfo, aproximadamente 19.5 % en peso de HPMCAS y aproximadamente 0.5 % en peso de SLS;

d. un relleno binario compuesto de manitol y lactosa;

e. croscarmelosa de sodio;

f. sucralosa;

g. dióxido de silicio coloidal; y

h. estearato de magnesio.

en donde la forma de dosis unitaria comprende 20 mg del Compuesto I cristalino forma A, 10 mg del Compuesto II sustancialmente amorfo o Compuesto II amorfo, y 15 mg del Compuesto III sustancialmente amorfo o Compuesto III amorfo.

IV. Administración de una composición farmacéutica

En otro aspecto, la invención también proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una de las composiciones farmacéuticas como se define en la presente descripción. En algunas modalidades, la enfermedad es fibrosis quística.

En algunas modalidades, los métodos de administración de la presente invención incluyen administrar por vía oral un líquido o bebida que incluye, pero sin limitarse a, leche (que incluye leche materna), fórmula para bebés o fórmula infantil, o un alimento blando que incluye, pero sin limitarse a, puré de manzana, yogur natural, helado, alimento para bebés (que incluye zanahorias y puré de zanahorias) en el que se ha rociado la forma de dosis unitaria de una composición farmacéutica de la invención. Se señala que cualquiera de los métodos de administración de la presente invención puede incluir opcionalmente la administración oral con alimentos que contienen grasa, tales como una comida o bocadillo de CF alto en calorías y alto en grasa estándar. En algunas modalidades, cualquiera de los métodos de administración de la presente invención puede incluir opcionalmente administrar por vía oral simultáneamente con, antes o después de un alimento que contiene grasa tal como una comida o bocadillo de CF alto en calorías y alto en grasa estándar.

También se señala que los métodos de administración de la presente invención incluyen administrar las composiciones de la presente invención a un paciente de acuerdo con la edad o el

peso. En algunas modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente tiene de 12 a 24 meses o de 2 a 5 años de edad. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, entre otros, aquellos que pesan más de o igual a aproximadamente 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, entre otros, aquellos que pesan menos de 14 kilogramos. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 7.5 kilogramos a menos de 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye a aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente de 2.5 kilogramos a menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una

composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a más de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente cada 12 horas al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 2.5 kilogramos a más de 2.5 kilogramos.

También se señala que los métodos de administración de la presente invención incluyen administrar las composiciones de la presente invención a un paciente de acuerdo con la edad o el peso. En algunas modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente tiene de 12 a 24 meses o de 2 a 5 años de edad. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, pero no se limita a, aquellos que pesan más de o igual a aproximadamente 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, entre otros, aquellos que pesan

menos de 14 kilogramos. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente de 7.5 kilogramos a menos de 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye a aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente de 2.5 kilogramos a menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a más de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta

que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 2.5 kilogramos a más de 2.5 kilogramos.

También se señala que los métodos de administración de la presente invención incluyen administrar las composiciones de la presente invención a un paciente de acuerdo con la edad o el peso. En algunas modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente tiene de 12 a 24 meses o de 2 a 5 años de edad. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, entre otros, aquellos que pesan más de o igual a aproximadamente 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye, entre otros, aquellos que pesan menos de 14 kilogramos. En aún otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 7.5 kilogramos a menos de 14 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye a aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende

una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente de 2.5 kilogramos a menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 7.5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 5 kilogramos a más de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan menos de 5 kilogramos. En otras modalidades, el método de administración de una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente dos veces al día al menos una cápsula o paquete que contiene una minitableta o una pluralidad de minitabletas, en donde cada minitableta que comprende una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, en donde el paciente incluye aquellos que pesan aproximadamente 2.5 kilogramos a más de 2.5 kilogramos.

En algunas modalidades, el método incluye tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una composición en polvo o una composición farmacéutica comprimida. En una modalidad, una cápsula o un paquete que contiene una composición farmacéutica en polvo que comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg del Compuesto I, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg del Compuesto II amorfo o sustancialmente amorfo, y aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg del Compuesto III amorfo o sustancialmente amorfo se administra al paciente.

En algunas modalidades, el método incluye tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica comprimida de la invención, es decir, una cápsula o un paquete que contiene minitabletas o

gránulos que comprenden aproximadamente 100 mg del Compuesto I, aproximadamente 50 mg del Compuesto II y aproximadamente 75 mg del Compuesto III. En algunas modalidades, el método incluye tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica comprimida de la invención, es decir, una cápsula o un paquete que contiene minitabletas o gránulos que comprenden aproximadamente 80 mg del Compuesto I, aproximadamente 40 mg del Compuesto II y aproximadamente 60 mg del Compuesto III. En algunas modalidades, el método incluye tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica comprimida de la invención, es decir, una cápsula o un paquete que contiene minitabletas o gránulos que comprenden aproximadamente 20 mg del Compuesto I, aproximadamente 10 mg del Compuesto II y aproximadamente 15 mg del Compuesto III.

También se señala que los métodos de administración de la presente invención pueden incluir opcionalmente administrar por vía oral una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción en ausencia de alimentos o bebidas. En el presente método, la administración oral se realiza directamente después, o poco después (por ejemplo, dentro de los 30 minutos) de que el paciente coma o beba. En otra modalidad, la administración oral se realiza al menos 1 hora (por ejemplo, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas o al menos 24 horas) después de comer o beber. Por ejemplo, en un ejemplo, el método de administrar una composición farmacéutica incluye administrar por vía oral a un paciente al menos una vez al día al menos una cápsula o el contenido de un paquete o una bolsa que comprende una minitableta o una pluralidad de minitabletas, cada minitableta que contiene Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III, uno o más rellenos, un edulcorante, un desintegrante, opcionalmente un agente humectante, un deslizante; y un lubricante, y otro procedimiento terapéutico o médico. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los procedimientos y/o agentes terapéuticos deseados y el efecto terapéutico deseado que se logrará. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente descripción, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, se conocen como “apropiados para la enfermedad o afección que se trata”.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio o un agente nutricional.

En una modalidad, el agente adicional es un antibiótico. Los antibióticos ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen tobramicina, que incluye el polvo inhalado de tobramicina (TIP), azitromicina, aztreonam, que incluye la forma en aerosol del aztreonam, amikacina, que incluye las formulaciones liposomales de esta, ciprofloxacina, que incluye formulaciones adecuadas para administración por inhalación de esta, levofloxacina, que incluye formulaciones en aerosol de esta y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

En otra modalidad, el agente adicional es un mucolito. Los mucolitos ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen el Pulmozyme®.

En otra modalidad, el agente adicional es un broncodilatador. Algunos broncodilatadores ejemplares son el albuterol, el sulfato de metaproterenol, el acetato de pirbuterol, el salmeterol o el sulfato de terbutalina.

En otra modalidad, el agente adicional es efectivo para restaurar el líquido de la superficie de las vías respiratorias pulmonares. Tales agentes mejoran el movimiento de la sal dentro y fuera de las células, lo que permite que el moco en la vía respiratoria pulmonar esté más hidratado y, por lo tanto, se elimine más fácilmente. Tales agentes ilustrativos incluyen solución salina hipertónica, denufosol tetrasódico ([[(3S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1-il)-3-hidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil][[[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-dihidroxioxolan-2-il]metoxi-hidroxifosforil]oxi-hidroxifosforil]hidrógeno fosfato), o broncitol (formulación inhalada de manitol).

En otra modalidad, el agente adicional es un agente antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Tales agentes ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen ibuprofeno, ácido docosahexaenoico (DHA), sildenafil, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxicloroquina o simavastatina.

En otra modalidad, el agente adicional es un modulador de CFTR distinto del Compuesto I, es decir, un agente que tiene el efecto de modular la actividad de CFTR. Tales agentes ilustrativos incluyen ataluren ("PTC124®"; ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico), sinapultida, lancovutida, depelestat (un inhibidor de la elastasa de neutrófilos recombinante humano), cobiprostone (ácido 7-{(2R, 4aR, 5R, 7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il}heptanoico), o ácido (3-(6-(1-(2,2-

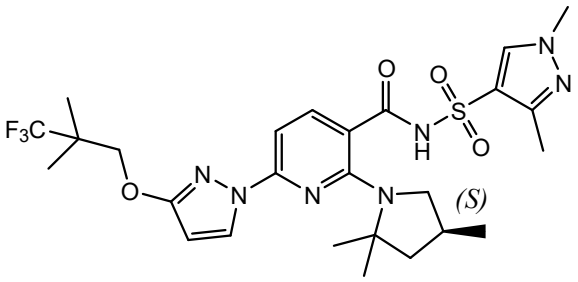
difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico. En otra modalidad, el agente adicional es ácido (3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il) ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

En otra modalidad, el agente adicional es un agente nutricional. Tales agentes ilustrativos incluyen pancrelipasa (reemplazo de enzima pancreática), que incluye Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotamase® (anteriormente Trizytek®), Aquadeks®, o inhalación de glutatión. En una modalidad, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

V. Ejemplos

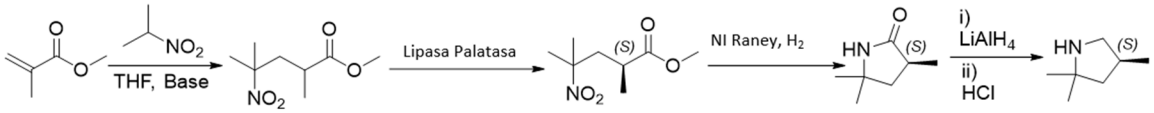
Para que la invención descrita en la presente descripción se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto I: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto I):

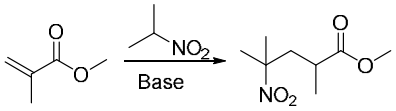


Las síntesis del Compuesto I y el Compuesto I cristalino forma A se describen completamente en los documentos núms. WO 2018/107100 y WO 2019/018395, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia. Estas referencias demuestran que el Compuesto I es un potente corrector terapéutico del CFTR.

Parte A: Síntesis de clorhidrato de (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina



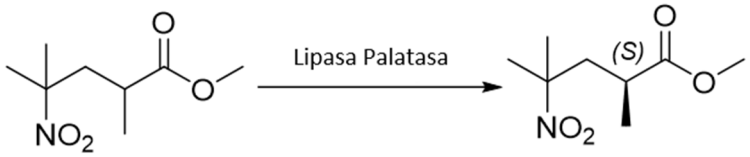
Etapa 1: metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato



Se añadió tetrahidrofurano (THF, 4.5 l) a un reactor de vidrio de 20 l y se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente. Se cargaron después 2-nitropopano (1.5 kg, 16.83 mol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1.282 kg, 8.42 mol) en el reactor, y la temperatura de la camisa se aumentó a 50 °C. Una vez que el contenido del reactor estuvo cerca de 50 °C, se añadió metacrilato de metilo (1.854 kg, 18.52 mol) lentamente durante 100 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo a o cerca de 50 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* después se transfirió de nuevo al reactor y se diluyó con metil *terc*-butil éter (MTBE) (14 l). Se añadió HCl 2 M (7.5 l) y esta mezcla se agitó durante 5 minutos y después se dejó sedimentar. Eran visibles dos capas transparentes: una fase acuosa amarilla inferior y una fase orgánica verde superior. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se agitó nuevamente con HCl 2 M (3 l). Después de la separación, los lavados con HCl se recombinaron y se agitaron con MTBE (3 l) durante 5 minutos. La capa acuosa se eliminó y todas las capas orgánicas se combinaron en el reactor y se agitaron con agua (3 l) durante 5 minutos. Después de la separación, las capas orgánicas se concentraron *al vacío* para proporcionar un aceite verde turbio. El producto crudo se trató con $MgSO_4$ y se filtró para proporcionar metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato como un aceite verde transparente (3.16 kg, 99 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (*2S*)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo

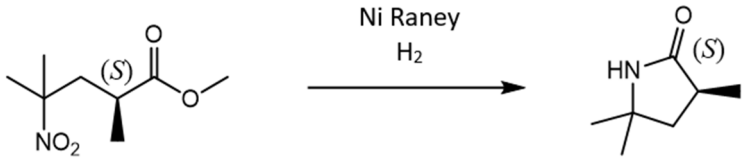


Se cargó un reactor con agua purificada (2,090 l; 10 vol) y después fosfato de potasio monobásico (27 kg, 198.4 mol; 13 g/l para la carga de agua). El pH del contenido del reactor se ajustó a pH 6.5 (± 0.2) con una solución de carbonato de potasio al 20 % (p/v). El reactor se cargó con 2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo racémico (209 kg; 1104.6 moles) y lipasa Palatasa 20000l (13 l, 15.8 kg; 0.06 vol).

La mezcla de reacción se ajustó a 32 ± 2 °C y se agitó durante 15-21 horas, y se mantuvo pH 6.5 mediante el uso de un pH stat con la adición automática de solución de carbonato de potasio al 20 %. Cuando el material de partida racémico se convirtió en >98 % ee del enantiómero S, según se determinó por GC quiral, se apagó el calentamiento externo. Después, el reactor se cargó con

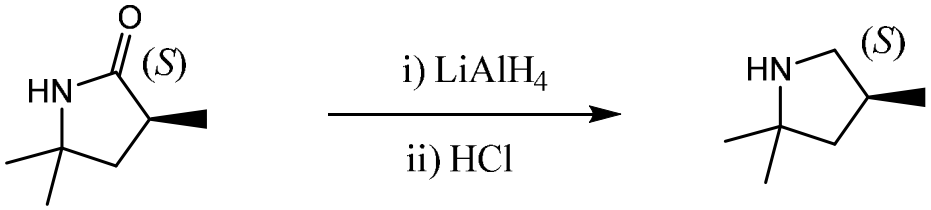
MTBE (35 l; 5 vol) y la capa acuosa se extrajo con MTBE (3 veces, 400-1,000 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 (4 veces, 522 l, 18 % p/p 2.5 vol), agua (523 l; 2.5 vol) y NaCl acuoso al 10 % (314 l, 1.5 vol). La capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar (2*S*)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo como un aceite amarillo móvil (>98 % ee, 94.4 kg; 45 % de rendimiento).

Etapa 3: Síntesis de (*3S*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona



Se purgó un reactor de 20 l con N_2. El recipiente se cargó secuencialmente con agua DI enjuagada, Ni Raney® húmedo (grado 2,800, 250 g), (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato de metilo (1,741 g, 9.2 mol) y etanol (13.9 l, 8 vol). La reacción se agitó a 900 rpm y el reactor se purgó con H_2 y se mantuvo a ~2.5 bar. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para eliminar el níquel Raney, y la torta sólida se enjuagó con etanol (3.5 l, 2 vol). La solución etanólica del producto se combinó con un segundo lote de tamaño igual y se concentró *al vacío* para reducir a un volumen mínimo de etanol (~1.5 volúmenes). Se añadió heptano (2.5 l) y la suspensión se concentró de nuevo a ~1.5 volúmenes. Esto se repitió 3 veces; la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C, se filtró al vacío y se lavó con heptano (2.5 l). El producto se secó al vacío durante 20 minutos, después se transfirió a bandejas de secado y se secó en un horno al vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar (*3S*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona como un sólido cristalino blanco (2.042 kg, 16.1 mol, 87 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, J = 9.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

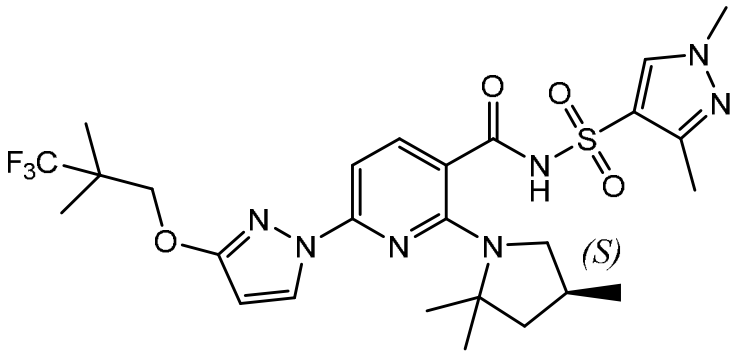
Etapa 4: Síntesis de clorhidrato de (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina

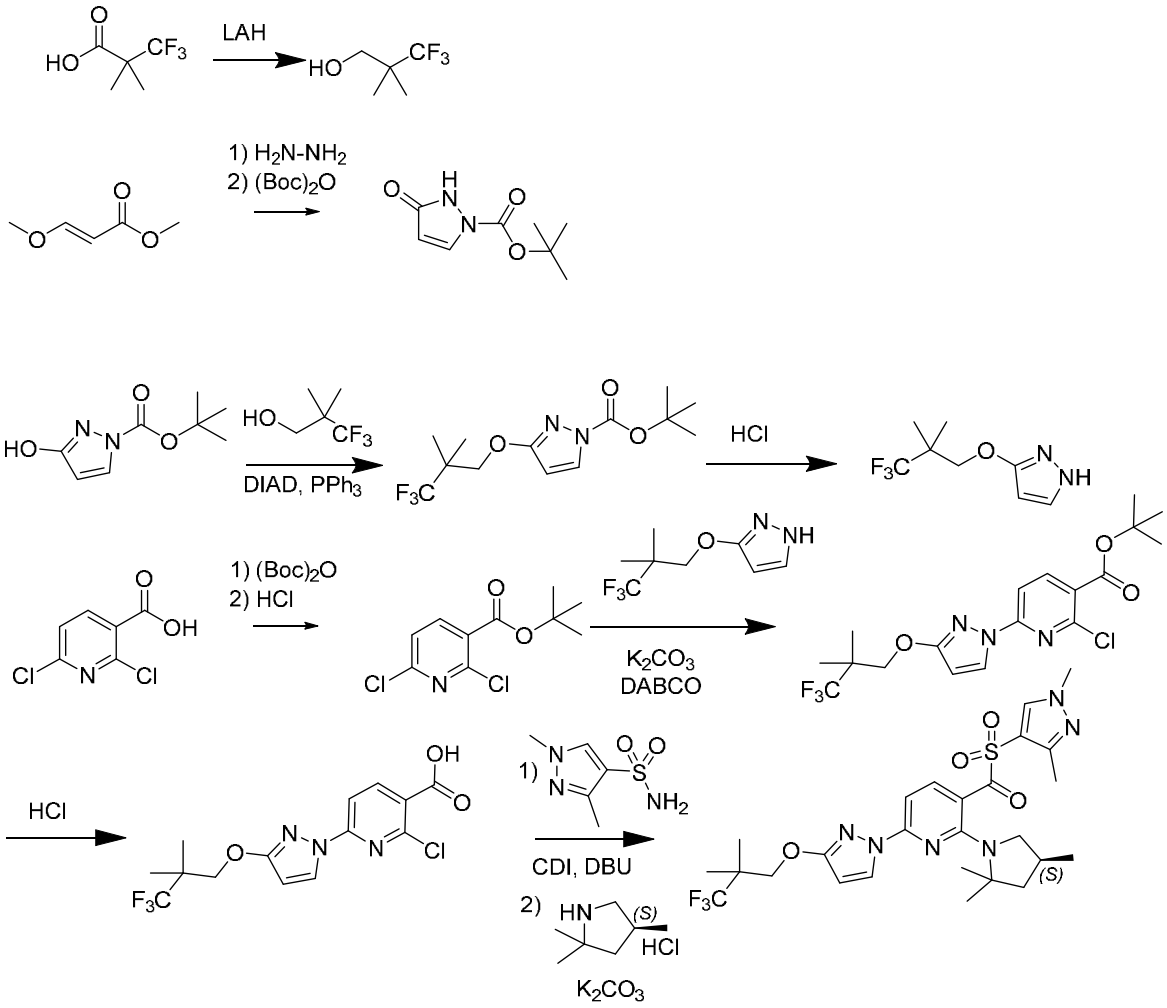


Se cargó un reactor de 120 l revestido de vidrio con gránulos de hidruro de litio y aluminio (2.5 kg, 66 mol) y THF seco (60 l) y se calentó a 30 °C. La suspensión resultante se cargó con *(S)*-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-ona (7.0 kg, 54 mol) en THF (25 l) durante 2 horas mientras se mantenía la

temperatura de reacción a 30 a 40 °C. Después de la adición completa, la temperatura de reacción se aumentó a 60 - 63 °C y se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 22 °C, después se inactivó con precaución con la adición de acetato de etilo (EtOAc) (1.0 l, 10 moles), seguido de una mezcla de THF (3.4 l) y agua (2.5 kg, 2.0 eq), y después una mezcla de agua (1.75 kg) con hidróxido de sodio acuoso al 50 % (750 g, 2 eq de agua con 1.4 eq de hidróxido de sodio con relación al aluminio), seguido de 7.5 l de agua. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con THF (3 x 25 l). El filtrado y los lavados se combinaron y se trataron con 5.0 l (58 moles) de HCl acuoso al 37 % (1.05 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La solución resultante se concentró por destilación al vacío hasta una suspensión. Se añadió isopropanol (8 l) y la solución se concentró hasta casi la sequedad mediante destilación al vacío. Se añadió isopropanol (4 l) y el producto se suspendió mediante calentamiento a aproximadamente 50 °C. Se añadió MTBE (6 l) y la suspensión se enfrió a 2-5 °C. El producto se recogió mediante filtración y se enjuagó con 12 l de MTBE y se secó en un horno de vacío (55 °C/300 torr/purga de N_2) para proporcionar *(4S)*-2,2,4-trimetilpirrolidina•HCl como un sólido cristalino blanco (6.21 kg, 75 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.34 (br d, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

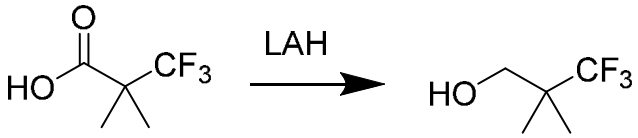
Parte B: Preparación de *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto I):





Preparación de materiales de partida:

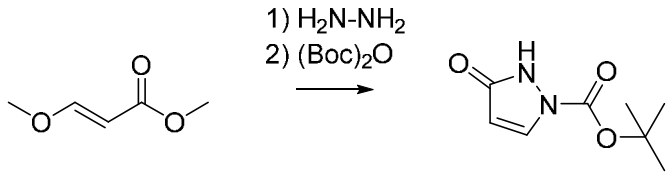
3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento, un embudo de adición y una sonda de temperatura J-Kem. El recipiente se cargó con gránulos de hidruro de litio y aluminio (LAH) (6.3 g, 0.1665 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, el recipiente se cargó con tetrahidrofurano (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 0.5 horas para permitir que los gránulos se disuelvan. Después, el baño de enfriamiento se cargó con hielo triturado en agua y la temperatura de reacción se redujo a 0 ºC. El embudo de adición se cargó con una solución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propanoico (20 g, 0.1281 mol) en tetrahidrofurano (60 ml) y la solución de

color amarillo pálido transparente se añadió gota a gota durante 1 hora. Después de terminar la adición, la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 horas. La suspensión se enfrió hasta 0 ºC con agua helada triturada en el baño de enfriamiento y después se inactivó mediante la adición muy lenta y gota a gota de agua (6.3 ml), seguido de solución de hidróxido de sodio (15 % en peso; 6.3 ml) y después finalmente con agua (18.9 ml). La temperatura de reacción de la suspensión blanca resultante se registró a 5 ºC. La suspensión se agitó a ~5 ºC durante 30 minutos y después se filtró a través de una capa de 20 mm de Celite. La torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano (2 x 100 ml). El filtrado se secó en sulfato de sodio (150 g) y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro transparente (15 g) que contenía una mezcla del producto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol en THF (73 % en peso del producto ~10.95 g, y 27 % en peso de THF según se determinó por 1H-NMR). El destilado de la evaporación rotatoria se destiló a presión atmosférica mediante el uso de una columna Vigreux de 30 cm para proporcionar 8.75 g de un residuo que contenía 60 % en peso de THF y 40 % en peso de producto (~3.5 g). La cantidad total estimada de producto es de 14.45 g (rendimiento del 79 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H).

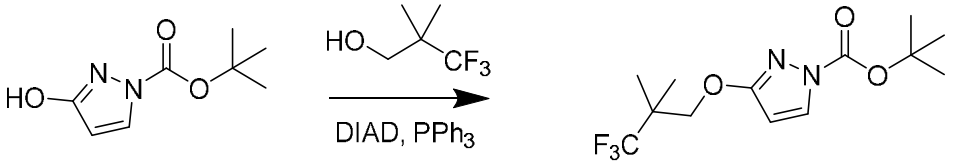
3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se inició un reactor controlado Syrris de 50 l y se configuró la camisa a 20 °C, agitación a 150 rpm, condensador de reflujo (10 °C) y purga de nitrógeno. Se añadieron MeOH (2.860 l) y (E)-3-metoxiprop-2-enoato de metilo (2.643 kg, 22.76 mol) y se tapó el reactor. La reacción se calentó a una temperatura interna de 40 °C y el sistema se configuró para mantener la temperatura de la camisa a 40 °C. Se añadió hidrato de hidracina (1,300 g de 55 % p/p, 22.31 mol) por porción por medio de un embudo de adición durante 30 min. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y trietilamina (2.483 kg, 3.420 l, 24.54 mol) se añadió en porciones (exotérmico), manteniendo la temperatura de reacción <30 °C. Se añadió una solución de Boc anhídrido (dicarbonato de di-terc-butilo) (4.967 kg, 5.228 l, 22.76 mol) en MeOH (2.860 l) en porciones, manteniendo la temperatura <45 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró parcialmente para eliminar MeOH, lo que dio como

resultado un aceite de color ámbar claro. El aceite resultante se transfirió al reactor de 50 l, se agitó y se añadió agua (7.150 l) y heptano (7.150 l). Las adiciones provocaron que una pequeña cantidad del producto se precipitara. La capa acuosa se drenó en un contenedor limpio y la interfaz y la capa de heptano se filtraron para separar el sólido (producto). La capa acuosa se transfirió de nuevo al reactor, y el sólido recogido se colocó de nuevo en el reactor y se mezcló con la capa acuosa. Se añadió un embudo de goteo al reactor y se cargó con ácido acético (1.474 kg, 1.396 l, 24.54 mol), después se comenzó la adición gota a gota de ácido. La camisa se configuró a 0 °C para absorber la liberación de calor. Después de la adición (pH=5), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (7.150 l), y se lavó una segunda vez con agua (3.575 l) y se tiró a secar. El sólido cristalino se extrajo del filtro en un bulbo rotovaporizador de 20 l y se añadió heptano (7.150 l). La mezcla se suspendió a 45 °C durante 30 minutos y después se destiló 1-2 volúmenes de solvente. La suspensión en el matraz de rotovaporizador se filtró y los sólidos se lavaron con hepano (3.575 l) y se secaron. El sólido se secó además *al vacío* (50 °C, 15 mbar) para dar 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,921 g, 71 %) como un sólido cristalino grueso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

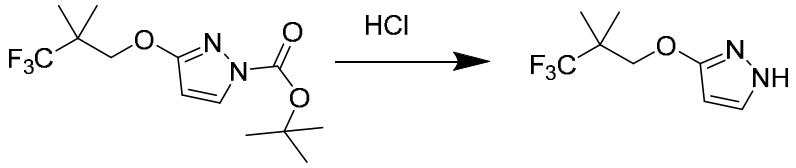
Etapa A: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (10 g, 70.36 mmol) y 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (12.96 g, 70.36 mmol) en tolueno (130 ml) se trató con trifenilfosfina (20.30 g, 77.40 mmol) seguido de N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (14.99 ml, 77.40 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La solución amarilla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con heptano (100 ml) y el óxido de trifenilfosfina precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con heptano/tolueno 4:1 (100 ml). El filtrado amarillo se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de acetato de etilo en hexano (0-40 %) para dar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (12.3 g, 57 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 308.13477, encontrada 309.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1.84 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz,

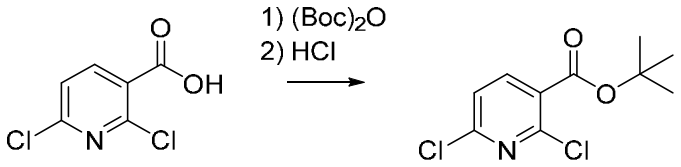
DMSO-d6) δ 8.10 (*d*, J = 3.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).

Etapa B: 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol



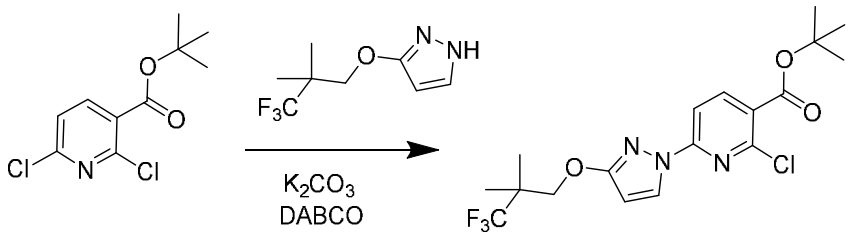
Se trató 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (13.5 g, 43.79 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (54.75 ml, 219.0 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se extrajo con NaOH acuoso 1 M (100 ml) y metil *terc*-butil éter (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se extrajo con metil *terc*-butil éter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y evaporaron para dar 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (9.0 g, 96 %) como un sólido ceroso blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 208.08235, encontrada 209.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1.22 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

Etapa C: 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo



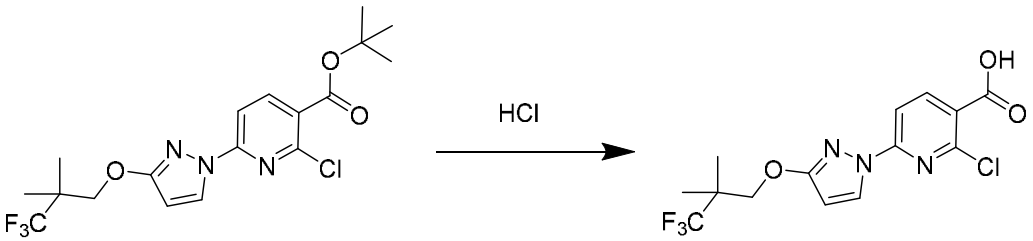
Una solución de ácido 2,6-dicloropiridin-3-carboxílico (10 g, 52.08 mmol) en THF (210 ml) se trató sucesivamente con dicarbonato de diterc-butilo (17 g, 77.89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (3.2 g, 26.19 mmol) y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. En este punto, se añadió HCl 1N (400 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 10 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (150 ml) y se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 12.94 g (96 % de rendimiento) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 247.01668, encontrada 248.1 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 2.27 minutos. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H).

Etapa D: 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.4 g, 41.9 mmol) y 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (9.0 g, 41.93 mmol) en DMF (110 ml) se añadió carbonato de potasio (7.53 g, 54.5 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (706 mg, 6.29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión de crema se enfrió en un baño de agua fría y se añadió lentamente agua fría (130 ml). La suspensión gruesa se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con abundante agua para dar 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (17.6 g, 99 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 419.12234, encontrada 420.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 2.36 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).

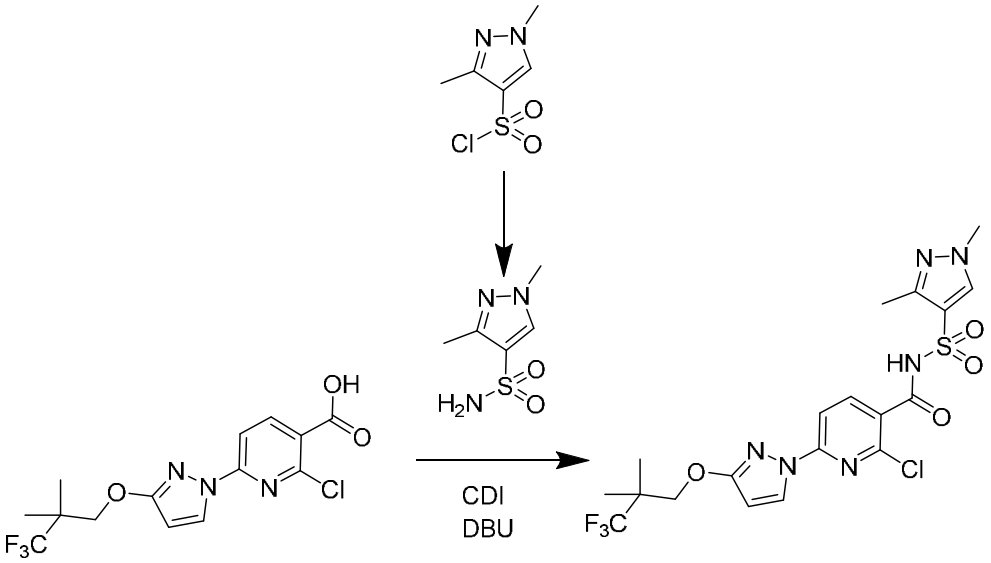
Etapa E: ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico



Se suspendió 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de terc-butilo (17.6 g, 40.25 mmol) en isopropanol (85 ml) tratado con ácido clorhídrico (34 ml de 6 M, 201 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas (casi se disolvió por completo en reflujo y comenzó a precipitar de nuevo). La suspensión se diluyó con agua (51 ml) a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación durante 2.5 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol/agua 1:1 (50 ml), abundante agua y se secó en un gabinete de secado al vacío a 45-50 °C con una purga de nitrógeno durante la noche para dar ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (13.7 g, 91 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 363.05975, encontrada 364.0 (M+1) $^{+}$; tiempo de retención: 1.79

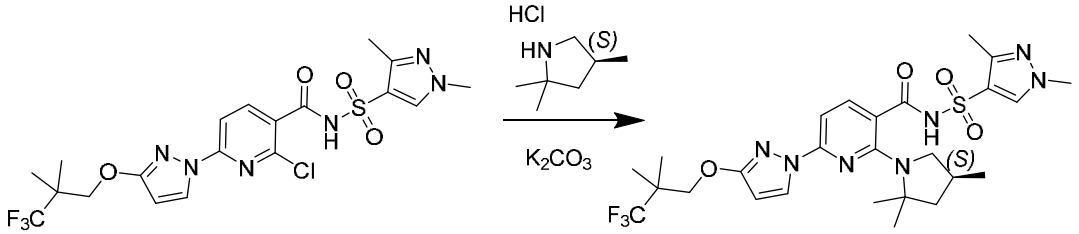
minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

Etapa F: 2-Cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



El ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (100 mg, 0.2667 mmol) y CDI (512 mg, 3.158 mmol) se combinaron en THF (582.0 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Mientras tanto, el cloruro de 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (62 mg, 0.3185 mmol) se combinó con amoníaco (en metanol) en un vial separado, formando instantáneamente un sólido blanco. Después de agitar durante 20 min adicionales, los volátiles se eliminaron por evaporación, y se añadió 1 ml de diclorometano al residuo sólido, y también se evaporó. Después se añadió DBU (100 µl, 0.6687 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 minutos, seguido de la adición de THF (1 ml) que se evaporó subsecuentemente. El contenido del vial que contenía el ácido carboxílico activado con CDI en THF se añadió después al vial que contenía la sulfonamida y DBU recién formados, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de solución de ácido cítrico (1 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto como un sólido blanco (137 mg, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 520.09076, encontrada 521.1 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 0.68 minutos.

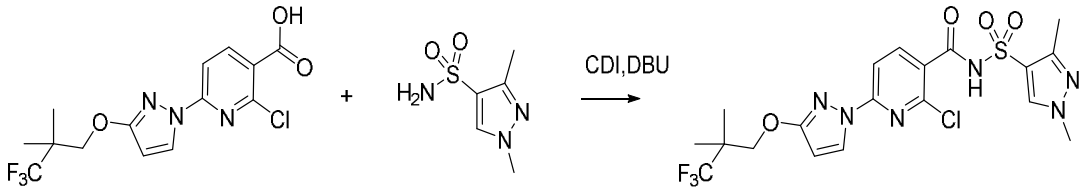
Etapa G: *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



Se combinaron 2-Cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (137 mg, 0.2630 mmol), (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (118 mg, 0.7884 mmol) y carbonato de potasio (219 mg, 1.585 mmol) en DMSO (685.0 µl) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1 ml de agua. Después de agitar durante 15 minutos, el contenido del vial se dejó sedimentar y la porción líquida se eliminó por pipeta y los sólidos restantes se disolvieron con 20 ml de acetato de etilo y se lavaron con ácido cítrico 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces adicionales con 15 ml de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se purificó adicionalmente por elución por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de metanol en diclorometano (0-10 %) para dar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (72 mg, 41 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 597.2345, encontrada 598.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 1.42 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

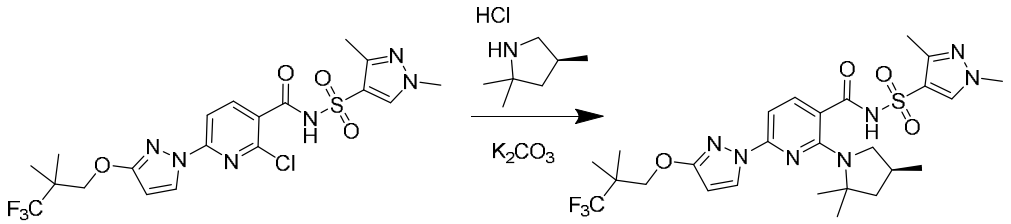
Etapas alternativas F y G:

Etapa alternativa F: 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



A una suspensión de ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (20.0 g, 53.89 mmol) en THF (78.40 ml) se añadió carbonilimidazol sólido (aproximadamente 10.49 g, 64.67 mmol) en porciones y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente (se observó una ligera exotermia de 18-21 °C). Después de 1 h, se añadió 1,3-dimetilpirazol-4-sulfonamida sólida (aproximadamente 11.33 g, 64.67 mmol), seguido de DBU (aproximadamente 9.845 g, 9.671 ml, 64.67 mmol) en dos porciones iguales durante 1 min (exotermia de 19 a 35 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (118 ml) y después HCl (aproximadamente 107.8 ml de 2 M, 215.6 mmol). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (78 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (39.2 ml), después salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. La espuma resultante se cristalizó a partir de una mezcla de isopropanol:heptano 1:1 (80 ml) para proporcionar 2-cloro-*N*-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil)-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida (26.1 g, 93 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 520.0, encontrada 520.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos.

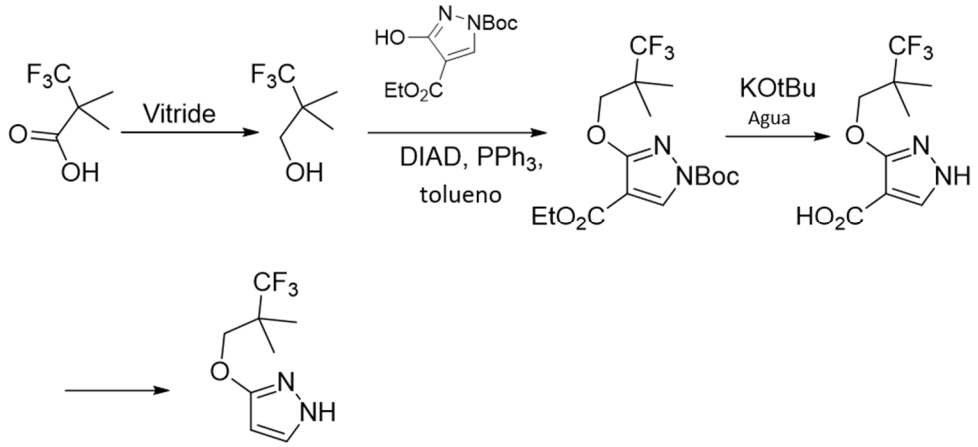
Etapa G alternativa: N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida



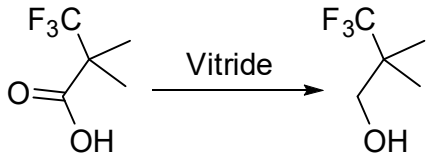
Se combinaron 2-cloro-N-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (20.0 g, 38.39 mmol), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (aproximadamente 14.36 g, 95.98 mmol) y K2CO3 (aproximadamente 26.54 g, 192.0 mmol) en DMSO (80.00 ml) y 1,2-dietoxietano (20.00 ml) en un matraz de 500 ml con condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM (200.0 ml) y HCl (aproximadamente 172.8 ml de 2 M, 345.5 mmol); pH acuoso ~1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100.0 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100.0 ml) (3 x) y se secaron (Na2SO4) para proporcionar una solución ámbar. La solución se filtró a través de un lecho de gel de sílice empacado con DCM (80 g; 4 g/g) y se lavó con EtOAc/DCM al 20 % (5 x 200 ml).

El filtrado/lavados combinados se concentraron para proporcionar 22.2 g de un polvo blanquecino. El polvo se suspendió en MTBE (140 ml) durante 30 min. El sólido se recogió mediante filtración (papel/vidrio sinterizado) para proporcionar 24 g después del secado al aire. El sólido se transfirió a un plato de secado y se secó al vacío (40 °C/200 torr/purga de N2) durante la noche para proporcionar 20.70 g (90 %) de un polvo blanco. ESI-MS m/z calc. 597.2345, encontrada 598.0 (M+1)+; tiempo de retención: 2.18 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.85 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.20 (d, 3H).

Síntesis alternativa de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol



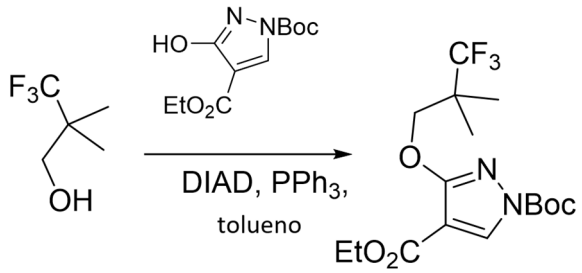
Etapa 1: Preparación de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol



Se cargó un reactor con tolueno (300 ml) y ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (30 g, 192.2 mmol), se tapó, se purgó bajo nitrógeno. La reacción se configuró para controlar la temperatura interna a 40 °C. Se configuró una solución de Vitride (65 % en tolueno, aproximadamente 119.6 g de 65 % p/p, 115.4 ml de 65 % p/p, 384.4 mmol) para la adición a través de una jeringa, y la adición se inició a 40 °C, con la temperatura de adición objetivo entre 40 y 50 °C. La reacción se agitó a 40 °C durante 90 min. La reacción se enfrió a 10 °C y el Vitride restante se inactivó con adición lenta de agua (6 ml). Se añadió una solución de NaOH acuoso al 15 % (30 ml) en porciones, y los sólidos se precipitaron a medio camino a través de la adición de base. Se

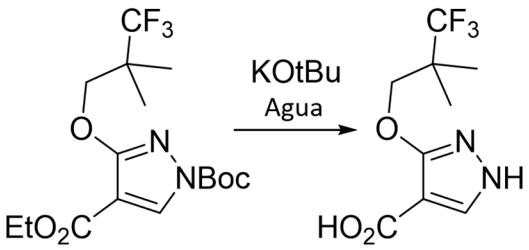
añadió agua (60.00 ml). La mezcla se calentó a 30 °C y se mantuvo durante al menos 15 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta 20 °C. Se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (60 ml x 3) y después se lavó con salmuera (60 ml). La capa orgánica lavada se secó bajo Na_2SO_4, seguido de $MgSO_4$. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con tolueno (60.00 ml) y se secó. Se obtuvo el producto 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propan-1-ol (22.5 g, 82 %) como una solución incolora transparente.

Etapa 2: Preparación de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-etilo



Se cargó un reactor con una solución de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol (17.48 g, 123.0 mmol) en tolueno (250 g), 3-hidroxi-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-etilo (30.0 g, 117.1 mmol) y PPh_3 (35.33 g, 134.7 mmol). La reacción se calentó a 40 °C. Se pesó DIAD (26.09 ml, 134.7 mmol) y se colocó en una jeringa y se añadió durante 10 minutos mientras se mantenía una temperatura interna que varía entre 40 y 50 °C. Después la reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de mantener a 100 °C durante 30 minutos, la reacción terminó y la mezcla se enfrió a 70 °C durante 15 minutos. Se añadió heptano (180.0 ml) y la camisa se enfrió a 15 °C durante 1 hora. (TPPO comenzó a cristalizar a ~35 °C). La mezcla que se agitó a 15 °C se filtró (rápido), la torta se lavó con una solución premezclada de tolueno (60 ml) y heptano (60 ml) y después se tiró a secar. La solución transparente se concentró a un sólido ceroso (45 °C, vacío, rotovap). Se obtuvo 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-etilo crudo **(**53.49 g) como un sólido ceroso, (~120 % de la masa teórica recuperada).

Etapa 3: Preparación del ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico

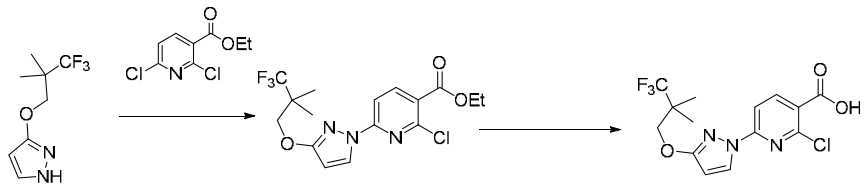


Una solución de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-etilo (50.0 g, 131 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) se preparó en un reactor y se agitó a 40 °C. Después se añadieron porciones de KOt-Bu (80.85 g, 720.5 mmol) durante 30 minutos. La adición fue exotérmica. Después de 20 53.49 g, la UPLC-MS mostró la eliminación completa del grupo Boc, por lo que se añadió agua (3.53 g, 3.53 ml, 196 mmol) en forma de gotas a través de una jeringa durante 20 min para mantener la temperatura de reacción entre 40-50 °C. Después, la mezcla se agitó durante 17 horas para completar la reacción. Después, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se añadió agua (400 ml). Se detuvo la agitación y se separaron las capas. El producto deseado en la capa acuosa se devolvió al reactor y se descartó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con 2-Me-THF (200 ml). Se añadió isopropanol (50 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl acuoso (131 ml de 6.0 M, 786.0 mmol) para ajustar el pH a <3 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. El sólido resultante se aisló después por filtración y el lavador de la torta de filtración con agua (100 ml) se secó hasta que se obtuvo una torta pegajosa. Después, los sólidos se secaron al vacío a 55 °C para proporcionar ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (23.25 g) como un sólido fino blanquecino.

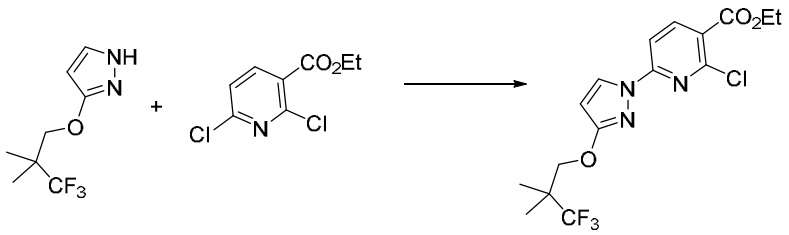
Etapa 4: Preparación de 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol

Se añadió ácido 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 equiv) a un reactor seguido de DMF (6.0 vol, 2.6 % en peso equiv). La mezcla se agitó a 18 – 22 °C. DBU (0.2 equiv.) se cargó en la mezcla de reacción a una velocidad de aproximadamente 45 ml/min. Después la temperatura de reacción se elevó a 98 – 102 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 98 – 102 °C durante no menos de 10 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -2 °C a 2 °C durante aproximadamente 1 hora y se usó sin aislamiento para hacer 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo.

Procedimiento alternativo para la preparación del ácido 2-cloro-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico

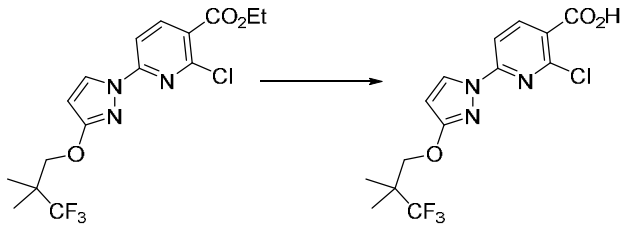


Etapa 1. 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo



Una solución de 2,6-dicloronicotinato de etilo (256 g, 1.16 mol) y 3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)-1H-pirazol (242 g, 1.16 mol) en DMF (1.53 l) se trató con carbonato de potasio (209 g, 1.51 mol) y DABCO (19.6 g, 174 mmol). La suspensión resultante se agitó y se dejó exotermizar de 14 a 25 °C y después se mantuvo a 20 – 25 °C con enfriamiento externo durante 3 días. La suspensión se enfrió por debajo de 10 °C cuando se añadió agua (2.0 l) en un chorro fino mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. Después de que se completó la adición, la suspensión se agitó durante 1 hora adicional. El sólido se recogió por filtración (vidrio sinterizado/polypad) y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 500 ml) y se secó con succión durante 2 h para proporcionar 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo húmedo (512 g; 113 % de rendimiento) como un polvo blanco que se usó sin etapas adicionales en la reacción posterior.

Etapa 2. Ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1h-pirazol-1-il)nicotinico



El 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo húmedo (455 g, 1.16 mol; rendimiento asumido del 100 % de la etapa anterior) en EtOH (1.14 l) y THF (455 ml) se agitó a temperatura ambiente (17 °C) cuando se añadió NaOH 1 M (1.16 l, 1.16 mol). La mezcla de reacción liberó calor hasta 30 °C y se calentó adicionalmente a 40 °C durante 2 h. La solución se inactivó con HCl 1 M (1.39 l, 1.39 mol) lo que dio como resultado una precipitación inmediata que se volvió más espesa a medida que se añadía el ácido. La suspensión cremosa se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración (vidrio sinterizado/almohadilla de poliéster). La torta de filtración se lavó con agua (2 x 500 ml). La torta de filtración se secó por succión durante 1 hora pero permaneció húmeda. El sólido húmedo se transfirió a un matraz Buchi de 10 l para un secado adicional (50 °C/20 torr), pero no fue efectivo. Además, el esfuerzo adicional para secar mediante persecución con i-PrOH

también fue inefectivo. El secado exitoso se logró después de rellenar el sólido húmedo con i-PrOAc (3 l), la suspensión se calentó a 60 °C (homogeneización) y se volvió a concentrar a sequedad (50 °C/20 torr) para proporcionar ácido 2-cloro-6-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1h-pirazol-1-il)nicotínico seco (408 g; 97 % de rendimiento en dos etapas) como un polvo blanco fino. El producto se secó adicionalmente en un horno de vacío (50 °C/10 torr/purga de N2) durante 2 horas, pero se observó una pérdida de peso marginal. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.49 – 8.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -75.2. Análisis de KF: 0.04 % de agua.

Preparación de la forma A del Compuesto I

Se obtuvo la forma A cristalina del Compuesto I como resultado de la siguiente síntesis. Se combinó 2-cloro-*N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (108 g, 207.3 mmol), (*4S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sal de clorhidrato) (77.55 g, 518.2 mmol), con K_2CO_3 (143.2 g, 1.036 mol) en DMSO (432.0 ml) y 1,2-dietoxietano (108.0 ml) en un matraz RB de 1 l con un condensador de reflujo. La suspensión resultante se calentó a 120 °C y se agitó a temperatura durante la noche. Después, la reacción se diluyó con DCM (1.080 l) y se añadió lentamente HCl (933.0 ml de 2 M, 1.866 mol). Las fases líquidas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (540.0 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (540.0 ml) (3 x), después se secaron con (Na_2SO_4) para proporcionar una solución ámbar. Se añadió gel de sílice (25 g) y después se filtró el agente de secado/geles de sílice. El lecho de filtración se lavó con DCM (3 x 50-ml). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron (40 °C/40 torr) para proporcionar *N*-(1,3-dimetilpirazol-4-il)sulfonil-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetil-propoxi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (198.6 g, teoría del 160 %) bruto como un sólido blanquecino. El sólido se diluyó con MTBE (750 ml), se calentó a 60 °C (temperatura externa) y se mezcló hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión se enfrió a 30 °C con agitación y el sólido se recogió por filtración, se secó al aire y se secó al vacío para proporcionar el Compuesto I (111.1 g; 90 %) como un polvo blanco fino.

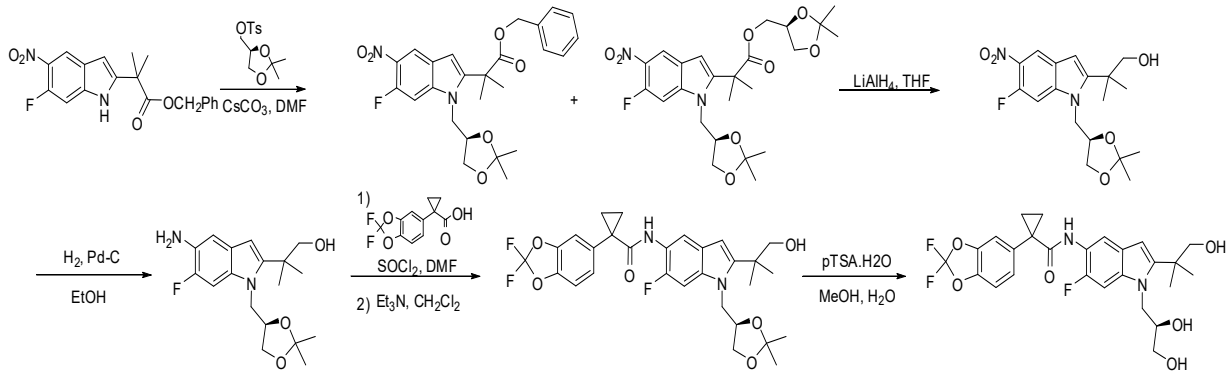
La forma A cristalina del Compuesto I también se obtuvo a través del siguiente procedimiento. Una suspensión del Compuesto I (150.0 g, 228.1 mmol) en iPrOH (480 ml) y agua (120 ml) se calentó a 82 °C para obtener una solución. La solución se enfrió con un controlador J-Kem a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/h. Una vez que la temperatura alcanzó 74 °C, la solución se sembró con una muestra del Compuesto I en forma A cristalina. La cristalización se produjo

inmediatamente. La muestra se enfrió a ~5 °C, se dejó agitar durante 1 h y después el sólido se recogió por filtración (vidrio sinterizado/papel). La torta de filtro se lavó con i-PrOH (75 ml) (2 x), se secó al aire con succión, se secó al aire en un plato de secado (120.6 g principalmente secos), se secó al vacío (55 °C/300 torr/purga de N2) durante 4 h, y después a TA durante la noche. El secado durante la noche proporcionó 118.3 g (87 % de rendimiento) de un polvo blanco.

Una suspensión del Compuesto I (116 g, 176.3 mmol) en iPrOH (371 ml) y agua (93 ml) se calentó a 82 °C para obtener una solución. La solución se enfrió a 20 °C con un controlador J-Kem a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/h. Una vez que la temperatura alcanzó 74 °C, la solución se sembró con una muestra del Compuesto I en forma A cristalina. La cristalización se produjo inmediatamente. El enfriamiento se detuvo a 20 °C y la mezcla se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con i-PrOH (2 x 75 ml), se secó al aire con succión y se secó al vacío (55 °C/300 torr/purga de N2) para proporcionar el Compuesto I forma A (103.3 g) como un polvo blanco.

Ejemplo 2: Síntesis de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II)

La síntesis del Compuesto II se describe en la publicación de patente de Estados Unidos US 2009/0131492, que se incorpora en la presente descripción como referencia. La producción de dispersiones sólidas del Compuesto II se describe en las publicaciones de patentes internacionales WO 2011/119984 y WO 2015/160787, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.



Etapa 1: 2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de (R)-bencilo y 2-(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo

Se añadió carbonato de cesio (8.23 g, 25.3 mmol) a una mezcla de 2-(6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de bencilo (3.0 g, 8.4 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2,2-dimetil-

1,3-dioxolan-4-il)metilo (7.23 g, 25.3 mmol) en DMF (N,N-dimetilformamida) (17 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 46 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dividió entonces entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El producto bruto, un aceite marrón viscoso que contiene ambos productos mostrados anteriormente, se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-(1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de (R)-bencilo, ESI-MS *m/z* calc. 470.2, encontrada 471.5 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.20 minutos. 2-(1-(((R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropanoato de ((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil, ESI-MS *m/z* calc. 494.5, encontrada 495.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.01 minutos.

Etapa 2: (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

La mezcla de reacción bruta obtenida en la etapa (A) se disolvió en THF (tetrahidrofurano) (42 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió $LiAlH_4$ (16.8 ml de solución 1 M, 16.8 mmol) por goteo. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales. La reacción se inactivó añadiendo agua (1 ml), solución de 15 % de NaOH (1 ml) y después agua (3 ml). La mezcla se filtró en Celite, y los sólidos se lavaron con THF y acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía de columna (30-60 % de acetato de etilo - hexanos) para obtener (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol como un aceite marrón (2.68 g, 87 % en 2 etapas). ESI-MS *m/z* calc. 366.4, encontrada 367.3 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 1.68 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.42(m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H) y 1.19 (s, 3H) ppm. (DMSO es dimetilsulfóxido).

Etapa 3: (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol

Se disolvió (R)-2-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-5-nitro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (2.5 g, 6.82 mmol) en etanol (70 ml) y la reacción se enjuagó con N_2. Luego se añadió Pd-C (250 mg, 5 % peso). La reacción se enjuagó con nitrógeno nuevamente y luego se agitó bajo H_2 (atm). Después de 2.5 horas solo se observó una conversión parcial al producto mediante LCMS. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se volvió a

someter a las condiciones anteriores. Después de 2 horas LCMS indicó conversión completa al producto. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto (1.82 g, 79 %). ESI-MS *m/z* calc. 336.2, encontrada 337.5 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 0.86 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 3H), 4.06 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H) y 1.21 (s, 3H) ppm.

Etapa 4: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida

Se añadió DMF (3 gotas) a una mezcla en agitación de ácido 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxílico (1.87 g, 7.7 mmol) y cloruro de tionilo (1.30 ml, 17.9 mmol). Después de 1 hora se formó una solución transparente. La solución se concentró al vacío y entonces se añadió tolueno (3 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. La etapa de tolueno se repitió una vez más y el residuo se colocó a alto vacío durante 10 minutos. El cloruro ácido se disolvió entonces en diclorometano (10 ml) y se añadió a una mezcla de (R)-2-(5-amino-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1.8 g, 5.4 mmol) y trietilamina (2.24 ml, 16.1 mmol) en diclorometano (45 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con solución de HCl 1 N, NaHCO saturado$_3$ solución y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y concentrado para producir el producto (3 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 560.6, encontrada 561.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 2.05 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m,2H), 4.08 (dd, J = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H) y 1.14 - 1.12 (m, 2H) ppm.

Etapa 5: (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II)

(R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carboxamida (3.0 g, 5.4 mmol) se disolvió en metanol (52 ml). Se añadió agua (5.2 ml) seguido de p-TsOH.H_2O (hidrato de ácido p-toluenosulfónico) (204 mg, 1.1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 45 minutos. La solución se concentró y luego se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa de acetato de etilo se secó en $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50-100 % de acetato de etilo - hexanos) para producir el producto. (1.3 g, 47 %, ee

>98 % por SFC). ESI-MS *m/z* calc. 520.5, encontrada 521.7 $(M+1)^+$. Tiempo de retención 1.69 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.6, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.7, 15.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) y 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm.

Preparación de una dispersión sólida del Compuesto II amorfo

Un sistema solvente de diclorometano (DCM) y metanol (MeOH), se formula de acuerdo con la relación 80 % en peso de DCM / 20 % en peso de MeOH, en un contenedor de tamaño apropiado, equipado con un agitador magnético y una placa agitadora. En este sistema solvente, se añadieron polímero de hipromelosa (HPMC, grado E15) y Compuesto II de acuerdo con la relación 20 % en peso de hipromelosa / 80 % en peso del Compuesto II. La mezcla resultante contenía 12.5 % en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes usados para generar esta mezcla se enumeran en la tabla más abajo:

Ingredientes de dispersión de pulverización sólida para el Compuesto II amorfo:

	Unidades	Lote
Compuesto II	g	2400
HPMC	g	600
Sólidos totales	g	3000
DCM	g	16800
MeOH	g	4200
Solventes totales	g	21000
Peso total de la solución de pulverización	g	24000

La mezcla se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

Se usó un secador por pulverización, secador por pulverización Anhydro MS-35, equipado con dos toberas de 0.8 mm de fluido (serie Schlick 970/0 S4), en modo de secado por pulverización normal, siguiendo los parámetros del proceso de secado por pulverización enumerados en la tabla más abajo.

Parámetros de procesamiento para generar una dispersión por pulverización sólida del Compuesto II amorfo:

Parámetro:	Valor:
Régimen de flujo de gas de proceso	34 Kg/h
Régimen de flujo de gas de tobera	4.2 Kg/h
Régimen de flujo de alimentación	2 Kg/h

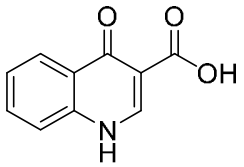
Parámetro:	Valor:
Temperatura de entrada	96-108 ºC
Temperatura de salida	40º C
Temperatura del secador de vacío	45º C
Tiempo de secado al vacío	24-72 horas

Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo de los vapores de gas y solvente de pulverización. El producto húmedo se transfirió a bandejas y se colocó en secador al vacío para secar para reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 3,000 ppm para MeOH y menos de 600 ppm de DCM y para generar una dispersión seca del Compuesto II amorfo, que contiene <0.02 % de MeOH y <0.06 % de DCM.

Ejemplo 3: Síntesis de N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (Compuesto III)

La síntesis del Compuesto III se describe en la publicación de patente internacional WO 2006/002421, que se incorpora en la presente descripción como referencia para esta descripción. La producción de dispersiones sólidas del Compuesto III se describe en las publicaciones de patentes internacionales WO 2007/079139 y WO 2013/130669, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Parte A: Síntesis del ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



Etapa 1: Éster dietílico de ácido 2-fenilaminometilen-malónico

Una mezcla de anilina (25.6 g, 0.275 mol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (62.4 g, 0.288 mol) se calentó a 140-150 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó a presión reducida para producir éster dietílico de ácido 2-fenilaminometilen-malónico como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H).

Etapa 2: Éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico

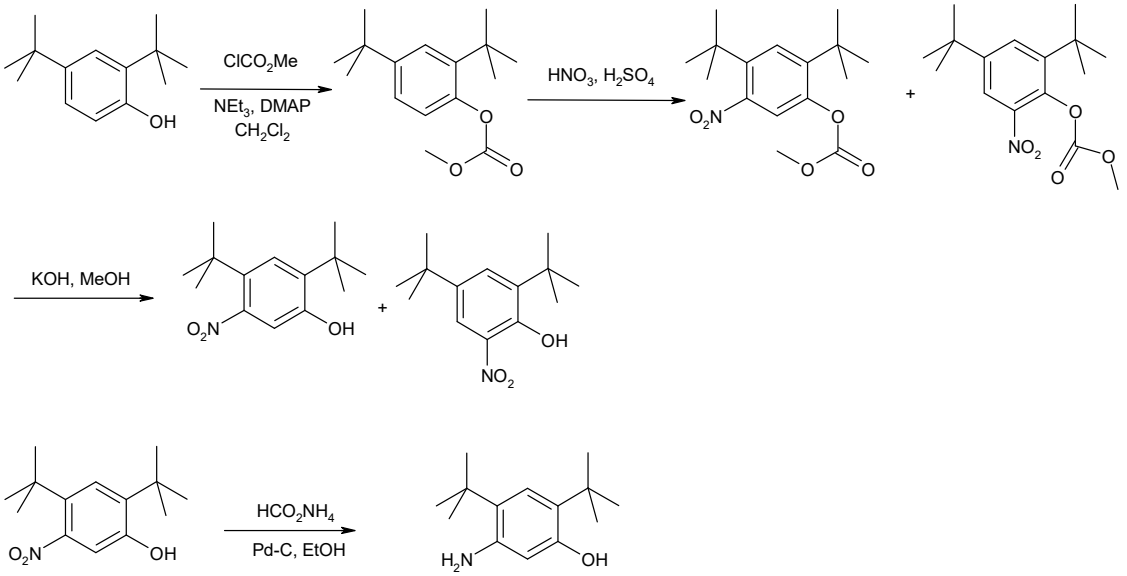
Se cargó un matraz de 1 l de tres bocas equipado con un agitador mecánico con éster dietílico de ácido 2-fenilaminometilen-malónico (26.3 g, 0.100 mol), ácido polifosfórico (270 g) y cloruro de fosforilo (750 g). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con Na_2CO_3 solución, se filtró, se lavó con agua y se secó. El éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico se obtuvo como un sólido marrón claro (15.2 g, 70 %). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

El éster etílico de ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico (15 g, 69 mmol) se suspendió en solución de hidróxido de sodio (2N, 150 ml) y se agitó durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se filtró, y el filtrado se acidificó hasta un pH de 4 con HCl 2N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico como un sólido blanco claro (10.5 g, 92 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15.34 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H).

Parte B: Síntesis de N-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



Etapa 1: 2,4-di-*terc*-butil-fenil éster metil éster de ácido carbónico

Se añadió cloroformato de metilo (58 ml, 750 mmol) por goteo a una solución de 2,4-di-*terc*-butil-fenol (103.2 g, 500 mmol), Et_3N (139 ml, 1,000 mmol) y DMAP (3.05 g, 25 mmol) en diclorometano (400 ml) enfriado en un baño de agua helada a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche, luego se filtró a través de gel de sílice (aprox. 1 l) usando 10 % de acetato de etilo - hexanos (~ 4 l) como el eluyente. Los filtrados combinados se concentraron para producir 2,4-di-*terc*-butil-fenil éster metil éster de ácido carbónico como un aceite amarillo (132 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H).

Etapa 2: 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico

A una mezcla en agitación de 2,4-di-*terc*-butil-fenil éster metil éster de ácido carbónico (4.76 g, 180 mmol) en ácido sulfúrico conc. (2 ml), enfriado en un baño de agua helada, se añadió una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico (2 ml). La adición se realizó lentamente para que la temperatura de reacción no superase los 50 °C. La reacción se dejó agitar durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió entonces al agua helada y se extrajo en éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 - 10 % de acetato de etilo -hexanos) para producir una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico como un sólido amarillo claro (4.28 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenol y 2,4-Di-*terc*-butil-6-nitro-fenol

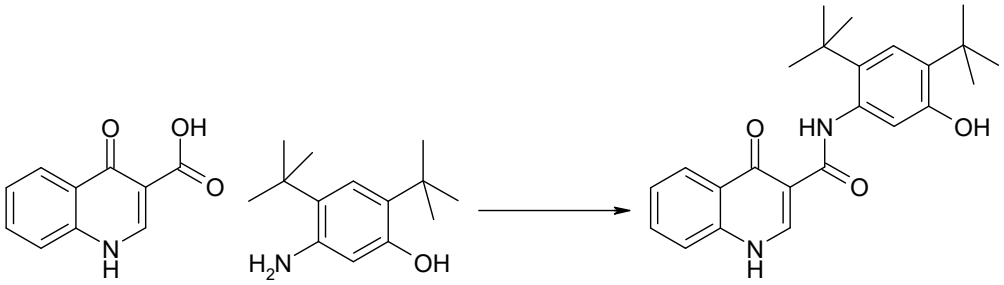
La mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenil éster metil éster de ácido carbónico (4.2 g, 14.0 mmol) se disolvió en MeOH (65 ml) antes de añadir KOH (2.0 g, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, la mezcla de reacción se acidificó (pH 2-3) mediante la adición de HCl conc. y se dividió entre agua y éter dietílico. La capa de éter se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (0 – 5 % de acetato de etilo – hexanos) para proporcionar 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1.31 g, 29 % en 2 etapas) y 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-fenol**:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H). 2,4-Di-*terc*-butil-6-nitro-fenol: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

Etapa 4: 5-Amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol

A una solución en reflujo de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-fenol (1.86 g, 7.40 mmol) y formiato de amonio (1.86 g) en etanol (75 ml) se añadió Pd-5 % en peso sobre carbón activado (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La Celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron para producir 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol como un sólido gris (1.66 g, cuant.). ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2), 1.27 (m, 18H); tiempo de ret. de HPLC 2.72 min, 10-99 % CH_3CN, 5 min de corrida; ESI-MS 222.4 m/z $[M+H]^+$.

Etapa 5: N-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida



A una suspensión de ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (35.5 g, 188 mmol) y HBTU (85.7 g, 226 mmol) en DMF (280 ml) se añadió Et_3N (63.0 ml, 451 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se volvió homogénea y se dejó agitar durante 10 minutos antes de añadir 5-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol (50.0 g, 226 mmol) en partes pequeñas. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió heterogénea en el curso de la reacción. Después de que se consumió todo el ácido (análisis LC-MS, MH+ 190, 1.71 min), el solvente se retiró *al vacío*. Se añadió EtOH (alcohol etílico) al material sólido de color naranja para producir una suspensión. La mezcla se agitó en un rotovaporizador (temperatura del baño 65 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido capturado se lavó con hexanos para proporcionar un sólido blanco que era el cristalizado de EtOH. Se añadió Et_2O (éter dietílico) al sólido obtenido anteriormente hasta que se formó una suspensión. La mezcla se agitó en un rotovaporizador (temperatura del baño 25 °C) durante 15 minutos sin colocar el sistema al vacío. La mezcla se filtró y el sólido se capturó. Este procedimiento se realizó un total de cinco veces. El sólido obtenido después de la quinta precipitación se colocó al vacío durante la noche para proporcionar N-(5-hidroxi-2,4-di-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (38 g, 52 %). HPLC tiempo ret. 3.45 min, 10-99 % CH_3CN, 5 min de ejecución; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ESI-MS m/z calc 392.21; encontrada 393.3 $[M+H]^+$.

Dispersión sólida del Compuesto III amorfo

Un sistema solvente de MEK y agua DI, formulado de acuerdo con la relación 90 % en peso de MEK / 10 % en peso de agua DI, se calentó a una temperatura de 20 - 30 °C en un reactor, equipado con un agitador magnético y un circuito térmico. En este sistema solvente, se añadieron

polímero de succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS) (grado HG), SLS y N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida de acuerdo con la relación 19.5 % en peso de succinato de acetato de hipromelosa / 0.5 % en peso de SLS / 80 % en peso de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. La mezcla resultante contenía 10.5 % en peso de sólidos. Las cantidades reales de ingredientes y solventes usados para generar esta mezcla se enumeran en la tabla más abajo:

Ingredientes de dispersión por pulverización para el Compuesto III:

	Unidades	Lote
N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida	Kg	70.0
HPMCAS	Kg	17.1
SLS	Kg	0.438
Sólidos totales	Kg	87.5
MEK	Kg	671
Agua	Kg	74.6
Solventes totales	Kg	746
Peso total de la solución de pulverización	Kg	833

La temperatura de la mezcla se ajustó a un intervalo de 20 - 45 °C y se mezcló hasta que fue sustancialmente homogénea y todos los componentes se disolvieron sustancialmente.

Se usó un secador por pulverización, Niro PSD4 Commercial Spray Dryer, equipado con tobera de presión (Spray Systems Maximum Passage series SK-MFP que tiene orificio/tamaño del núcleo 54/21) equipado con tapa anti-encrespamiento, en modo de secado por pulverización normal, siguiendo los parámetros del proceso de secado por pulverización enumerados en la tabla más abajo.

Parámetros de procesamiento para generar la dispersión secada por pulverización del Compuesto III amorfo:

Parámetro	Valor
Presión de alimentación	20 bar
Régimen de flujo de alimentación	92 – 100 Kg/h
Temperatura de entrada	93 – 99 ºC
Temperatura de salida	53 – 57 ºC
Temperatura del secador de vacío	80 ºC durante 2 horas, después 110 ºC (+/-5 ºC)
Tiempo de secado al vacío	20 – 24 horas

Un ciclón de alta eficiencia separó el producto húmedo de los vapores de gas y solvente de pulverización. El producto húmedo contenía 8.5 – 9.7 % de MEK y 0.56 – 0.83 % de agua y tenía un tamaño de partícula medio de 17 – 19 um y una densidad aparente de 0.27 – 0.33 g/cc. El producto húmedo se transfirió a un secador al vacío de cono doble de acero inoxidable de 4,000 l para secar y reducir los solventes residuales a un nivel de menos de aproximadamente 5,000 ppm y para generar el Intermedio 1 seco. La dispersión seca contenía <0.03 % de MEK y 0.3 % de agua.

Ejemplo 4: Preparación de dispersión sólida del Compuesto II amorfo y el Compuesto III amorfo (1:1) sin polímero

La producción de dispersiones sólidas que comprenden tanto el Compuesto II como el Compuesto III se describe en la publicación de patente internacional WO 2015/160787, que se incorpora de este modo como referencia en su totalidad.

Se añadieron 56.5 g del Compuesto II y 56.5 g del Compuesto III a 895.9 g de 90:10 de metiletilcetona (MEK): agua en una botella ámbar de 2 l. El material se agitó hasta que ambos compuestos se disolvieron y se secó por pulverización mediante el uso de un secador por pulverización Buchi Mini que se configuró a los parámetros descritos en la tabla más abajo.

Parámetros de procesamiento de dispersión secada por pulverización de Compuesto II/Compuesto III

Descripción de la formulación:	Compuesto II/Compuesto III (50/50)
T entrada (punto de ajuste)	115 °C
Salida T (inicio)	56 °C
Salida T (final)	42 °C
Presión de nitrógeno	120 psi
Aspirador	100 %
Bomba	40 %
Rotómetro	40 mm
Presión de filtración	-60 mbar
Temperatura del condensador	-20 °C
Tiempo de ejecución	1 h 17 min

El material se secó secundariamente en un horno de vacío con purga de nitrógeno durante 2 horas a 60 °C y durante la noche a 80 °C.

Las siguientes son formulaciones ilustrativas del Compuesto I, Compuesto II y Compuesto III.

Ejemplo 5: Formulación ilustrativa 1

Formulación 1

Componente	Función del componente	Contenido (% p/p)	Contenido (mg/dosis unitaria)
Compuesto I cristalino forma A	Ingrediente activo	15.61	100.00
Compuesto II SDD (800 mg/g)[a]	Ingrediente activo	9.75	62.46
Compuesto III SDD (800 mg/g)[b]	Ingrediente activo	14.63	93.72
Celulosa microcristalina	Diluyente/aglutinante	50.07	320.75
Polvo de sucralosa	Sabor	3.94	25.24
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	5.00	32.03
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	1.00	6.41
Total		100.0	640.61

[a] Composición del Compuesto II SDD: tezacaftor/HPMC 80 %/20 % en peso

[b] Composición del Compuesto III SDD: ivacaftor/HPMCAS/SLS 80 %/19.5 %/0.5 % en peso

El peso objetivo de cada gránulo fue de 7.0 mg con un peso objetivo promedio de diez gránulos a 70.0 mg.

Ejemplo 6: Formulación ilustrativa 2

El objetivo para cada gránulo fue aproximadamente 2 mm de diámetro y 7 mg de peso. Con un peso objetivo de tableta de 7 mg, una unidad de dosis total consiste en 183 gránulos.

Formulación 2

Componente	Función del componente	Contenido (% p/p)	Contenido (mg/dosis unitaria)
Compuesto I cristalino forma A	Ingrediente activo	7.806	100.00
Compuesto II SDD (800 mg/g)[c]	Ingrediente activo	4.879	62.50
Compuesto III SDD (800 mg/g)[d]	Ingrediente activo	7.319	93.75
Manitol	Diluyente/aglutinante	17.948	229.91
Monohidrato de lactosa	Diluyente/aglutinante	53.845	689.75
Polvo de sucralosa	Sabor	0.703	9.01
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	5.000	64.05
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	1.000	12.81
Estearato de magnesio	Lubricante	1.500	19.22
Total		100.0	1,281.00

[c] Composición del Compuesto II SDD: tezacaftor/HPMC 80 %/20 % en peso

[d] Composición del Compuesto III: ivacaftor/HPMCAS/SLS 80 %/19.5 %/0.5 % en peso

Ejemplo 7: Formulación ilustrativa 3

El objetivo para cada gránulo fue 2 mm de diámetro y 7 mg de peso. Con un peso objetivo de tableta de 7 mg, una unidad de dosis total consiste de aproximadamente 90 gránulos.

Formulación 3

Componente	Función del componente	Contenido (% p/p)	Contenido (mg/dosis unitaria)
Compuesto I cristalino forma A	Ingrediente activo	15.612	100.00
Compuesto II SDD (800 mg/g) [e]	Ingrediente activo	9.758	62.50
Compuesto III SDD (800 mg/g) [f]	Ingrediente activo	14.638	93.75
Manitol	Diluyente/aglutinante	12.772	81.80
Monohidrato de lactosa	Diluyente/aglutinante	38.315	245.40
Polvo de sucralosa	Sabor	1.405	9.00
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	5.000	32.036
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	1.000	6.41
Estearato de magnesio	Lubricante	1.500	9.61
Total		100.0	640.5

[e] Composición del Compuesto II SDD: tezacaftor/HPMC 80 %/20 % en peso

[f] Composición del Compuesto III SDD: ivacaftor/HPMCAS/SLS 80 %/19.5 %/0.5 % en peso

Ejemplo 8: Formulación ilustrativa 4

Formulación 4

Componente	Función del componente	Contenido (% p/p)	Contenido (mg/dosis unitaria)
Compuesto I cristalino forma A	Ingrediente activo	15.873	100.00
Compuesto II SDD (800 mg/g) [g]	Ingrediente activo	9.921	62.50
Compuesto III SDD (800 mg/g) [h]	Ingrediente activo	14.881	93.75
Manitol	Diluyente/aglutinante	12.599	79.38
Monohidrato de lactosa	Diluyente/aglutinante	37.797	238.12
Polvo de sucralosa	Sabor	1.429	9.00
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	5.000	31.50
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	1.000	6.30
Estearato de magnesio	Lubricante	1.500	9.45
Total		100.0	630.0

[g] Composición del Compuesto II SDD: tezacaftor/HPMC 80 %/20 % en peso

[h] Composición del Compuesto III SDD: ivacaftor/HPMCAS/SLS 80 %/19.5 %/0.5 % en peso

Ejemplo 9: Formulación ilustrativa 5

Formulación 5

Componente	Función del componente	Contenido (% p/p)	Contenido (mg/dosis unitaria)
Compuesto I cristalino forma A	Ingrediente activo	15.873	100.00
Compuesto II SDD (800 mg/g) [i]	Ingrediente activo	9.921	62.50
Compuesto III SDD (800 mg/g) [j]	Ingrediente activo	14.881	93.75
Manitol	Diluyente/aglutinante	12.474	78.59
Monohidrato de lactosa	Diluyente/aglutinante	37.422	235.76
Polvo de sucralosa	Sabor	1.429	9.00
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	6.000	37.80
Dióxido de silicio coloidal	Auxiliar de flujo	1.000	6.30
Estearato de magnesio	Lubricante	1.000	6.30
Total		100.0	630.0

[i] Composición del Compuesto II SDD: tezacaftor/HPMC 80 %/20 % en peso

[j] Composición del Compuesto III SDD: ivacaftor/HPMCAS/SLS 80 %/19.5 %/0.5 % en peso