

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 633**

51 Int. Cl.:

A61K 31/423 (2006.01)

C07D 263/57 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2015** **E 21203965 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 3977993**

54 Título: **Formas sólidas cristalinas de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol para su uso como medicamento**

30 Prioridad:

08.09.2014 US 201462047614 P

12.08.2015 US 201562203953 P

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

10.07.2024

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

72 Inventor/es:

GIRARD, KEVIN PAUL;
JENSEN, ANDREW J. y
JONES, KRIS NICOLE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 975 633 T3

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

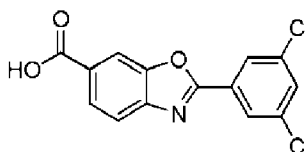
DESCRIPCIÓN

Formas sólidas cristalinas de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol para su uso como medicamento

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a una forma cristalina de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol para su uso como medicamento.

Las rutas sintéticas para 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol (en lo sucesivo "el compuesto de Fórmula I") se describen en la Patente de los Estados Unidos n° 7.214.695 y las formas sólidas de la sal meglumina del compuesto de Fórmula I se describen en Solicitud de patente de EE.UU. n° 14/345.111 que es la Fase nacional estadounidense de la solicitud internacional n.º PCT/IB2012/054748 y tiene la estructura que se muestra a continuación.



I

El compuesto de Fórmula I estabiliza la proteína transtiretina (TTR), cuya disociación está implicada en la amiloidosis TTR (es decir, el compuesto de Fórmula I impide la disociación del tetrámero TTR nativo en monómeros, lo que resulta en la inhibición de la formación de fibrillas amiloides de TTR) y se está desarrollando para su uso en el tratamiento de enfermedades amiloides por transtiretina.

Las formas sólidas son de interés para la industria farmacéutica y especialmente para aquellos implicados en el desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Si la forma sólida no se mantiene constante durante estudios clínicos o de estabilidad, la forma de dosificación exacta usada o estudiada puede no ser comparable de un lote a otro. Es también deseable tener procedimientos para producir un compuesto con la forma sólida seleccionada con gran pureza cuando el compuesto se usa en estudios clínicos o productos comerciales dado que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas sólidas también pueden mostrar estabilidad termodinámica potenciada o pueden fabricarse de forma más sencilla con gran pureza en grandes cantidades, y por tanto, son más adecuadas para la inclusión en formulaciones farmacéuticas. Determinados sólidos pueden presentar otras propiedades físicas ventajosas tales como carencia de tendencias higroscópicas, solubilidad mejorada y velocidades de disolución potenciadas debido a diferentes energías de red cristalina.

La discusión de los antecedentes de la invención se incluye en el presente documento para explicar el contexto de la presente invención. Esto no debe interpretarse como una admisión de que cualquiera de los materiales a los que se hace referencia estaban publicados, eran conocidos o formaban parte del conocimiento general común en cualquier país en la fecha de prioridad de cualquiera de las reivindicaciones.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en un ángulo de difracción (2θ) de $15,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$ y $29,0 \pm 0,2$ y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) a $120,8 \pm 0,2$ y $127,7 \pm 0,2$, para uso como medicamento.

En el presente documento se describen formas sólidas del compuesto de Fórmula I, en las que cada forma sólida puede identificarse de forma única por medio de varios parámetros analíticos diferentes, solos o en combinación, tales como, entre otros: picos del patrón de difracción de rayos X en polvo o combinaciones de dos o más picos; desplazamientos químicos de RMN ^{13}C en estado sólido o combinaciones de dos o más desplazamientos químicos; y picos de cambio Raman o combinaciones de dos o más picos de cambio Raman.

En base a la divulgación proporcionada en el presente documento, un experto en la técnica apreciaría que una primera forma cristalina del compuesto de Fórmula I (denominada en el presente documento "Forma 1") puede identificarse de forma única por medio de diversos picos o patrones espectrales diferentes en diferentes combinaciones. A continuación se describen combinaciones ejemplares de valores máximos característicos que se pueden usar para identificar la Forma 1 y de ninguna manera estas combinaciones ejemplares deben considerarse como limitantes de otras combinaciones de valores máximos divulgadas en el presente documento.

Un aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$ y $29,0 \pm 0,2$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los que se muestran en la Figura 1.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los que se muestran en la Figura 21.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) a 287 ± 2 , 869 ± 2 y 1292 ± 2 . En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) en 213 ± 2 , 287 ± 2 , 869 ± 2 y 1292 ± 2 .

Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) a 994 ± 2 , 1273 ± 2 , 1292 ± 2 y 1615 ± 2 . En otra realización, la Forma 1 tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) en 213 ± 2 , 994 ± 2 , 1273 ± 2 , 1292 ± 2 y 1615 ± 2 .

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 5.

Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) a $120,8 \pm 0,2$, $127,7 \pm 0,2$ y $139,6 \pm 0,2$.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ^{13}C (ppm) a $120,8 \pm 0,2$, $127,7 \pm 0,2$ y $144,7 \pm 0,2$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona la Forma 1, en la que dicha forma tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 9.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la Forma 1, en la que dicha forma comprende una pluralidad de agujas del compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención contempla que la Forma 1 pueda existir en presencia de cualquier otra de las formas sólidas (por ejemplo, las Formas 2, 4 y 6) o mezclas de las mismas. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona la Forma 1, en la que la Forma 1 está presente en una forma sólida que incluye menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualesquiera otras formas físicas del compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, en una realización es una forma sólida del compuesto de Fórmula I que comprende la Forma 1 que tiene cualquiera de los patrones de difracción de rayos X en polvo, espectros Raman, espectros IR y/o espectros RMN descritos anteriormente, en los que dicha forma sólida incluye menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualquier otra forma física del compuesto de Fórmula I.

30

35

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a la Forma 1, en la que dicha forma es una forma cristalina sustancialmente pura.

40 Además, en base a la divulgación proporcionada en el presente documento, un experto en la técnica apreciaría que una segunda forma cristalina del compuesto de Fórmula I (denominada en el presente documento "Forma 4") puede identificarse de forma única por medio de varios picos o patrones espectrales diferentes en diversas combinaciones. A continuación se describen combinaciones ejemplares de valores máximos característicos que se pueden usar para identificar la Forma 4 y de ninguna manera estas combinaciones ejemplares deben considerarse como limitantes de otras combinaciones de valores máximos divulgadas en el presente documento.

45

La forma 4 puede identificarse por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,2$ y $16,9 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$ y $18,0 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $16,9 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ y $27,3 \pm 0,2$. La forma 4 también se puede identificar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ y $27,3 \pm 0,2$.

50

La forma 4 también se puede identificar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los que se muestran en la Figura 3.

La forma 4 puede identificarse por un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 266 ± 2 , 283 ± 2 , y 1297 ± 2 . La forma 4 también puede identificarse por un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 201 ± 2 , 266 ± 2 , 283 ± 2 y 1297 ± 2 . La forma 4 también puede identificarse por un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 283 ± 2 , 994 ± 2 , 1273 ± 2 y 1547 ± 2 .

- 5 La forma 4 también se puede identificar por medio de un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 7.

- 10 La forma 4 se puede identificar por medio de un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ¹³C (ppm) a $122,1 \pm 0,2$, $130,7 \pm 0,2$ y $140,1 \pm 0,2$. La forma 4 también se puede identificar por medio de un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ¹³C (ppm) a $122,1 \pm 0,2$, $124,4 \pm 0,2$ y $130,7 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse por un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ¹³C (ppm) a $130,7 \pm 0,2$ y $140,1 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse mediante un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ¹³C (ppm) a $122,1 \pm 0,2$ y $140,1 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse por un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ¹³C (ppm) a $122,1 \pm 0,2$ y $130,7 \pm 0,2$. La forma 4 también puede identificarse mediante un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ¹³C (ppm) a $124,4 \pm 0,2$ y $130,7 \pm 0,2$.

La forma 4 también se puede identificar por medio de un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ¹³C (ppm) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 11.

- 20 La forma 4 puede identificarse por (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,2$ y $16,9 \pm 0,2$; y (ii) un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 266 ± 2 , 283 ± 2 , y 1297 ± 2 . La forma 4 también puede identificarse por medio de (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $15,9 \pm 0,2$ y $16,9 \pm 0,2$; y (ii) un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ¹³C (ppm) a $122,1 \pm 0,2$, $130,7 \pm 0,2$ y $140,1 \pm 0,2$.

- 25 La forma 4 puede identificarse por (i) un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 266 ± 2 , 283 ± 2 , y 1297 ± 2 ; y (ii) un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos ¹³C (ppm) en $122,1 \pm 0,2$, $130,7 \pm 0,2$, y $140,1 \pm 0,2$.

La forma 4 puede existir como una pluralidad de agujas del compuesto de Fórmula I.

- 30 La forma 4 puede existir en presencia de cualquier otra de las formas sólidas (por ejemplo, las formas 1, 2 y 6) o de mezclas de las mismas. La Forma 4 puede estar presente en una forma sólida que incluya menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualquier otra forma física del compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, una forma sólida del compuesto de Fórmula I puede comprender la Forma 4 y tener cualquiera de los patrones de difracción de rayos X en polvo, espectros Raman, espectros IR y/o espectros RMN descritos anteriormente, y dicha forma sólida puede incluir menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualesquiera otras formas físicas del compuesto de Fórmula I.

La forma 4, puede ser una forma cristalina sustancialmente pura.

- 40 Además, en base a la divulgación proporcionada en el presente documento, un experto en la técnica apreciaría que una tercera forma cristalina del compuesto de Fórmula I (denominada en el presente documento "Forma 6") puede identificarse de forma única por medio de diversos picos o patrones espectrales diferentes en diversas combinaciones. A continuación se describen combinaciones ejemplares de valores máximos característicos que se pueden usar para identificar la Forma 6 y de ninguna manera estas combinaciones ejemplares deben considerarse como limitantes de otras combinaciones de valores máximos divulgadas en el presente documento.

- 45 La forma 6 puede identificarse por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $23,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$. La forma 6 también puede identificarse por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $13,6 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$. La forma 6 también se puede identificar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $13,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$.

- 50 La forma 6 también se puede identificar por medio de un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los que se muestran en la Figura 14.

La forma 6 puede identificarse por un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 223 ± 2 , 1274 ± 2 , y 1434 ± 2 . La forma 6 también puede identificarse por medio de un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm⁻¹) en 223 ± 2 , 1274 ± 2 , 1434 ± 2 y 1547 ± 2 .

La forma 6 también puede identificarse por medio de un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm-1) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 16.

La forma 6 se puede identificar por medio de un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ^{13}C (ppm) a $109,7 \pm 0,2$, $126,4 \pm 0,2$ y $131,5 \pm 0,2$. La forma 6 también puede identificarse por un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) a $109,7 \pm 0,2$ y $126,4 \pm 0,2$. La forma 6 también puede identificarse por un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) a $126,4 \pm 0,2$ y $131,5 \pm 0,2$. La forma 6 también puede identificarse por un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) a $109,7 \pm 0,2$ y $131,5 \pm 0,2$.

La forma 6 también se puede identificar por medio de un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos del ^{13}C (ppm) en posiciones esencialmente iguales a las que se muestran en la Figura 18.

La forma 6 puede identificarse mediante (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $23,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$; y (ii) un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm-1) en 223 ± 2 , 1274 ± 2 , y 1547 ± 2 .

La forma 6 también puede identificarse por medio de (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de $23,8 \pm 0,2$ y $27,5 \pm 0,2$; y (ii) un espectro de RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) a $109,7 \pm 0,2$, $126,4 \pm 0,2$ y $131,5 \pm 0,2$.

La forma 6 también puede identificarse por medio de (i) un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm-1) en 223 ± 2 , 1274 ± 2 , y 1547 ± 2 ; y (ii) un espectro RMN de estado sólido que comprende desplazamientos químicos ^{13}C (ppm) en $109,7 \pm 0,2$, $126,4 \pm 0,2$, y $131,5 \pm 0,2$.

La forma 6 puede existir en presencia de cualquier otra de las formas sólidas (por ejemplo, las formas 1, 2 y 4) o de mezclas de las mismas. La Forma 6 puede estar presente en una forma sólida que incluya menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualquier otra forma física del compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, una forma sólida del compuesto de Fórmula I puede comprender la Forma 6 y tener cualquiera de los patrones de difracción de rayos X en polvo, espectros Raman, espectros IR y/o espectros RMN descritos anteriormente, y dicho sólido puede incluir menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, o menos del 1% en peso de cualquier otra forma física del compuesto de Fórmula I.

La forma 6, puede ser una forma cristalina sustancialmente pura.

Una composición farmacéutica puede comprender la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 o la Forma 6 descritas en el presente documento. Una forma de dosificación oral puede comprender la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 o la Forma 6, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la forma de dosificación oral puede ser un comprimido, píldora o cápsula. Por ejemplo, la forma de dosificación oral puede ser un comprimido o una cápsula.

Un comprimido puede comprender la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 o la Forma 6, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Por ejemplo, el comprimido puede comprender de 1 a 100 mg aproximadamente de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, el comprimido puede contener unos 10 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 20 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 30 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 40 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 50 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 60 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 70 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 80 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 90 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6. Aún más, por ejemplo, el comprimido puede comprender aproximadamente 100 mg de la Forma 1, 2, 4 o 6.

Una cápsula de gelatina blanda puede comprender la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4, la Forma 6, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas aquí descritas. Por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener entre 1 y 100 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 10 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 20 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 30 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 40 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 50 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 60 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 70 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 80 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 90 mg de las formas 1, 2, 4 o 6. Además, por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede contener unos 100 mg de las formas 1, 2, 4 o 6.

En el Ejemplo 1 se describe un procedimiento para preparar la Forma 1. Un procedimiento para preparar la Forma 4 comprende calentar la Forma 1 como se describe en el Ejemplo 2. Un procedimiento para preparar la Forma 2 comprende disolver la Forma 1 en THF y evaporar la solución resultante como se describe en el Ejemplo 3. Un procedimiento para preparar la Forma 6 comprende calentar la Forma 1 como se describe en el Ejemplo 4.

- 5 La Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 y la Forma 6 pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de enfermedades amiloides por transtiretina, tales como la amiloidosis sistémica senil (SSA), la polineuropatía amiloide familiar (PAF) y la cardiomiopatía amiloide familiar (FAC), en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4, la Forma 6, o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

10 Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** muestra un patrón PXRD característico de la forma 1 realizado en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD.

La **figura 2** muestra la lista de picos correspondiente al patrón PXRD de la figura 1.

- 15 La **figura 3** muestra un patrón PXRD característico de la Forma 4 realizado en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD.

La **figura 4** muestra la lista de picos correspondiente al patrón PXRD de la figura 3.

La **figura 5** muestra un espectro Raman característico de la forma 1 realizado en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs.

La **figura 6** muestra la lista de picos correspondiente al espectro Raman de la figura 5.

- 20 La **figura 7** muestra un espectro Raman característico de la forma 4 realizado en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs.

La **figura 8** muestra la lista de picos correspondiente al espectro Raman de la figura 7.

- 25 La **Figura 9** representa un espectro característico de RMN de estado sólido de ^{13}C de la Forma 1 realizado en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz.

La **Figura 10** muestra la lista de picos correspondiente al espectro de RMN de estado sólido ^{13}C de la Figura 9. Los cambios químicos se refieren a una muestra externa de adamantano en fase sólida, estableciendo su resonancia en el campo superior a 29,5 ppm.

- 30 La **figura 11** representa un espectro característico de RMN de ^{13}C en estado sólido de la Forma 4 realizado en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz recogido bajo 15,0 kHz de giro de ángulo mágico. Los picos marcados con asteriscos son bandas laterales giratorias.

La **figura 12** muestra la lista de picos correspondiente al espectro de RMN de estado sólido ^{13}C de la figura 11. Los cambios químicos se refieren a una muestra externa de adamantano en fase sólida, estableciendo su resonancia en el campo superior a 29,5 ppm.

- 35 La **figura 13** muestra el patrón de rayos X en polvo calculado de la Forma 2.

La **figura 14** representa un patrón PXRD característico de la Forma 6 realizado en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD.

La **figura 15** muestra la lista de picos correspondiente al patrón PXRD de la figura 14.

- 40 La **figura 16** muestra un espectro Raman característico de la Forma 6 realizado en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs.

La **figura 17** muestra la lista de picos correspondiente al espectro Raman de la figura 16.

- 45 La **figura 18** representa un espectro de RMN de estado sólido ^{13}C característico de la Forma 6 realizado en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz recogido bajo 15,0 kHz de giro de ángulo mágico. Los picos marcados con marcas hash son bandas laterales giratorias.

La **Figura 19** representa una lista de picos correspondiente al espectro de RMN de estado sólido ^{13}C mostrado en la Figura 18. Los cambios químicos se refieren a una muestra externa de adamantano en fase sólida que establece su resonancia en el campo superior a 29,5 ppm.

- 50 La **figura 20** muestra un patrón PXRD característico de la forma amorfa de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol realizado en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD.

La **figura 21** muestra un patrón PXRD característico de la forma 1 realizado en un difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE.

Descripción detallada de la invención

- 55 En base a una estructura química, no se puede predecir con ningún grado de certeza si un compuesto cristalizará, en qué condiciones cristalizará, cuántas formas sólidas cristalinas del compuesto podrían existir, o la estructura en estado sólido de cualquiera de esas formas. Una característica clave de cualquier fármaco cristalino es el comportamiento polimórfico de dicho material. En general, son preferentes las formas cristalinas de los fármacos a las no cristalinas, en parte por su mayor estabilidad. Por ejemplo, en muchas situaciones, un fármaco no cristalino se convierte en cristalino tras su almacenamiento. Dado que las formas no cristalina y cristalina de un fármaco suelen tener propiedades físicas y químicas diferentes, dicha interconversión puede ser indeseable por razones de seguridad en el uso farmacéutico. Las diferentes propiedades físicas exhibidas por diferentes formas sólidas de un compuesto
- 60

farmacéutico pueden afectar parámetros farmacéuticos importantes tales como el almacenamiento, la estabilidad, la compresibilidad, la densidad (importante en la formulación y fabricación del producto) y las tasas de disolución (importantes para determinar la biodisponibilidad). Las diferencias de estabilidad pueden deberse a cambios en la reactividad química (p. ej., hidrólisis u oxidación diferencial, de modo que una forma farmacéutica que comprende un determinado polimorfo puede decolorarse más rápidamente que una forma farmacéutica que comprende un polimorfo diferente), cambios mecánicos (p. ej., los comprimidos pueden desmoronarse durante el almacenamiento a medida que una forma cristalina favorecida cinéticamente se convierte en una forma cristalina termodinámicamente más estable), o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo pueden ser más susceptibles a la descomposición en condiciones de alta humedad). Las diferencias de solubilidad entre polimorfos pueden, en situaciones extremas, dar lugar a transiciones a formas cristalinas carentes de potencia y/o tóxicas. Además, las propiedades físicas de una forma cristalina también pueden ser importantes en el procesamiento farmacéutico. Por ejemplo, una forma cristalina concreta puede formar solvatos más fácilmente o puede ser más difícil de filtrar y lavar para eliminar impurezas que otras formas cristalinas (es decir, la forma y la distribución del tamaño de las partículas pueden ser diferentes entre una forma cristalina y otras).

No existe una forma física ideal de un medicamento porque las diferentes formas físicas proporcionan diferentes ventajas. La búsqueda de la forma más estable y de esas otras formas es ardua y el resultado impredecible. Por lo tanto, es importante buscar una variedad de formas farmacéuticas únicas, por ejemplo, sales, polimorfos, formas no cristalinas, que puedan utilizarse en diversas formulaciones. La selección de una forma farmacéutica para una formulación específica o aplicación terapéutica requiere la consideración de una variedad de propiedades, y la mejor forma para una aplicación particular puede ser una que tenga una buena propiedad específica importante, mientras que otras propiedades pueden ser aceptables o marginalmente aceptables.

El desarrollo exitoso de un fármaco requiere que cumpla ciertos requisitos generales para ser un tratamiento terapéuticamente eficaz para los pacientes. Estos requisitos se dividen en dos categorías: (1) los requisitos para la fabricación satisfactoria de las formas farmacéuticas, y (2) los requisitos para la administración satisfactoria del fármaco y su eliminación después de que la formulación farmacéutica se haya administrado al paciente.

Diferentes formas sólidas cristalinas del mismo compuesto a menudo poseen diferentes propiedades en estado sólido, como punto de fusión, solubilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, fluidez del polvo, propiedades mecánicas, estabilidad química y estabilidad física. Estas propiedades en estado sólido pueden ofrecer ventajas en las operaciones de filtración, secado y unidades de fabricación de formas farmacéuticas. De este modo, una vez identificadas las diferentes formas sólidas cristalinas de un mismo compuesto, se puede determinar la forma sólida cristalina óptima bajo cualquier conjunto de condiciones de procesado y fabricación, así como las diferentes propiedades en estado sólido de cada forma sólida cristalina.

Los polimorfos de una molécula se pueden obtener por medio de varios procedimientos conocidos en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, entre otros, la recristalización por fusión, el enfriamiento por fusión, la recristalización por disolvente, la desolvatación, la evaporación rápida, el enfriamiento rápido, el enfriamiento lento, la difusión de vapor y la sublimación. Los polimorfos pueden detectarse, identificarse, clasificarse y caracterizarse por medio de técnicas bien conocidas, tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la termogravimetría (TGA), la difracción de rayos X en polvo (PXRD), la difracción de rayos X de cristal único, la resonancia magnética nuclear (RMN) de estado sólido, la espectroscopia infrarroja (IR), la espectroscopia Raman y la microscopia óptica de fase caliente. Para el desarrollo de fármacos, es importante proporcionar una forma compuesta (comúnmente conocida como sustancia farmacológica) que no sólo se prepare y purifique de forma fiable a gran escala, sino que también sea estable y no se degrade al almacenarse. Además, la sustancia farmacológica debe ser adecuada para su formulación en una forma farmacéutica elegida en función de la vía de administración prevista.

Se ha descubierto que el compuesto de Fórmula I puede existir en formas cristalinas únicas, denominadas Forma 1, Forma 2, Forma 4 y Forma 6 en el presente documento. Estas formas pueden usarse en un producto formulado para el tratamiento de enfermedades amiloides por transtiretina. Como se señaló anteriormente, cada forma puede tener ventajas sobre las demás en términos de propiedades como biodisponibilidad, estabilidad y capacidad de fabricación. Es probable que las formas cristalinas del compuesto de Fórmula I, a saber, la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 y la Forma 6, sean más adecuadas para la preparación y manipulación a granel que la forma amorfa. En el presente documento se describen procesos para producir la Forma 1, la Forma 2, la Forma 4 y la Forma 6 con gran pureza.

Definiciones

El término "tratar", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la afección al que o a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de "tratar" como se acaba de definir anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, la transtiretina o TTR es un homotetrámero de 55 kDa caracterizado por una simetría 2,2,2, que tiene dos sitios de unión idénticos en forma de embudo en la interfaz dímero-dímero, donde la hormona tiroidea (T4) puede unirse en el plasma sanguíneo y el LCR. La TTR suele estar unida a menos de 1 equivalente de proteína holo de unión al retinol. La TTR es una proteína de 127 residuos que se tetrameriza en

condiciones fisiológicas. La TTR actúa como transportador terciario de tiroxina en el suero y como transportador primario en el líquido cefalorraquídeo. La TTR también transporta retinol a través de su asociación con la proteína de unión al retinol. La TTR forma amiloide a pH bajo.

- 5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente puro" con respecto a una forma cristalina particular significa que la forma cristalina incluye menos del 10 %, preferentemente menos del 5 %, preferentemente menos del 3 %, preferentemente menos del 1 % en peso de cualquier otra forma física del compuesto.

- 10 Como se usa en la presente memoria, la expresión "esencialmente igual" con respecto a posiciones de picos de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición del pico típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de pico (2θ) mostrarán cierta variabilidad, típicamente tanto como de 0,1 a 0,2 grados, lo que depende de los disolventes usados, así como de los aparatos usados para medir la difracción. Además, un experto en la materia apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos para los expertos en la materia, y deben tomarse solamente como medidas cualitativas. De forma similar, como se usa en el presente documento, "esencialmente igual" con referencia a espectros de RMN en estado sólido y a espectros de Raman también pretende abarcar las variabilidades asociadas a estas técnicas analíticas, que son conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, los desplazamientos químicos del ^{13}C medidos en RMN de estado sólido normalmente tendrán una variabilidad de hasta 0,2 ppm para picos bien definidos, e incluso mayor para líneas anchas, mientras que los desplazamientos Raman normalmente tendrán una variabilidad de aproximadamente 2 cm^{-1} .

- 20 El término "polimorfo" se refiere a diferentes formas cristalinas del mismo compuesto e incluye, pero sin limitación, otras formas moleculares en estado sólido incluyendo hidratos (por ejemplo, agua ligada presente en la estructura cristalina) y solvatos (por ejemplo, disolventes ligados diferentes del agua) del mismos compuesto.

- 25 El término "amorfo" se refiere a cualquier sustancia sólida que carece de orden en tres dimensiones. En algunos casos, los sólidos amorfos pueden caracterizarse por medio de técnicas conocidas, incluida la cristalografía de difracción de rayos X en polvo (PXRD), la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) o alguna combinación de estas técnicas.

El término "cristalino" se refiere a cualquier sustancia sólida que muestre orden tridimensional, la cual, al contrario que una sustancia sólida amorfa, da un patrón de PXRD distintivo con picos claramente definidos.

- 30 El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende la sustancia de fármaco y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente (por ejemplo, etanol). Cuando el disolvente está unido firmemente al fármaco, el complejo resultante tendrá una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Si, sin embargo, el disolvente está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, el complejo a menudo será no estequiométrico.

- 35 El término "hidrato" describe un solvato que comprende la sustancia de fármaco y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

La expresión "patrón de difracción de rayos X en polvo" o "patrón de PXRD" se refiere al difractograma observado de forma experimental o los parámetros obtenidos del mismo. Los patrones de difracción de rayos X en polvo se caracterizan por posición de pico (abscisa) e intensidades de pico (ordenada).

- 40 La expresión "valor 2 theta" o "2" se refiere a la posición del pico en grados en base al ajuste experimental del experimento de difracción de rayos X y es una unidad de abscisa común en patrones de difracción. El ajuste experimental requiere que si se difracta un reflejo cuando el haz entrante forma un ángulo theta (θ) con un determinado plano de red cristalina, el haz reflejado se registra en un ángulo 2 theta (2θ). Se debe entender que la referencia en la presente memoria a valores 2 específicos para una forma polimórfica específica pretende significar los valores 2 (en grados) medidos mediante el uso de las condiciones experimentales de difracción de rayos X como se describen en la presente memoria.

Formas sólidas del compuesto de fórmula I

- 50 Las formas sólidas del compuesto de Fórmula I divulgadas en el presente documento se pueden caracterizar por uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X en polvo (es decir, picos de difracción de rayos X en varios ángulos de difracción (2θ)), resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), patrón de diagrama espectral Raman, patrón espectral infrarrojo, solubilidad acuosa, estabilidad de la luz en condiciones de luz de alta intensidad de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y estabilidad de almacenamiento físico y químico. Por ejemplo, cada una de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I se caracterizó por las posiciones e intensidades relativas de los picos en sus patrones de difracción de rayos X en polvo.

- 55 Los patrones de difracción de rayos X en polvo de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I se recogieron mediante el uso de un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación

de Cu producido mediante el uso de una fuente Optix larga de enfoque fino. Se utilizó un espejo multicapa de gradación elíptica para enfocar los rayos X Cu K α a través de la muestra y hacia el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico Si 111 coincide con la posición certificada por el NIST. Se colocó un espécimen de la muestra entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. A fin de minimizar el fondo generado por el aire, se utilizó un tope de haz, una extensión corta antiescatéter y un borde de cuchilla antiescatéter. Se utilizaron rendijas de Soller para los haces incidentes y difractados con el fin de minimizar el ensanchamiento por divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron mediante el uso de un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector versión 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos fueron los indicados en la Tabla 1.

Tabla 1 Parámetros de adquisición de datos para PXRD.

Tensión	45 kV
Amperaje	40mA
Haz incidente Ranura Soller (rad.)	0,04
Haz difractado Hendidura de Soller (rad.)	0,02
Ranura de divergencia	1/2°
Tamaño del escalón	0,017° 2 θ
Alcance de la exploración	1 - 39.99° 2 θ
Tiempo de revolución	1,0 s
Velocidad de exploración	3,2 °/min (+/- 0,1°/min según la muestra)
Tiempo de recogida	720 s (+/- 2 s según la muestra)
Temperatura	Ambiente

Más generalmente, para realizar una medición de difracción de rayos X en un instrumento de transmisión como el sistema PANalytical utilizado para las mediciones aquí reportadas, un espécimen de la muestra se intercala entre películas de 3 μ m de espesor y se analiza en geometría de transmisión. El haz de rayos X incidente se dirige hacia la muestra, inicialmente con un ángulo pequeño con respecto al plano de la sujeción, y después se mueve por un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano de la sujeción. Se obtienen diferencias de mediciones asociadas a tales análisis de polvo con rayos X por una diversidad de factores incluyendo: (a) errores en la preparación de muestras; (b) errores de instrumentos; c) errores de calibración; (d) errores del operador (incluidos aquellos errores presentes al determinar las ubicaciones de los picos); y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, orientación preferente y errores de transparencia). Los errores de calibración y errores de altura de la muestra a menudo dan como resultado un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección. Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se pueden eliminar compensando el desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición de pico) o recalibrando el instrumento. En general, este factor de corrección hará que las posiciones de los picos medidos coincidan con las posiciones de los picos esperadas y puede estar en el intervalo $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, normalmente $\pm 0,2^\circ 2\theta$. En consecuencia, cuando se describen posiciones de pico (2 θ), un experto en la técnica reconocerá que tales números pretenden abarcar tal variabilidad entre aparatos. Además, cuando se describe que las formas cristalinas descritas en el presente documento tienen una posición del pico de difracción de rayos X en polvo esencialmente la misma que la que se muestra en una figura dada, el término "esencialmente la misma" también pretende abarcar dicha variabilidad entre aparatos en la difracción posiciones pico. Además, un experto en la materia comprenderá que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y se tienen que tomar solamente como mediciones cualitativas.

La identificación de los picos PXRD se realizó de la siguiente manera. Se analizó un patrón PXRD para la Forma 1 y la Forma 4; no se evaluaron la orientación preferente ni los efectos estadísticos de las partículas. En la mayoría de los casos, se seleccionaron picos en el intervalo de hasta unos 30° 2 θ . Los picos con una intensidad superior o igual al 2% del pico más intenso se utilizaron para la selección de picos. Las posiciones de los picos se redondearon al 0,1° 2 θ más próximo. La ubicación de los picos a lo largo del eje x (° 2 θ) se determinó mediante el uso del software TRIADS™ v2.0; el algoritmo TRIADS™ se describe en la siguiente dirección Patente estadounidense 8.576.985. Como se ha indicado anteriormente, las variabilidades de la posición de los picos se dan con un margen de $\pm 0,2^\circ 2\theta$ en

base a las recomendaciones esbozadas en la discusión de la USP sobre la variabilidad en la difracción de polvos de rayos X (véase United States Pharmacopeia, USP 37, NF 32, a través de S1 <941>, 503, 5/1/2014).

Las formas sólidas del compuesto de Fórmula I también pueden caracterizarse por espectroscopia Raman. Los espectros Raman se recogieron mediante el uso del módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs. La verificación de la longitud de onda se realizó con azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para el análisis envasando el material de la muestra en un soporte para gránulos. Se utilizaron aproximadamente 0,5 W de potencia láser de Nd:YVO4 (longitud de onda de excitación de 1064 nm) para irradiar cada muestra. Cada espectro representa 256 barridos co-sumados recogidos a una resolución espectral de 2 cm⁻¹, obtenidos a temperatura ambiente. Las posiciones de los picos se eligieron en los picos máximos. Los valores de intensidad relativa se clasificaron como fuerte (S), media (M) y débil (W) mediante el uso de los siguientes criterios: fuerte (1,00-0,75); media (0,74-0,30) y débil (0,29 e inferior).

Las formas sólidas del compuesto de Fórmula I también se pueden caracterizar mediante el uso de espectroscopia de RMN en estado sólido. Los espectros de ¹³C en estado sólido para las formas sólidas de la Fórmula 1 se recogieron como sigue. El análisis de RMN de estado sólido (ssNMR) se realizó a temperatura y presión ambiente en una sonda CPMAS Bruker-Biospin colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz (frecuencia ¹H). El rotor empaquetado se orientó en el ángulo mágico y giró a 15,0 kHz. Los espectros de ssNMR de carbono se recogieron a temperatura ambiente mediante el uso de un experimento de giro de ángulo mágico con polarización cruzada desacoplada de protones (CPMAS). Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones modulado en fase de 80-100 kHz durante la adquisición espectral. El tiempo de contacto de polarización cruzada se ajustó en 2,0 ms. El retardo de reciclado se fijó en 180 segundos para la forma 1, 50 segundos para la forma 4 y 5 segundos para la forma 6. El número de barridos se ajustó para obtener una proporción señal-ruido adecuada. Los espectros de carbono se referenciaron mediante el uso de un estándar externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia en campo abierto en 29,5 ppm (determinado a partir de tetrametilsilano puro). La selección automática de picos se llevó a cabo mediante el uso del software Bruker-BioSpin TopSpin versión 3.1. Generalmente, se usó un valor umbral de 5 % de intensidad relativa para seleccionar picos preliminares. El resultado de la selección automática de picos se verificó visualmente para garantizar su validez y se realizaron ajustes manualmente si era necesario. Aunque en el presente documento se informan valores máximos de RMN de estado sólido de ¹³C específicos, existe un intervalo para estos valores máximos debido a las diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de las muestras. Esta es una práctica común en la técnica de la RMN en estado sólido debido a la variación inherente en los valores máximos. Una variabilidad típica para un valor de desplazamiento químico del eje x del ¹³C es del orden de más o menos 0,2 ppm para un sólido cristalino. Las alturas de los picos de RMN en estado sólido indicadas en el presente documento son intensidades relativas. Las intensidades de RMN de estado sólido pueden variar según la configuración real de los parámetros experimentales de CPMAS y el historial térmico de la muestra.

Un experto en la técnica también reconocerá que pueden existir formas cristalinas de un compuesto dado en formas sustancialmente puras de un único polimorfo, pero también pueden existir en una forma cristalina que comprende dos o más polimorfos o formas amorfas diferentes. Cuando una forma sólida comprende dos o más polimorfos, el patrón de difracción de rayos X tendrá picos característicos de cada uno de los polimorfos individuales. Por ejemplo, una forma sólida que comprende dos polimorfos tendrá un patrón de difracción de rayos X en polvo que es una convolución de los dos patrones de difracción de rayos X que corresponden a las formas sólidas sustancialmente puras. Por ejemplo, una forma sólida del compuesto de Fórmula I puede contener una primera y una segunda forma sólida donde la forma sólida contiene al menos un 10 % en peso de la primera forma. En otro ejemplo, la forma sólida contiene al menos un 20 % en peso de la primera forma. Incluso otros ejemplos contienen al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en peso de la primera forma. Un experto en la técnica reconocerá que son posibles muchas de estas combinaciones de varias formas individuales en cantidades variables.

Forma 1

La forma 1 es una forma cristalina, no higroscópica, anhidra, de un compuesto de Fórmula I que puede producirse como se describe en el Ejemplo 1.

La forma 1 se caracterizó por medio del patrón PXRD mostrado en la Figura 1, que se midió en un PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu producido mediante el uso de una fuente Optix larga de enfoque fino. El patrón PXRD de la Forma 1, expresado en términos de grado (2θ) e intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥ 2,0%, se muestra en la Figura 2. *Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.

La Forma 1 se ha caracterizado en el presente documento como sustancia pura para identificar los picos característicos de la Forma 1 mediante el uso de procedimientos analíticos apropiados. Estos procedimientos analíticos dan como resultado valores pico característicos de la Forma 1, que tienen un intervalo definido dentro de una variabilidad aceptada. Sin embargo, se espera que la intensidad relativa de estos picos característicos cambie una vez que la Forma 1 se mezcla con cualquier componente adicional, tal como los utilizados en una formulación. Por lo tanto, un experto en la técnica del análisis instrumental entiende que los parámetros analíticos de un procedimiento específico pueden requerir una optimización adicional para permitir la detección de estos picos característicos una vez que se mezcla y diluye con componentes adicionales dentro de la formulación de un producto

farmacéutico. Por ejemplo, como se describe en el párrafo siguiente, el procedimiento PXRD puede optimizarse aún más para permitir la detección de los picos característicos de la Forma 1 si ésta se mezclara con componentes adicionales. Un experto en la técnica del análisis PXRD entendería que los valores de pico asociados con los picos característicos de la Forma 1 no se alterarían como resultado de esta optimización del procedimiento.

- 5 El análisis de difracción de rayos X en polvo para la Forma 1 también se llevó a cabo mediante el uso de un difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado con una fuente de radiación de Cu (promedio K- α). El sistema está equipado con una ranura Soller axial de 2,5 en el lado primario. El lado secundario utiliza ranuras axiales Soller de 2,5 y ranuras motorizadas. La radiación difractada fue detectada por un detector Lynx Eye XE. La tensión del tubo de rayos X y el amperaje se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron en el goniómetro Theta-Theta a la longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta usando un tamaño de paso de 0,037 grados y un tiempo de paso de 10 segundos. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de fondo bajo y se giraron durante la recolección. El patrón de polvo de Forma 1 resultante se muestra en la Figura 21.

- 10 La forma 1 también se caracterizó por medio del patrón espectral Raman mostrado en la Figura 5, que se llevó a cabo en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs. Los picos espectrales Raman de la Forma 1 se muestran en la Figura 6.

La forma 1 también se caracterizó por el patrón espectral de RMN de estado sólido mostrado en la Figura 9, que se llevó a cabo en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz. Los desplazamientos químicos del ^{13}C de la Forma 1 se muestran en la Figura 10.

- 20 La Forma 1 se analizó por medio de análisis isotérmico de sorción de vapor, que es una técnica gravimétrica que mide la rapidez y la cantidad de disolvente que absorbe una muestra: por ejemplo, un polvo seco que absorbe agua. Para ello, varía la concentración de vapor que rodea la muestra y mide el cambio de masa que se produce. El análisis isotérmico de sorción de vapor de la Forma 1 muestra que ésta es anhidra con una ganancia de peso reversible inferior al 0,25% a una humedad relativa de hasta el 90% a temperatura ambiente.

Forma 4

- 25 La Forma 4 es una forma cristalina, no higroscópica, anhidra, del compuesto de Fórmula I que puede producirse como se describe en el Ejemplo 2.

- La Forma 4 se caracterizó por el patrón PXRD mostrado en la Figura 3, que se midió en un PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu producido mediante el uso de una fuente Optix larga de enfoque fino. El patrón PXRD de la Forma 4, expresado en términos de grado (2θ) e intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, se muestra en la Figura 4. *Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.

La Forma 4 también se caracterizó por medio del patrón espectral Raman mostrado en la Figura 7, que se llevó a cabo en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs. Los picos espectrales Raman de la Forma 4 se muestran en la Figura 8.

- 35 La forma 4 también se caracterizó por el patrón espectral de RMN de estado sólido mostrado en la Figura 11, que se llevó a cabo en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz. Los desplazamientos químicos del ^{13}C de la Forma 4 se muestran en la Figura 12.

Forma 2

- 40 La Forma 2 es un solvato cristalino en THF del compuesto de Fórmula I que puede producirse como se describe en el Ejemplo 3.

El patrón de polvo calculado de la Forma 2 mostrado en la Figura 13 se preparó mediante el uso de Mercury v. 3.1 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>).

Forma 6

- 45 La Forma 6 es una forma cristalina, no higroscópica, anhidra, del compuesto de Fórmula I que puede producirse como se describe en el Ejemplo 4.

- La Forma 6 se caracterizó por el patrón PXRD mostrado en la Figura 14, que se midió en un PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu producido mediante el uso de una fuente Optix larga de enfoque fino. El patrón PXRD de la Forma 6, expresado en términos de grado (2θ) e intensidades relativas con una intensidad relativa de $\geq 2,0\%$, se muestra en la Figura 15. *Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y de la morfología del cristal.

La Forma 6 también se caracterizó por medio del patrón espectral Raman mostrado en la Figura 16, que se llevó a cabo en un módulo NXR FT-Raman conectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), equipado con un detector InGaAs. Los picos espectrales Raman de la Forma 6 se muestran en la Figura 17.

La forma 6 también se caracterizó por el patrón espectral de RMN de estado sólido mostrado en la Figura 18, que se llevó a cabo en una sonda CPMAS Bruker-Biospin de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-Biospin Avance III de 500 MHz. Los desplazamientos químicos del ^{13}C de la Forma 6 se muestran en la Figura 19.

Composiciones Farmacéuticas

5 Los agentes activos (es decir, las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en la presente memoria) pueden formularse en composiciones farmacéuticas adecuadas para uso médico en mamíferos. Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un paciente una dosis eficaz de cualquiera de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones orales o parenterales y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, comprimidos, dispersiones, suspensiones y similares, p. cápsulas y/o tabletas con recubrimiento entérico, cápsulas y/o tabletas que contienen gránulos con recubrimiento entérico de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento. En todas las formas de dosificación, las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento se pueden mezclar con otros constituyentes adecuados. Las composiciones se pueden presentar de forma conveniente en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo y uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico, estabilizantes o similares. El(los) portador(es) tiene(n) que ser farmacéuticamente aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudiciales para el receptor de la misma. Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, aglutinantes, desintegrantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes), agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, , agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos como "TWEEN 20™" y "TWEEN 80™" y Pluronic® F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para usar en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en la "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998) y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Ed., Ed. Ed., Ed. A.H. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000. Los agentes activos de la invención se pueden formular en composiciones incluyendo aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluyendo inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular).

La cantidad del agente activo en la formulación variará en función de una diversidad de factores, que incluyen forma de dosificación, la afección que se tiene que tratar, la población de pacientes diana y otras consideraciones, y se determinará generalmente fácilmente por un experto en la técnica. Una cantidad terapéuticamente eficaz será una cantidad necesaria para inhibir la disociación de la transtiretina (TTR) (es decir, impide la disociación del tetrámero TTR nativo en monómeros). Las composiciones generalmente contendrán cualquiera de aproximadamente el 0,001 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso de agente activo, preferentemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso de agente activo, y mucho más preferentemente de aproximadamente el 0,01 % al 2 % en peso del agente activo, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

Una composición farmacéutica de la invención se administra en una forma de dosificación convencional preparada por medio de la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo como un ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticos apropiados de acuerdo con procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes de forma apropiada hasta la preparación deseada.

El o los portadores farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Los portadores sólidos ejemplares incluyen lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los portadores líquidos ejemplares incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma similar, el o los portadores pueden incluir materiales de liberación temporizada o retardada conocidos en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Se puede emplear una diversidad de formas farmacéuticas. Por tanto, si se usa un portador sólido, la preparación se puede formar como comprimidos, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o en la forma de un trocisco o una pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o un vial o suspensión líquida no acuosa.

Se apreciará que las dosis reales de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento utilizadas en las composiciones de esta invención variarán según la forma sólida particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio particular, , huésped y enfermedad que se está tratando. Los

especialistas en la técnica, que usan ensayos de determinación de dosificación convencionales, en vista de los datos experimentales para un agente, pueden establecer dosificaciones óptimas para un conjunto dado de afecciones. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar empleada generalmente es desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con cursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados. La administración de profármacos se dosifica típicamente a niveles de peso que son químicamente equivalentes a los niveles de peso de la forma completamente activa. En la práctica de la invención, la vía de administración más adecuada así como la magnitud de una dosis terapéutica dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar. La dosis, y la frecuencia de dosis, también pueden variar de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, una forma de dosificación oral adecuada puede abarcar un intervalo de dosis de 0,5 mg a 100 mg de ingrediente activo de la dosis diaria total, administrada en una única dosis o dosis divididas por igual. Una cantidad preferente de las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento en dichas formulaciones es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg.

Las composiciones de la invención se pueden fabricar de maneras generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, mediante el uso de técnicas convencionales tales como mezclar, disolver, granular, emulsionar, encapsular, atrapar o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y agentes auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

Para administración oral, las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento se pueden formular combinando el agente activo con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que se tiene que tratar. Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral usando un excipiente sólido mezclado con el agente activo, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para administración bucal, las composiciones pueden asumir la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración al ojo, las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento pueden administrarse en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable de forma que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en la córnea, y regiones internas del ojo, incluyendo, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/cilar, el cristalino, la coroides/retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, aceite vegetal o un material de encapsulación. Un agente activo de la invención también se puede inyectar directamente en el humor vítreo y acuoso o por vía subtenoniana.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso. Las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, las formas sólidas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, las formas sólidas se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Además, las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento pueden administrarse mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y se conocen por los expertos en la materia.

- 5 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o de gel adecuados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Artículos de fabricación

- 10 Las formas sólidas del compuesto de Fórmula I descritas en el presente documento pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, una forma sólida del compuesto de Fórmula I como se proporciona en el presente documento, que es eficaz para modular el plegamiento de TTR, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por TTR, o enfermedades o trastornos en los que esté implicado el mal plegamiento de la TTR, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indique que la forma sólida se utiliza para modular el plegamiento de la TTR, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por la TTR, o enfermedades o trastornos en los que esté implicado el mal plegamiento de la TTR.

- 15 Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo los documentos Patentes estadounidenses nº 5.323.907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, entre otros, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previstos, incluida una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno en el que el mal plegamiento de la TTR esté implicado como mediador o contribuyente a los síntomas o la causa.

25 Pruebas biológicas *in vitro*

- A fin de evaluar la capacidad de las formas sólidas de estabilizar los tetrámeros de transtiretina o impedir la formación de fibrillas, pueden utilizarse varias pruebas *in vitro*. Las pruebas pueden incluir un ensayo de formación de fibrillas, un ensayo de selectividad plasmática, la determinación de la estructura tridimensional de un complejo de compuestos de transtiretina (por ejemplo, mediante cristalografía de rayos X), la cinética de la disociación del tetrámero de transtiretina o las formaciones de fibrillas, y la determinación de la estequiometría y la energética de las interacciones de los compuestos de transtiretina, por ejemplo, mediante centrifugación o calorimetría. Los detalles de los ensayos *in vitro* ejemplares se proporcionan en Patente estadounidense nº 7.214.695.

Procedimientos de utilización de las formas sólidas de la invención

- 35 El compuesto de Fórmula I descrito en la presente memoria es útil para estabilizar la proteína transtiretina (TTR), cuya disociación está implicada en la amiloidosis TTR (es decir, previene la disociación del tetrámero TTR nativo en monómeros, lo que resulta en la inhibición de la formación de fibrillas amiloides de TTR), proporcionando así tratamientos para enfermedades amiloides por transtiretina en mamíferos, incluyendo humanos.

- 40 Al menos algunas enfermedades amiloides parecen estar causadas por la deposición de cualquiera de las más de 20 proteínas no homólogas o fragmentos de proteínas, que en última instancia forman una estructura cuaternaria fibrilar de lámina- β cruzada. La formación de fibrillas amiloides a partir de una proteína normalmente plegada como la transtiretina requiere un mal plegamiento de la proteína para producir un intermediario competente para el ensamblaje. El proceso de amiloidogénesis de la transtiretina (TTR) parece causar la amiloidosis sistémica senil (ASS), la polineuropatía amiloide familiar (PAF) y la cardiomiopatía amiloide familiar (CAF). La SSA está asociada al depósito de TTR de tipo salvaje, mientras que la PAF y la FAC están causadas por la amiloidogénesis de una de las más de 80 variantes de TTR. Véase, por ejemplo, Colon, W.; Kelly, J. W. *Bioquímica* 1992, 31, 8654-60; Kelly, J. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996, 6, 11-7; Liu, K.; et al. *Nat. Struct. Biol.* 2000, 7, 754-7; Westermarck, P.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990, 87, 2843-5; Saraiva, M. J.; et al. *J. Clin. Invest.* 1985, 76, 2171-7; Jacobson, D. R.; et al. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 466-73; Buxbaum, J. N.; Tagoe, C. E. *Ann. Rev. Med.* 2000, 51, 543-569 y Saraiva, M. J. *Hum. Mutat.* 1995, 5, 191-6. Otras enfermedades amiloides por TTR son la amiloidosis cardiaca tras un trasplante de hígado, la amiloidosis de nervios periféricos tras un trasplante de hígado, la amiloidosis leptomeníngea, el síndrome del túnel carpiano asociado al mutante de la transtiretina, el depósito vítreo y la amiloidosis cutánea asociada al mutante de la transtiretina.

- 55 Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula 1, normalmente en forma de una composición farmacéutica, para tratar enfermedades mediadas por la modulación o regulación de la disociación de TTR. Se pretende que una "cantidad eficaz" signifique la cantidad de un agente que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad mediada por la disociación de TTR. De este modo, una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la disociación de TTR de forma que se reduzca o alivie una enfermedad

mediada por esa actividad. "Tratar" pretende significar al menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, e incluye: prevenir que la condición de enfermedad ocurra en un mamífero, particularmente cuando se descubre que el mamífero está predispuesto a tener la enfermedad condición pero aún no se le ha diagnosticado que la padece; modular y/o inhibir la condición de enfermedad; y/o aliviar la condición de la enfermedad. Entre las enfermedades ejemplares se incluyen la amiloidosis sistémica senil (SSA), la polineuropatía amiloide familiar (PAF), la cardiomiopatía amiloide familiar (FAC), la amiloidosis cardíaca tras un trasplante de hígado, amiloidosis de los nervios periféricos tras un trasplante de hígado, amiloidosis leptomeníngea, síndrome del túnel carpiano asociado al mutante de la transtiretina, deposición vítrea y amiloidosis cutánea asociada al mutante de la transtiretina.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 – Preparación de la forma 1

Se disolvió 4-amino-3-hidroxibenzoicoácido (1,0 eq, LR) a 20 °C en una mezcla de tetrahidrofurano (19 L/kg) y agua (1,9 L/Kg). Se añadió cloruro de 3,5-diclorobenzoilo (1,3 equiv) como solución de tetrahidrofurano (1,9 L/kg) y la mezcla se agitó durante al menos 30 minutos a 20 °C. Una vez que la reacción se consideró completa por HPLC (<5% de ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico restante), se añadió trietilamina (1,2 equiv) y la mezcla se calentó a 35 °C y se agitó durante al menos 90 minutos. El disolvente se desplazó parcialmente con etanol por medio de destilación a nivel constante hasta que quedó un 5-15% de THF. La suspensión se enfrió a 20 °C y se agitó durante al menos 60 minutos, después se filtró. Los sólidos se lavaron con etanol (3 x 4 L/kg) y después se secaron al vacío a 65 °C durante al menos 16 horas para dar ácido 4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]-3-hidroxibenzoico puro en un rendimiento del 88-92%.

A una suspensión de ácido 4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]-3-hidroxibenzoico (1,0 equiv) en tetrahidrofurano (10 L/kg) se añadió trietilamina (1,1 equiv), seguida de agua (4 equiv). La mezcla se mantuvo a 20-25 °C durante 1 hora y, a continuación, se filtró para eliminar cualquier resto de material insoluble. Se añadió ácido metanosulfónico (1,6 equiv) y se formó una suspensión. Se llevó a cabo un desplazamiento a nivel constante de THF/agua con tolueno hasta que la temperatura de reacción fue de al menos 107 °C, momento en el que se detuvo el desplazamiento y la reacción se sometió a reflujo durante al menos 15 horas. Una vez que la reacción se consideró completa por UPLC, es decir, >95% de pureza, se enfrió a 20 °C y se añadió 2-propanol (5 L/kg). La suspensión se granuló durante al menos 60 minutos, después se filtró y se lavó dos veces con 2-propanol (4 L/kg en cada lavado) y se secó al vacío a 60-70 °C durante un mínimo de 18 horas para dar la Forma 1 en un rendimiento del 82-89%.

Ejemplo 2 (sólo como referencia) – Preparación de la forma 4

La forma 1 (187 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (7,5 mL) y la suspensión se calentó a 75 °C. La solución clara se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0,2 µm precalentado a un recipiente con tolueno (25 mL) enfriado en un baño de hielo/agua. La muestra se guardó en el congelador (-10 a -25 °C) durante toda la noche. La Forma 4 se recogió, en frío, por filtración al vacío.

Ejemplo 3 (sólo como referencia) - Preparación de la forma 2

Una solución de THF de 3 mg/mL de la Forma 1 se dejó evaporar a condiciones ambientales en una campana y se obtuvieron cristales. El análisis de cristal único mostró los siguientes resultados:

Fórmula empírica	$C_{14}H_7NO_3Cl_2$	
Peso de la fórmula	308,12	
Temperatura	Ambiente	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristales	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 3,7740(2)$ Å	$\alpha = 80,668(3)^\circ$
	$b = 13,6536(8)$ Å	$\beta = 89,381(4)^\circ$
	$c = 15,5098(9)$ Å	$\gamma = 89,520(3)^\circ$
Volumen	788,56(8) Å ³	

Z	4
Densidad (calculada)	1,365 Mg/m ³
Bondad de ajuste en F ²	1,112
Índices R finales [$ t > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0776, wR2 = 0,2360
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1026, wR2 = 0,2561

Ejemplo 4 (sólo como referencia) - Preparación de la forma 6

5 La Forma 1 (4168 mg) se suspendió en tetrahidrofurano (100 mL), se calentó y se agitó a 60 °C. Se añadió dimetilacetamida (5 mL). Se añadió dimetilacetamida (5 mL). La solución resultante se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0,2 µm precalentado en un recipiente con diclorometano enfriado en un baño de hielo/agua. Los sólidos observados se aislaron por filtración al vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente.

Ejemplo 5 (sólo para referencia) - Preparación de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol amorfo

10 La Forma 1 (79,7 mg) se suspendió en 5 mL de dioxano/agua 80/20 y se calentó a ~80 °C. La solución clara resultante se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0,2 µm precalentado en un vial receptor precalentado. La solución clara resultante se filtró en caliente a través de un filtro de nailon de 0,2 µm precalentado en un vial receptor precalentado. A continuación, la muestra se congeló en un baño de hielo seco/IPA y se transfirió al liofilizador durante 2 días. Se recogieron los sólidos.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina (Forma 1) de 6-carboxi-2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol, en la que dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en un ángulo de difracción (2θ) de $15,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$ y $29,0 \pm 0,2$ y en el que dicha forma cristalina tiene un espectro de RMN en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) a $120,8 \pm 0,2$ y $127,7 \pm 0,2$, para uso como medicamento.
2. La forma cristalina para uso como medicamento, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además un pico en un ángulo de difracción (2θ) de $23,5 \pm 0,2$.
3. La forma cristalina para uso como medicamento, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que dicho espectro de RMN en estado sólido comprende además un desplazamiento químico ^{13}C (ppm) a $139,6 \pm 0,2$.
4. La forma cristalina para uso como medicamento, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que dicho espectro de RMN en estado sólido comprende además un desplazamiento químico ^{13}C (ppm) a $144,7 \pm 0,2$.
5. La forma cristalina para uso como medicamento, como se reivindica en la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina tiene un espectro Raman que comprende picos de desplazamiento Raman (cm^{-1}) en 994 ± 2 , 1273 ± 2 , 1292 ± 2 y 1615 ± 2 .

FIG. 1

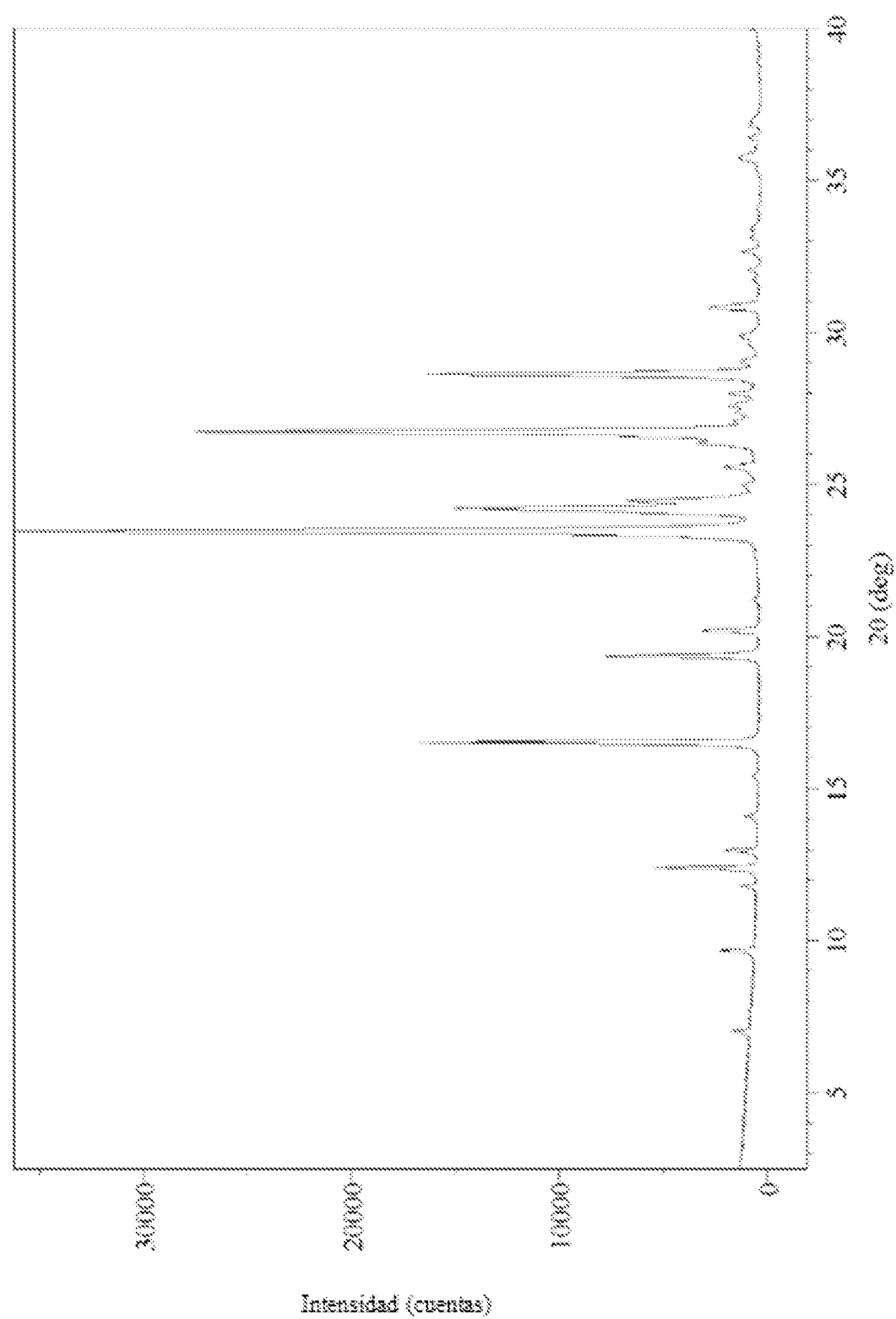


FIG. 2

Ángulo-2 Theta (2 θ)	Intensidad (%)
7.0	5
9.7	6
11.8	4
12.4	15
13.0	6
14.1	3
15.4	2
16.5	46
19.4	21
20.2	9
21.2	2
23.5	100
24.2	41
24.5	18
25.0	3
25.6	6
26.4	9
26.7	76
27.1	4
27.4	4
27.6	5
28.0	5
28.8	45
29.0	4
29.6	2

Ángulo-2 Theta (2 θ)	Intensidad (%)
29.9	4

FIG. 3

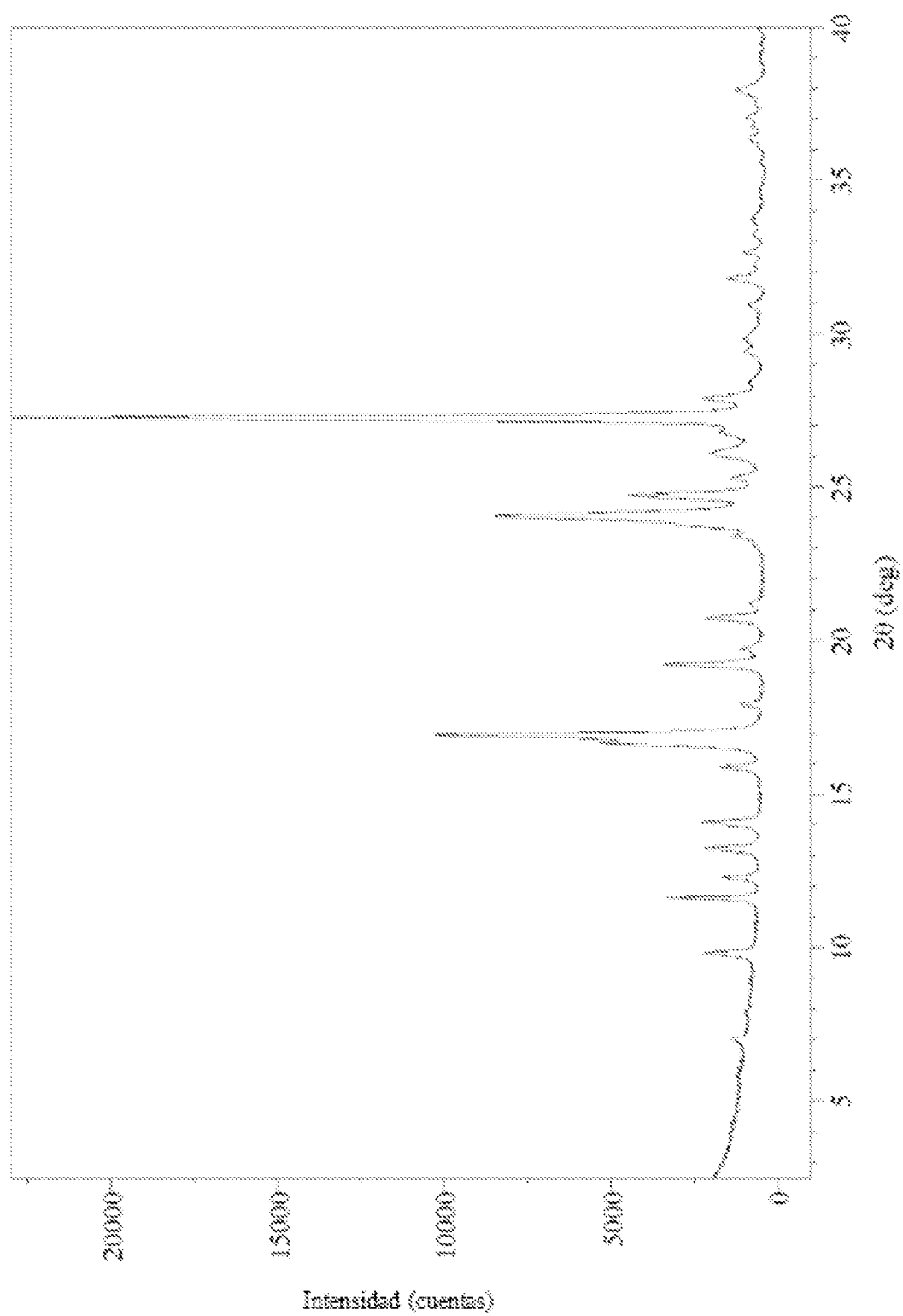


FIG. 4

Ángulo-2 Theta (2θ)	Intensidad (%)
7.0	6
8.8	10
11.6	14
12.3	7
13.2	10
14.1	10
15.9	7
16.7	23
16.9	45
18.0	5
19.2	15
19.7	5
20.8	9
21.2	4
23.4	6
24.1	37
24.7	19
25.3	6
26.1	9
26.8	7
27.3	100
27.9	10
29.4	4
29.8	4

FIG. 5

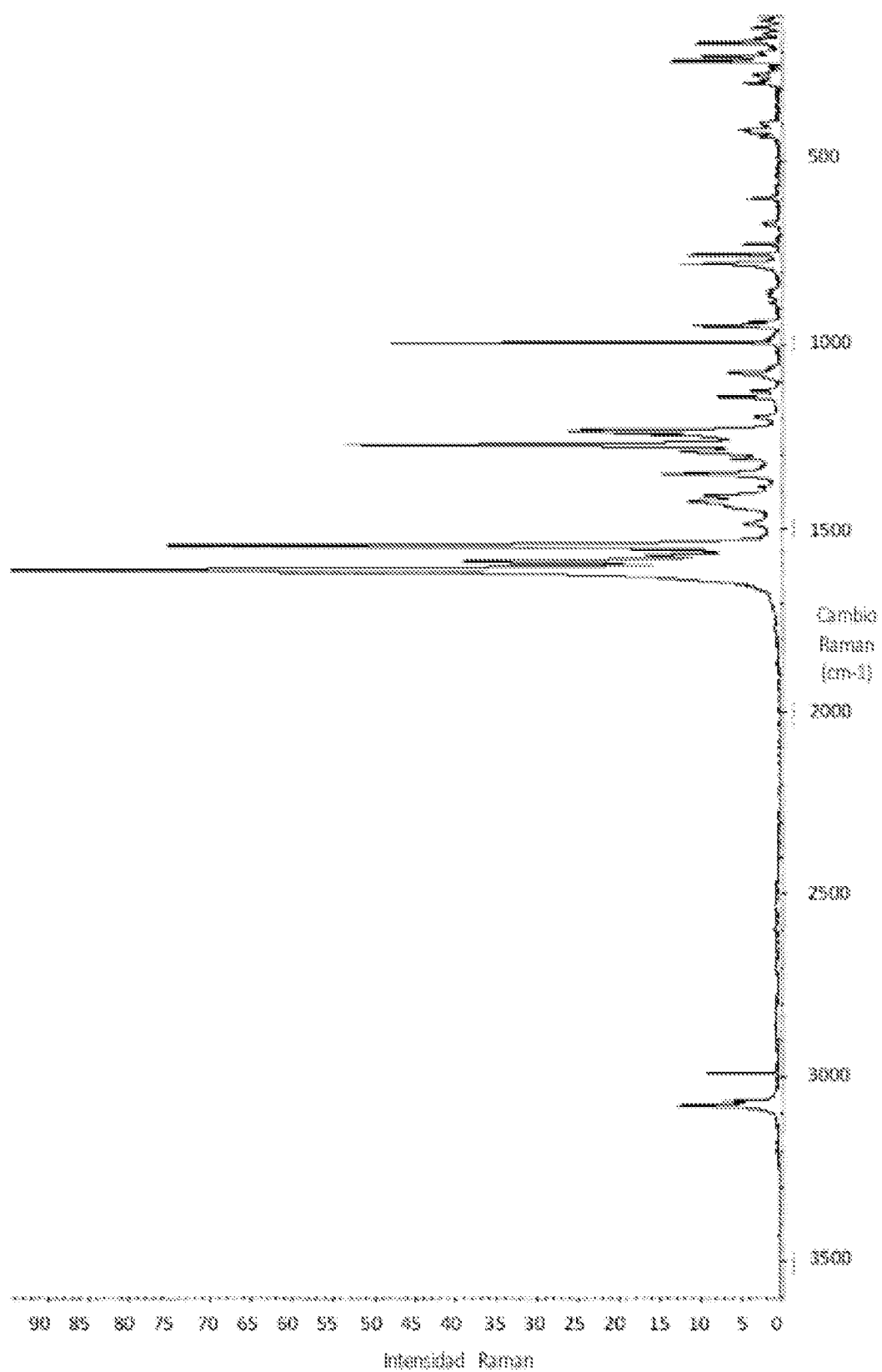


FIG. 6

Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)
173	W
213	W
225	W
263	W
278	W
287	W
396	W
412	W
416	W
431	W
601	W
688	W
726	W
756	W
780	W
851	W
861	W
889	W
884	W
937	W
947	W
983	W
994	M
1062	W

Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)
1078	W
1089	W
1125	W
1144	W
1197	W
1235	W
1245	W
1273	M
1292	W
1310	W
1350	W
1411	W
1428	W
1441	W
1487	W
1548	S
1572	W
1590	M
1615	S
3066	W
3076	W

FIG. 7

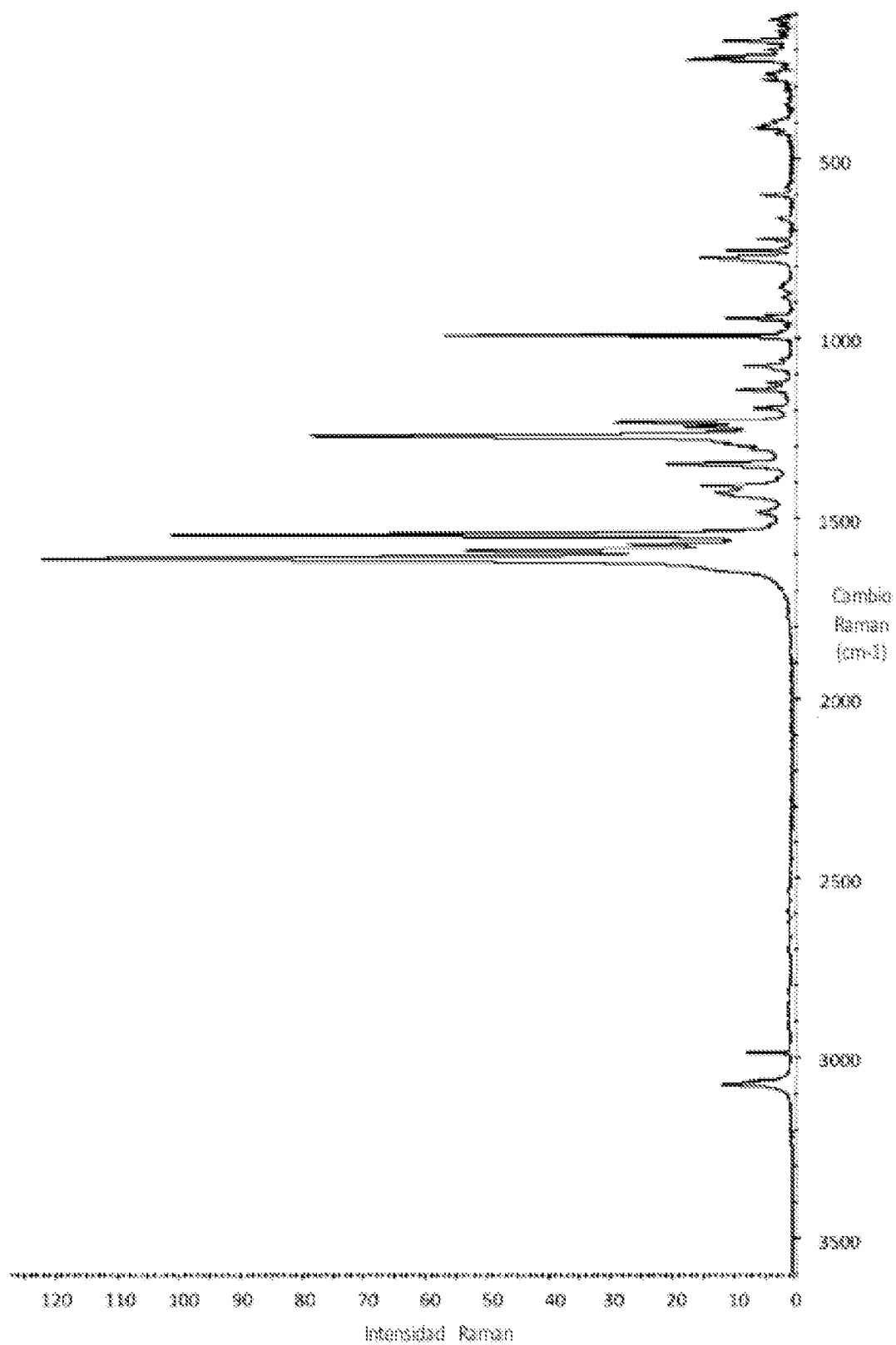


FIG. 8

Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)	Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)
173	W	1088	W
201	W	1124	W
217	W	1145	W
226	W	1195	W
266	W	1234	W
283	W	1247	W
397	W	1273	M
411	W	1297	W
416	W	1309	W
431	W	1351	W
602	W	1411	W
668	W	1430	W
727	W	1439	W
755	W	1486	W
778	W	1547	S
851	W	1573	W
859	W	1590	M
886	W	1613	S
937	W	3066	W
945	W	3074	W
983	W		
994	M		
1060	W		
1077	W		

FIG. 9

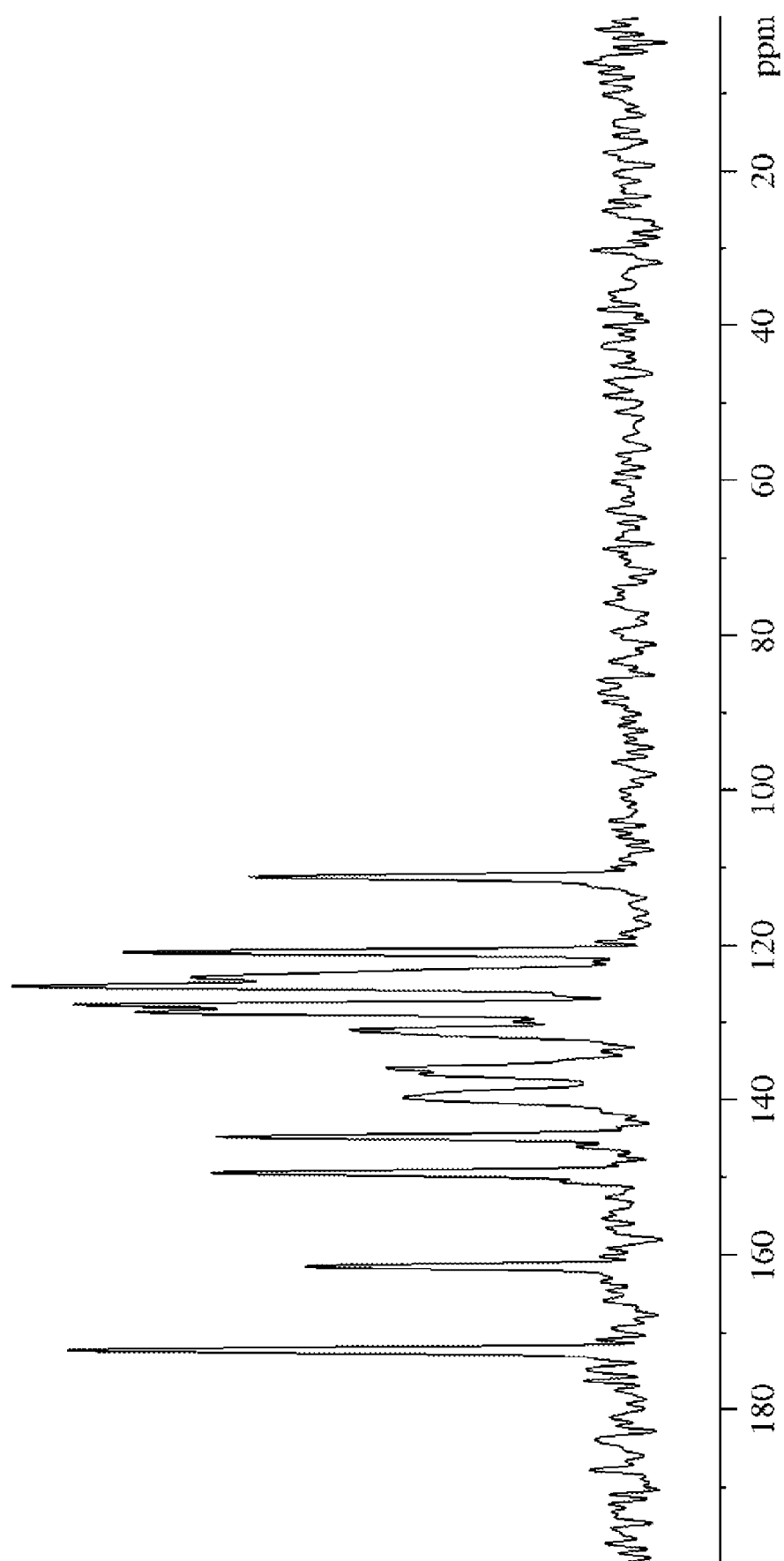


FIG. 10

¹³ C Cambios químicos (ppm)
111.1
120.8
124.1
125.2
127.7
128.6
131.0
135.8
136.6
139.0
139.6
144.7
149.4
161.4
172.2

FIG. 11

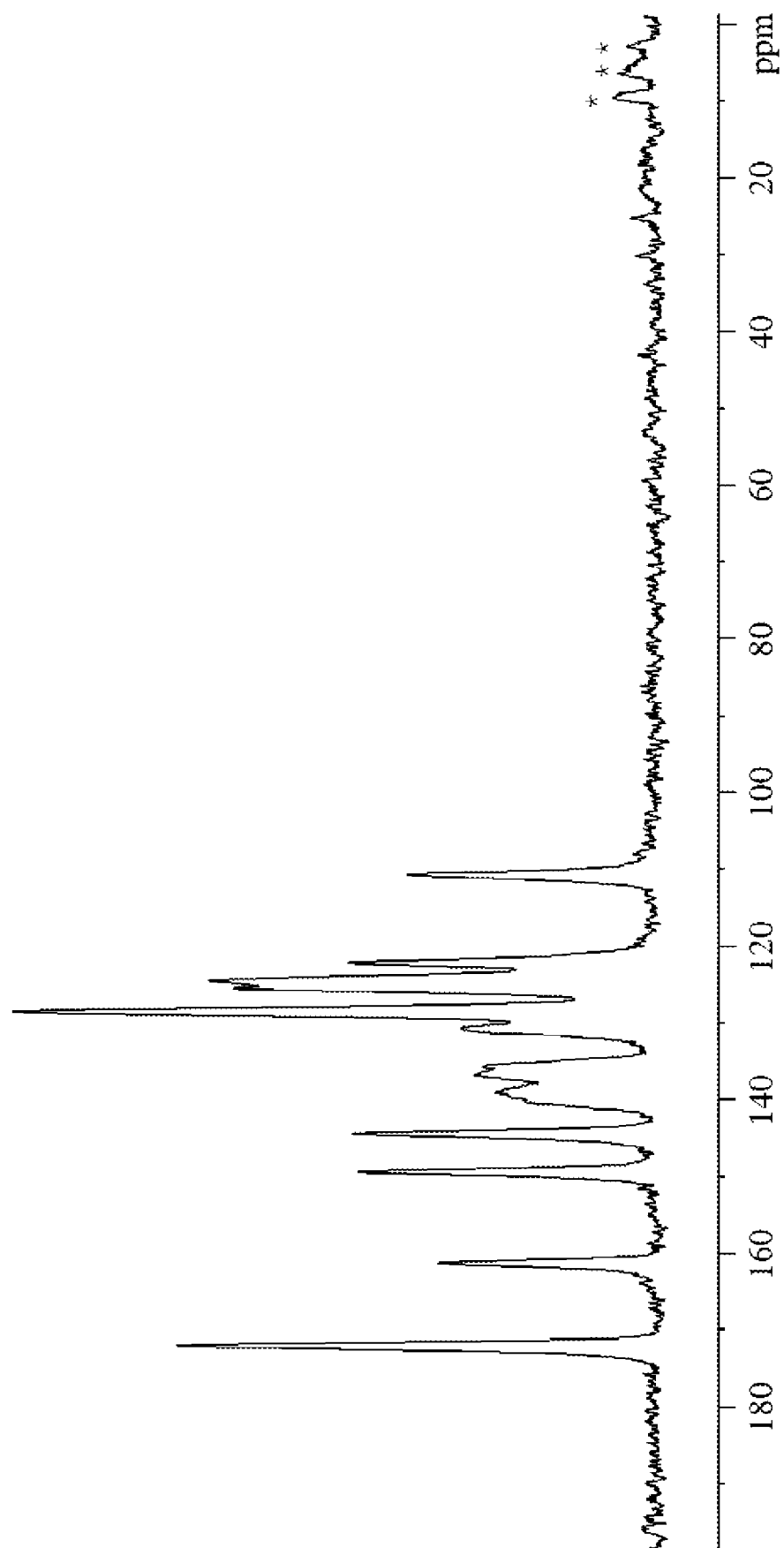


FIG. 12

¹³ C Cambios químicos (ppm)
171.9
161.3
149.4
144.4
140.1
139.1
136.8
135.7
130.7
128.5
125.4
124.4
122.1
110.7

FIG. 13

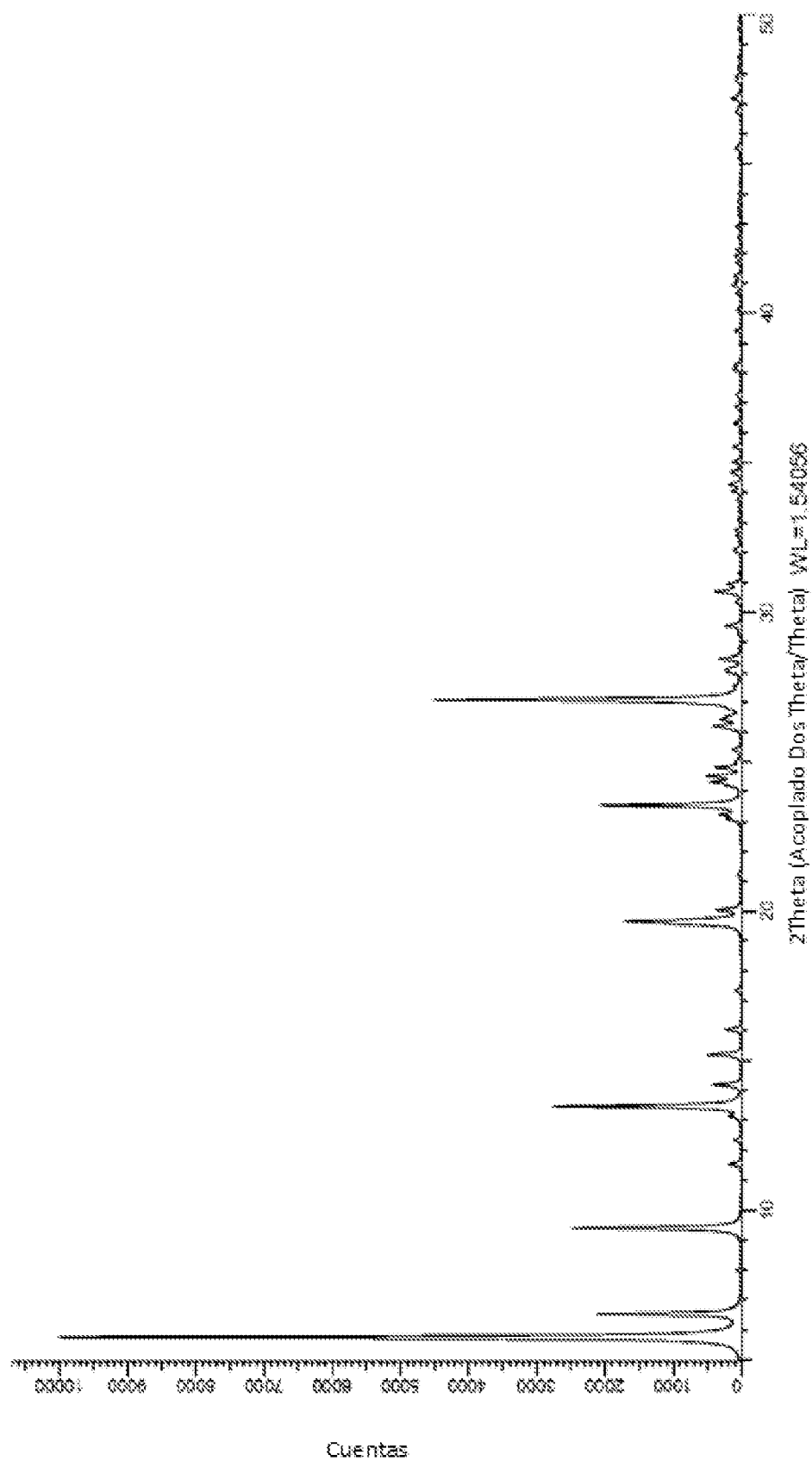


FIG. 14

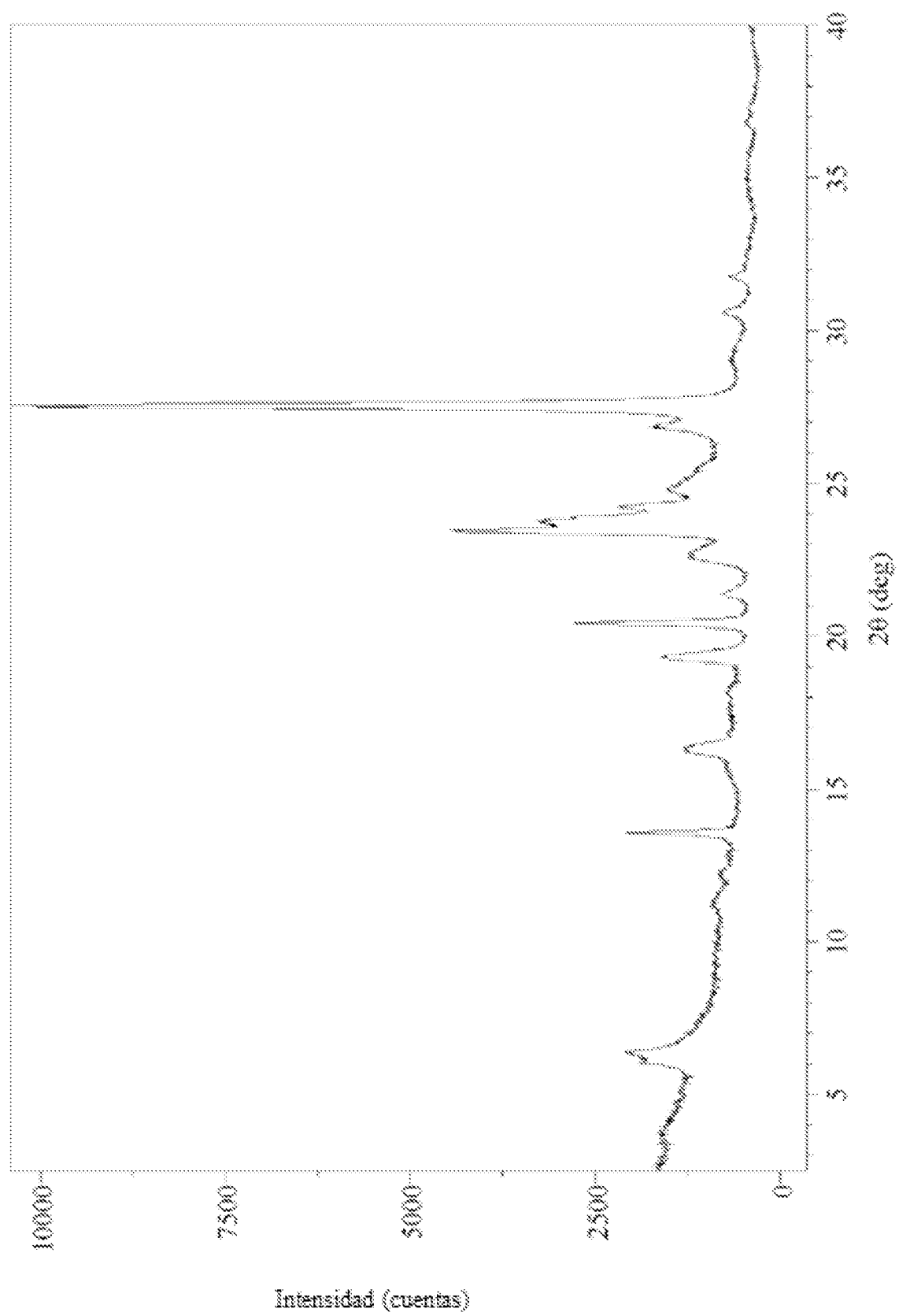


FIG. 15

Ángulo-2 Theta (2 θ)	Intensidad (%)
6.0	19
6.4	21
13.6	21
16.3	13
19.3	16
20.4	27
21.4	8
22.7	12
23.5	43
23.8	31
24.2	21
24.8	15
26.9	18
27.5	100

FIG. 16

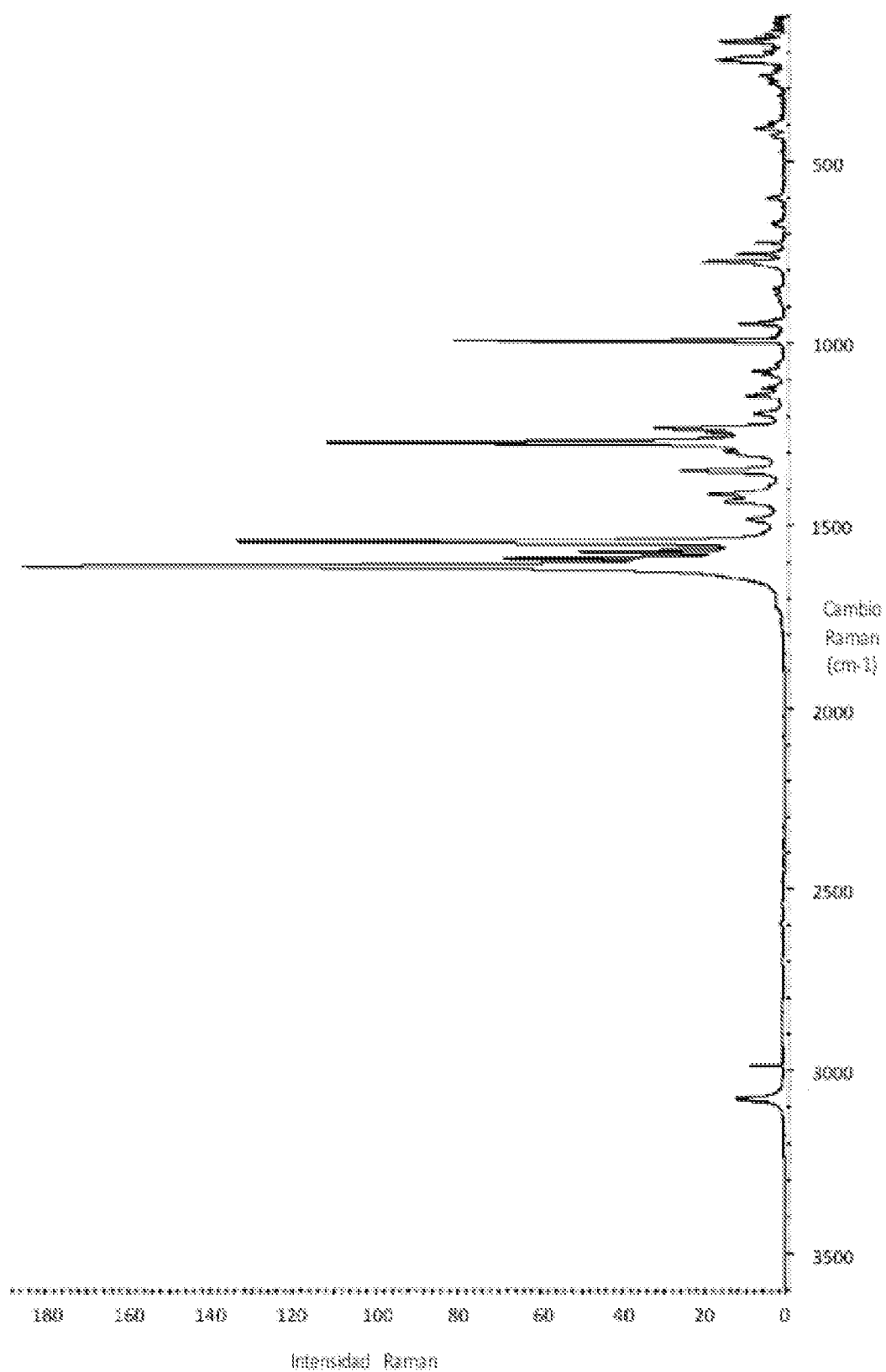


FIG. 17

Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)	Pico (cm-1)	Intensidad (W=débil, M=media, S=fuerte)
172	W	995	M
199	W	1060	W
218	W	1077	W
223	W	1088	W
266	W	1125	W
276	W	1147	W
287	W	1195	W
396	W	1234	W
411	W	1246	W
430	W	1274	M
602	W	1299	W
671	W	1307	W
677	W	1351	W
726	W	1415	W
756	W	1434	W
778	W	1439	W
851	W	1484	W
867	W	1547	S
938	W	1573	W
947	W	1591	M
984	W	1613	S

FIG. 18

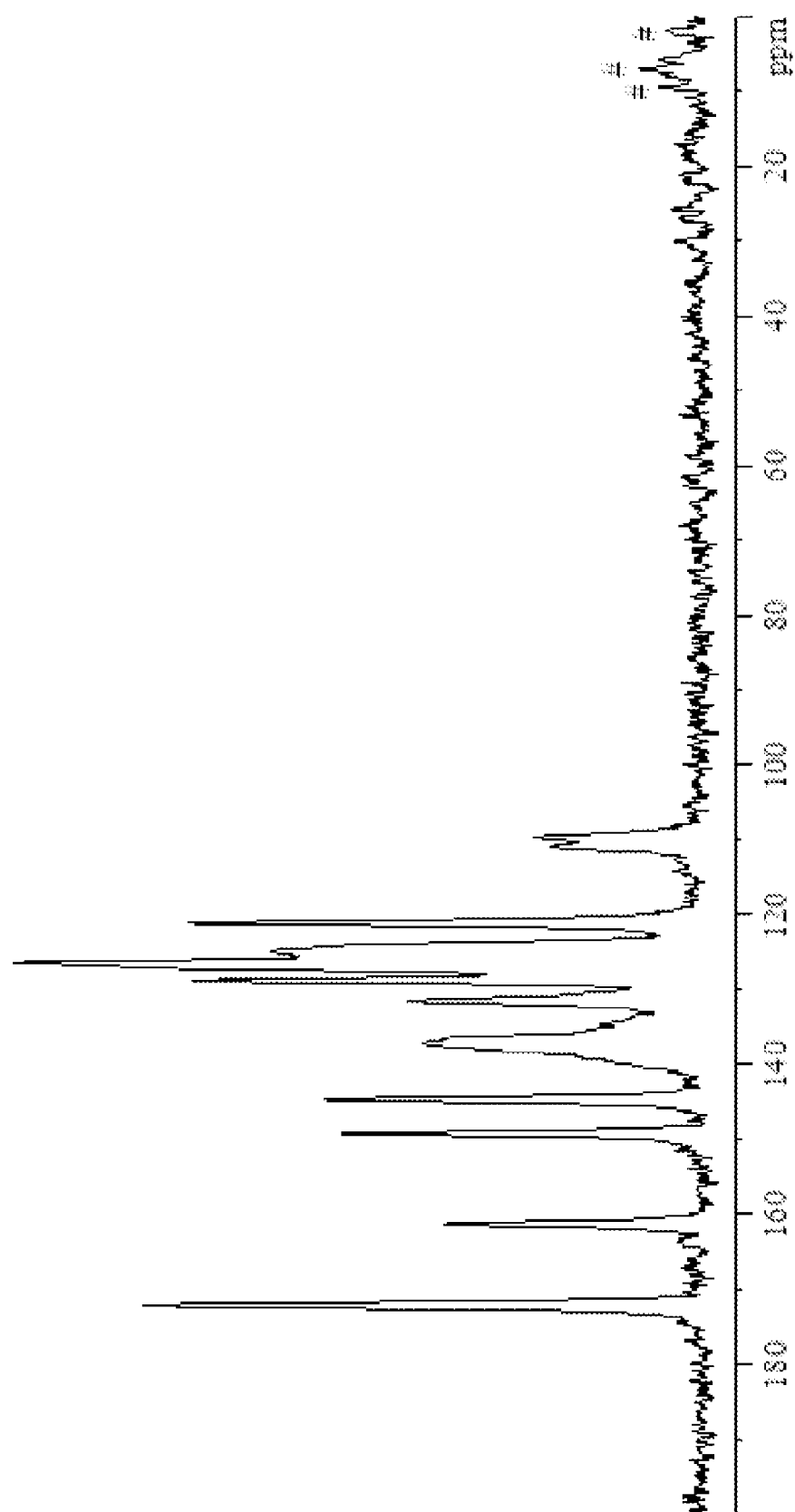


FIG. 19

¹³ C Cambios químicos (ppm)
109.7
110.9
121.2
125.0
126.4
127.0
128.8
131.5
137.2
144.8
149.3
161.3
172.1

FIG. 20

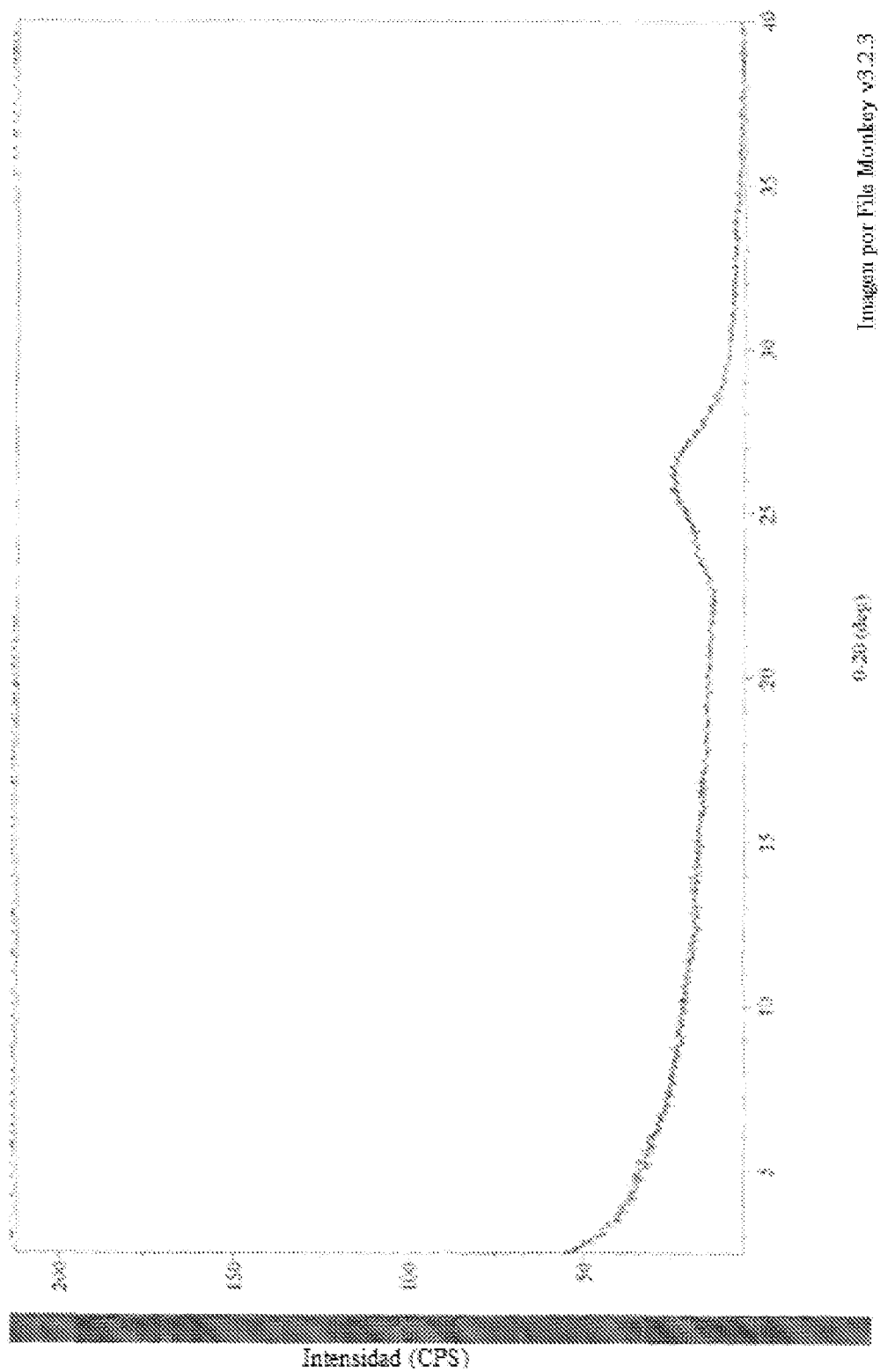


FIG. 21

