

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-96539

(P2015-96539A)

(43) 公開日 平成27年5月21日(2015.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/56</b> (2006.01)	C07D 215/56	CSP
<b>A61K 31/47</b> (2006.01)	A61K 31/47	
<b>A61K 9/10</b> (2006.01)	A61K 9/10	
<b>A61K 9/16</b> (2006.01)	A61K 9/16	
<b>A61K 47/38</b> (2006.01)	A61K 47/38	

審査請求 有 請求項の数 13 O L 外国語出願 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-259257 (P2014-259257)	(71) 出願人	598032106
(22) 出願日	平成26年12月22日 (2014.12.22)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2013-173750 (P2013-173750) の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成18年12月28日 (2006.12.28)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(31) 優先権主張番号	60/754, 381		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(32) 優先日	平成17年12月28日 (2005.12.28)		210, ボストン, ノーザン アベニ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ュー 50
		(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稜
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子

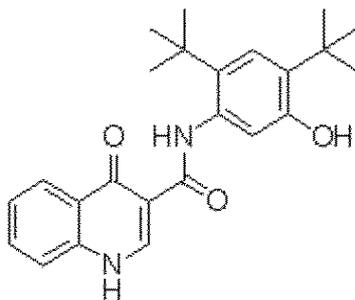
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N - [ 2 , 4 - ビス ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの固体形態

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】哺乳類の細胞膜でCFTR ( 囊胞性線維性膜貫通調節因子 ) 活性をモジュレーションするのに使用され得るCFTR活性のモジュレーターの安定な多形、およびCFTR活性の上記モジュレーターを用いたCFTR介在疾患の処置方法の提供。

【解決手段】化合物1で表されるN - [ 2 , 4 - ビス ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの固体形態、例えば結晶及びアモルファス ( 非晶質 ) 形態とその医薬組成物。



化合物 1

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

固体アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド。

## 【請求項 2】

約 15% 未満の割合で結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む、請求項 1 記載の固体アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド。

## 【請求項 3】

結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを実質的に含まない、アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの調製物。

## 【請求項 4】

界面活性剤、ポリマーまたは不活性の医薬上許容される物質をさらに含む、請求項 3 記載の調製物。

## 【請求項 5】

該調製物が、固体分散体、混合物または液体分散液を含む、請求項 3 または 4 記載の調製物。

## 【請求項 6】

該調製物が固体粒子を含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項記載の調製物。

## 【請求項 7】

約 15% 未満の割合で結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項記載の調製物。

## 【請求項 8】

該アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、D 10、5 μm 未満の粒度分布を有する、請求項 3 ~ 7 のいずれか 1 項記載の調製物。

## 【請求項 9】

該アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、D 50、17 μm 未満の粒度分布を有する、請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項記載の調製物。

## 【請求項 10】

該アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、D 90、100 μm 未満の粒度分布を有する、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項記載の調製物。

## 【請求項 11】

アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む固体分散体。

## 【請求項 12】

該固体分散体が、約 40% 未満の割合で結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む、請求項 11 記載の固体分散体。

## 【請求項 13】

該固体分散体が、結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを実質的に含まない、請求項 11 または 12 記載の固体分散体。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

界面活性剤、ポリマー、または不活性の医薬上許容される物質をさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 15】

ポリマーを含み、そのポリマーが 1 種または 2 種以上の水溶性ポリマーまたは部分水溶性ポリマーである、請求項 11 ~ 14 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 16】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、ポリマーの存在下でなくてもアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドに対して改善された物理的または化学的安定性を有する、請求項 11 ~ 15 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

10

【請求項 17】

該固体分散体が、ニート ( 純 ) のアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのガラス転移温度よりも高いガラス転移温度を有する、請求項 11 ~ 16 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 18】

該ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) である、請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 19】

該ポリマーが、酢酸・コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C A S ) である、請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

20

【請求項 20】

該ポリマーが、ビニルピロリドン / 酢酸ビニルコポリマー ( P V P / V A ) である、請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 21】

該ポリマーが、約 10 重量% ~ 約 80 重量% の量で存在する、請求項 11 ~ 20 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 22】

該ポリマーが約 70 重量% 未満の量で存在する、請求項 21 記載の固体分散体。

30

【請求項 23】

該ポリマーが約 50 重量% の量で存在する、請求項 21 記載の固体分散体。

【請求項 24】

該ポリマーが約 49.5 重量% の量で存在する、請求項 21 記載の固体分散体。

【請求項 25】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、約 10 重量% ~ 約 80 重量% の量で存在する、請求項 11 ~ 24 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 26】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、約 70 重量% 未満の量で存在する、請求項 24 記載の固体分散体。

40

【請求項 27】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、約 50 重量% の量で存在する、請求項 24 記載の固体分散体。

【請求項 28】

界面活性剤を含む、請求項 11 ~ 27 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

【請求項 29】

該界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項 28 記載の固体分散体。

50

## 【請求項 30】

該界面活性剤が約 0.1 ~ 約 5 % の量で存在する、請求項 11 ~ 29 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

## 【請求項 31】

該界面活性剤が 0.5 % で存在する、請求項 30 記載の固体分散体。

## 【請求項 32】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの少なくとも約 80 重量 % がアモルファス形態である、請求項 11 ~ 31 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

## 【請求項 33】

実質的に全ての N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドがアモルファス形態である、請求項 32 記載の固体分散体。

## 【請求項 34】

該固体分散体が噴霧乾燥により得られる、請求項 11 ~ 33 のいずれか 1 項記載の固体分散体。

## 【請求項 35】

アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む医薬組成物。

## 【請求項 36】

該アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを実質的に含まない、請求項 35 記載の組成物。

## 【請求項 37】

固体分散体としてのアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび界面活性剤、ポリマー、医薬上許容される不活性物質または医薬上許容される担体のうちの 1 個以上を含む医薬組成物。

## 【請求項 38】

ポリマーを含み、該ポリマーが 1 種または 2 種以上の水溶性ポリマーまたは部分水溶性ポリマーである、請求項 37 記載の医薬組成物。

## 【請求項 39】

該固体分散体が、ニートのアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのガラス転移温度よりも高いガラス転移温度を有する、請求項 37 または 38 記載の医薬組成物。

## 【請求項 40】

該ポリマーが HPMC または HPMCAS である、請求項 37 ~ 39 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 41】

該ポリマーが PVP / VA である、請求項 37 ~ 39 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 42】

N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス固体分散体 ( ここで、該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、医薬組成物の約 30 ~ 75 wt / wt % を構成する。 )、  
HPMC および HPMCAS からなる群から選択される 1 種以上のポリマー ( ここで、該

10

20

30

40

50

ポリマーは、医薬組成物の約30～75wt/wt%を構成する。)、および界面活性剤(ここで、該界面活性剤は、医薬組成物の約0.25～1wt/wt%を構成する。)

を含む、医薬組成物。

【請求項43】

該ポリマーがHPMCASである、請求項42記載の医薬組成物。

【請求項44】

該ポリマーがHPMCである、請求項42記載の医薬組成物。

【請求項45】

該界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである、請求項42～44のいずれか1項記載の医薬組成物。 10

【請求項46】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドが医薬組成物の約50wt/wt%を構成し、該ポリマーがHPMCASであって、医薬組成物の約49.5wt/wt%を構成し、そして該界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであって、医薬組成物の約0.5wt/wt%を構成する、請求項42～45のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項47】

アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド粒子および医薬上許容される担体を含む水性懸濁液を含む医薬組成物。 20

【請求項48】

該医薬上許容される担体が、HPMCおよびHPMCASからなる群から選択される溶解状態のポリマーである、請求項47記載の医薬組成物。

【請求項49】

該医薬上許容される担体が溶解状態のポリマーPVP/VAである、請求項47記載の医薬組成物。

【請求項50】

該アモルファス化合物が固体分散体形態である、請求項47～49のいずれか1項記載の医薬組成物。 30

【請求項51】

溶液中に、または固体分散体の一成分としてさらに界面活性剤を含む、請求項47～50のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項52】

該界面活性剤がSLSである、請求項47～51のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項53】

該ポリマーが溶液中に、または固体分散粒子の一成分として、またはその両方の形で存在する、請求項47～52のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項54】

該水性懸濁液が約0.1重量%～約20重量%の割合で界面活性剤を含む、請求項47～53のいずれか1項記載の医薬組成物。 40

【請求項55】

該水性懸濁液が約0.1重量%～約2.0重量%の割合でポリマーを含む、請求項54記載の医薬組成物。

【請求項56】

該水性懸濁液が約1重量%の割合でポリマーを含む、請求項55記載の医薬組成物。

【請求項57】

N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドのアモルファス形態の製造方法であって、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1, 50

4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを噴霧乾燥することにより、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス形態を得る工程を含む方法。

【請求項 5 8】

N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび適当な溶媒を合わせることでより混合物を形成し、次いで混合物を噴霧乾燥することにより、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス形態を得る工程を含む、請求項 5 7 記載の方法

10

【請求項 5 9】

該混合物が、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび適当な溶媒の溶液である、請求項 5 8 記載の方法。

【請求項 6 0】

該適当な溶媒がアセトンまたはMEKを含む、請求項 5 8 ~ 5 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 1】

該適当な溶媒が溶媒の混合物を含む、請求項 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 6 2】

該溶媒が、アセトンおよび水の混合物またはMEKおよび水の混合物を含む、請求項 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 3】

該溶媒混合物中の水が約 1 0 重量 % の割合で存在する、請求項 5 8 ~ 6 2 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 4】

a ) N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、ポリマーおよび溶媒を含む混合物を形成する工程、および

30

b ) 該混合物を噴霧乾燥することにより、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む固体分散体を形成する工程を含む、請求項 5 8 ~ 6 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 5】

該混合物が、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、ポリマーおよび溶媒からなる溶液を含む、請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 6】

該ポリマーがHPMCおよびHPMCASから選択される、請求項 6 5 記載の方法。

40

【請求項 6 7】

該ポリマーがPVP/VAcである、請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 8】

該ポリマーが、固体分散体中、約 3 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の量で存在する、請求項 6 4 ~ 6 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 9】

該混合物が界面活性剤をさらに含む、請求項 6 4 ~ 6 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7 0】

該界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウム ( S L S ) である、請求項 6 4 ~ 6 9 のいずれか 1 項記載の方法。

50

## 【請求項 7 1】

該溶媒がアセトンを含む、請求項 6 4 ~ 7 0 のいずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 7 2】

該溶媒がアセトンおよび水の混合物を含む、請求項 6 4 ~ 7 1 のいずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 7 3】

該溶媒が、約 0 % ~ 約 2 0 % の割合で水、および約 7 0 % ~ 約 1 0 0 % の割合でアセトンを含む、請求項 6 4 ~ 7 2 のいずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 7 4】

請求項 6 4 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の方法にしたがって製造される固体分散体。 10

## 【請求項 7 5】

アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを投与することを含む、哺乳類における C F T R 介在性疾患の処置方法。

## 【請求項 7 6】

N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス固体分散体を投与することを含む、請求項 7 5 記載の方法。

## 【請求項 7 7】

該方法が追加的治療薬の投与を含む、請求項 7 5 または 7 6 記載の方法。 20

## 【請求項 7 8】

アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび医薬上許容される担体を含む、医薬パッケージまたはキット。

## 【請求項 7 9】

C u K アルファ放射線を用いて得られた X 線粉末回折パターンにおいて約 5 . 0 および 1 5 . 6 度での 1 個以上のピークを特徴とする、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

## 【請求項 8 0】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 7 . 8 を特徴とする、請求項 7 9 記載の結晶形態。 30

## 【請求項 8 1】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 8 . 5 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 0 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

## 【請求項 8 2】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 9 . 2 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 1 のいずれか 1 項記載の結晶形態。 40

## 【請求項 8 3】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 9 . 9 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 2 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

## 【請求項 8 4】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 1 . 9 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 3 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

## 【請求項 8 5】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 2 . 6 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 4 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 8 6】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 3 . 9 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 5 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 8 7】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 4 . 9 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 6 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

10

【請求項 8 8】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 6 . 5 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 7 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 8 9】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 8 . 1 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 8 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 9 0】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 1 8 . 5 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 8 9 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

20

【請求項 9 1】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 0 . 7 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 0 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 9 2】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 2 . 0 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 1 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

30

【請求項 9 3】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 3 . 5 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 2 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 9 4】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 5 . 3 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 3 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 9 5】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 8 . 0 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 4 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

40

【請求項 9 6】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 2 9 . 4 を特徴とする、請求項 7 9 ~ 9 5 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 9 7】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク

50

30.9を特徴とする、請求項79～96のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項98】

請求項79～97記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態であって、図4と実質的に類似したCu Kアルファ放射線を用いて得られるX線粉末回折パターンを特徴とする結晶形態。

【請求項99】

請求項79～98のいずれか1項記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態、および医薬上許容される補助薬または担体を含む医薬組成物。

10

【請求項100】

請求項79～98記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態の製造方法であって、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを約250に加熱し、次いで室温に冷却する工程を含む方法。

【請求項101】

請求項79～98記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを投与することを含む、哺乳類におけるCFTR介在性疾患の処置方法。

20

【請求項102】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドが医薬組成物の一成分である、請求項101記載の方法。

【請求項103】

該方法が追加的治療薬の投与を含む、請求項101または102記載の方法。

【請求項104】

請求項79～98記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドおよび医薬上許容される担体を含む、医薬パッケージまたはキット。

30

【請求項105】

Cu Kアルファ放射線を用いて得られたX線粉末回折パターンにおいて6.2、7.6、12.3および18.0度での1個以上のピークを特徴とする、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態。

【請求項106】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク8.40を特徴とする、請求項105記載の結晶形態。

【請求項107】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク11.0を特徴とする、請求項105または106記載の結晶形態。

40

【請求項108】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク14.8を特徴とする、請求項105～107のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項109】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク

50

16.1を特徴とする、請求項105～108のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項110】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク17.1を特徴とする、請求項105～109のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項111】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク18.6を特徴とする、請求項105～110のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項112】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク19.4を特徴とする、請求項105～111のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項113】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク21.1を特徴とする、請求項105～112のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項114】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク22.6を特徴とする、請求項105～113のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項115】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク23.4を特徴とする、請求項105～114のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項116】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク23.9を特徴とする、請求項105～115のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項117】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク24.9を特徴とする、請求項105～116のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項118】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク25.5を特徴とする、請求項105～117のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項119】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク26.7を特徴とする、請求項105～118のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項120】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク27.5を特徴とする、請求項105～119のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項121】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク29.6を特徴とする、請求項105～120のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項122】

10

20

30

40

50

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 3 3 . 5 を特徴とする、請求項 1 0 5 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 1 2 3】

該 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク 3 6 . 8 を特徴とする、請求項 1 0 5 ~ 1 2 2 のいずれか 1 項記載の結晶形態。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 0 5 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態であって、図 7 と実質的に類似した Cu K アルファ放射線を用いて得られる X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶形態。

10

【請求項 1 2 5】

請求項 1 0 5 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、および医薬上許容される補助薬または担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2 6】

請求項 1 0 5 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態の製造方法であって、化合物 1 およびアセトニトリルのスラリーを交互に加熱および冷却する段階を含む方法。

20

【請求項 1 2 7】

該加熱段階が、該スラリーを約 5 0 で約 1 2 時間加熱することを含む、請求項 1 2 6 記載の方法。

【請求項 1 2 8】

該冷却段階が、該スラリーを室温で約 1 2 時間放置し、次いで一晚約 0 で冷却することを含む、請求項 1 2 6 または 1 2 7 記載の方法。

【請求項 1 2 9】

単斜結晶系、 $P 2_1$  空間群、および下記の単位格子寸法：

$$\begin{aligned} a &= 11.8011(7) && = 90^\circ \\ b &= 5.9819(3) && = 105.110(4)^\circ \\ c &= 14.7974(8) && = 90^\circ \end{aligned}$$

30

を有する、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【請求項 1 3 0】

N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、または請求項 1 0 5 ~ 1 2 4 もしくは 1 2 9 のいずれか 1 項記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含む医薬組成物を患者に投与する段階を含む、患者における C F T R 介在性疾患の処置方法。

40

【請求項 1 3 1】

該疾患が、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、ライソゾーム病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラー - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性上皮小体機能低下症、メラノーマ、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 ( D

50

I)、ニューロフィシン性(neurophyseal)DI、腎性DI、シャルコー-マリー-トゥース症候群、ペリツェーウス-メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、若干のポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、並びに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト-ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー-シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される、請求項75、101または130記載の方法。

【請求項132】

該疾患が嚢胞性線維症である、請求項131記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本願は、米国特許法第119条第(e)項のもと、2005年12月28日付、米国特許出願番号第60/754381号に対して優先権を主張しており、その全内容を出典明示により援用する。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体形態、例えば結晶およびアモルファス(非晶質)形態、その医薬組成物およびそれを用いる方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

嚢胞性線維性膜貫通調節因子(CFTR)は、吸収性および分泌性上皮細胞を含む、様々な細胞型で発現されるcAMP/ATP-伝達型陰イオンチャンネルであり、そこで膜を通過する陰イオンの流速、ならびに他のイオンチャンネルおよびタンパク質の活性が調節される。上皮細胞では、CFTRの正常な機能が、気道および消化組織を含む体全体への電解質輸送の維持にとって非常に重要である。CFTRは、各々6個の貫膜ヘリックスを含む貫膜ドメインおよびヌクレオチド結合ドメインの縦列反復からなるタンパク質をコード化する約1480個のアミノ酸により構成される。2つの貫膜ドメインは、チャンネル活性および細胞輸送機構を調節する多重リン酸化部位をもつ大きな極性調節性(R)-ドメインにより結合されている。

30

【0004】

CFTRをコードする遺伝子は既に同定および配列決定されている(Gregory,R.J. et al.(1990)Nature 347:382-386;Rich,D.P. et al.(1990)Nature 347:358-362、Riordan,J.R. et al.(1989)Science 245:1066-1073参照)。この遺伝子での欠損が、CFTRにおいて突然変異を誘発し、高頻度で起こる、ヒトにとっては致命的遺伝疾患である、嚢胞性線維症(「CF」)を誘発する。嚢胞性線維症は、合衆国では幼児2500人に約1人の割合で発生する。一般的合衆国母集団内では、その悪影響が見受けられない形で、1000万人ぐらまでの人々が単一コピーの欠損遺伝子をもつ。対照的に、2コピーのCF関連遺伝子をもつ個体は、慢性肺疾患を含め、衰弱をもたらす致命的なCFの影響を被っている。

40

【0005】

嚢胞性線維症の患者では、気道上皮で内因的に発現されるCFTRでの突然変異により、イオンおよび体液輸送において不均衡を誘発する頂端側(apical)の陰イオン分泌の減少が誘導される。その陰イオン輸送の減少は、肺における粘液蓄積の増大およびそれに付随する微生物感染の一因となり、最終的にCF患者の死を招くことになる。気道疾患に加えて、CF患者は、胃腸の問題および膵臓機能不全を有するのが典型的であり、未処置で放置した場合、死亡することになる。さらに、嚢胞性線維症の男性の大多数は生殖能力が

50

無く、嚢胞性線維症の女性では生殖能力が低下している。2コピーのCF関連遺伝子の深刻な影響とは対照的に、単一コピーのCF関連遺伝子を有する個体は、コレラおよび下痢による脱水症に対して高い耐性を呈することから、母集団内における比較的高頻度のCF遺伝子が説明されると考えられる。

#### 【0006】

CF染色体のCFTR遺伝子の配列解析により、病因となる様々な突然変異が明らかにされている (Cutting, G.R. et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863-870; および Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451)。現在までのところ、CF遺伝子では1000を越える病因となる突然変異が同定されている (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最も優勢な突然変異は、CFTRアミノ酸配列の508位でのフェニルアラニンの欠失であり、一般的にはF508-CFTRと称される。この突然変異は、嚢胞性線維症の症例の約70%で起こり、重篤な疾患と関連している。

#### 【0007】

F508-CFTRにおける残基508の欠失により、形成されつつあるタンパク質の正確な折りたたみが妨げられる。この結果、突然変異タンパク質がERを出て、原形質膜へ輸送されることが不可能となる。結果として、膜に存在するチャンネルの数は、野生型CFTRを発現する細胞で観察されるものより遥かに少なくなる。損なわれた輸送機構に加えて、突然変異はチャンネル開閉にも欠陥をもたらす。まとめて考えると、膜におけるチャンネル数の減少および欠陥のある開閉により、上皮を超える陰イオン輸送は低下し、イオンおよび体液輸送の欠陥を招くことになる。(Quinton, P.M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。しかしながら、本発明は、膜における減少した数のF508-CFTRが、野生型CFTRより少ないが、機能的であることを示している (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denningら、前出; Pasykおよび Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。F508-CFTRに加えて、輸送機構、合成および/またはチャンネル開閉に欠陥をもたらすCFTRにおける他の病因突然変異を上方または下方制御することにより、陰イオン分泌が改変され、病気の進行および/または重症度も緩和され得る。

#### 【0008】

CFTRは陰イオンに加えて様々な分子を輸送するが、この役割(陰イオンの輸送)が、上皮を通してイオンおよび水を輸送する重要な機構における一要素を表すことは明らかである。他の要素には、上皮Na<sup>+</sup>チャンネル、ENaC、Na<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>/K<sup>+</sup>共輸送体、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-アデノシントリホスファターゼポンプおよび基底側膜K<sup>+</sup>チャンネルがあり、これらは細胞への塩化物の取込に参与している。

#### 【0009】

これらの要素が一緒に作用して、細胞内におけるそれらの選択的発現および局在性により上皮を通して方向性をもつ輸送を達成する。塩化物吸収は、頂端側膜に存在するENaCおよびCFTRの協調活性および細胞の基底膜側表面で発現されるNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-アデノシントリホスファターゼポンプおよびCl<sup>-</sup>チャンネルにより行われる。管腔側からの塩化物の二次性能動輸送により、細胞内塩化物の蓄積が促され、次いでCl<sup>-</sup>チャンネルにより受動的に細胞から離されることにより、ベクトル輸送となり得る。Na<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>/K<sup>+</sup>共輸送体、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-アデノシントリホスファターゼポンプおよび基底膜側表面での基底膜K<sup>+</sup>チャンネルおよび管腔側でのCFTRの配置を調和させることにより、管腔側でCFTRを介した塩化物の分泌を促す。水はそれ自体能動輸送されないと思われるため、上皮を通るその流れは、ナトリウムおよび塩化物の大きな流れにより生じた小さな経上皮浸透圧勾配に左右される。

#### 【0010】

嚢胞性線維症に加えて、CFTR活性のモジュレーションは、CFTRでの突然変異により直接誘発されるわけではない他の疾患、例えば分泌性疾患およびCFTRが介在する

他のタンパク質フォールディング病にも有益であり得る。これらには、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、角膜乾燥症、およびシェーグレン症候群があるが、限定されるわけではない。COPDは、進行性であり、完全には可逆性ではない気流制限を特徴とする。気流制限は、粘液過剰分泌、気腫および細気管支炎に起因する。突然変異体または野生型CFTRの活性化因子は、COPDに共通した粘液過剰分泌および損なわれた粘膜纖毛クリアランスについて可能性のある治療法をもたらす。具体的には、CFTRを通る陰イオン分泌の増加によって、気道表面液への体液輸送が促されることにより、粘液を水和し、毛様体周囲（periciliary）液の粘稠度を最適化し得る。これにより、粘液纖毛クリアランスは向上し、COPDに伴う症状は縮小される。角膜乾燥症は、涙液産生量低下および異常な涙膜脂質、タンパク質およびムチンプロフィールを特徴とする。角膜乾燥症には多くの原因があり、その若干の例としては、加齢、レーシック眼科手術、関節炎、薬物療法、化学的熱傷/熱傷、アレルギー、ならびに例えば嚢胞性線維症およびシェーグレン症候群などの疾患がある。CFTRを介した陰イオン分泌の増加により、角膜上皮細胞および眼の周囲の分泌腺からの液体輸送が促され、角膜水和作用を高めることになる。これは、角膜乾燥症に伴う症状を軽減する一助となる。シェーグレン症候群は、免疫系が、眼、口、皮膚、気道組織、肝臓、膵、および消化管を含む体中の水分産生腺（moisture-producing gland）を攻撃する自己免疫疾患である。症状としては、眼、口腔および膵の乾燥、ならびに肺疾患がある。この疾患はまた、慢性関節リウマチ、全身エリテマトーデス（systemic lupus）、全身硬化症および多発性筋炎（polymyositis）/皮膚筋炎とも関連している。欠陥のあるタンパク質輸送は、治療の選択範囲が限られた病気を誘発すると考えられている。CFTR活性のモジュレーターは、病気に冒された様々な臓器を水和し、随伴症状の向上を促し得る。

#### 【0011】

上記で検討したところによると、F508-CFTRにおける残基508の欠失により、形成されつつあるタンパク質の正確な折りたたみが阻まれ、その結果、この突然変異タンパク質がERを出て、原形質膜へ輸送されることが不可能になると考えられている。結果として、原形質膜に存在する成熟タンパク質の量は不十分となり、上皮組織内での塩化物輸送は著しく低下する。事実、ER機構によるABC輸送体の欠陥ERプロセッシングというこの細胞現象は、CF疾患だけでなく、広範囲の他の単発的および遺伝的疾患の根底にある基礎要因であることが示されている。ER機構が機能不全に陥り得る2つの過程は、分解に至るタンパク質のER輸送へのカップリングの喪失によるか、またはこれらの欠損/ミスフォールディングタンパク質のER蓄積によるものである[Aridor M et al., Nature Med., 5 (7), 745-751頁(1999); Shastri, B.S., et al., Neurochem. International, 43, 1-7頁(2003); Rutishauser, J. et al., Swiss Med Wkly, 132, 211-222頁(2002); Morello, JP et al., TIPS, 21, 466-469頁(2000); Bross P., et al., Human Mut., 14, 186-198頁(1999)]。前者のクラスのER機能不全に伴う疾患は、嚢胞性線維症（上記のミスフォールディング F508-CFTRに起因）、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -抗トリプシンに起因；非Piz変異型）、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血-線維素溶解欠損症、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質異常症、例えば家族性コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無-リポタンパク血症、ライソゾーム病、例えばアイセル病/偽ハーラー症候群、ムコ多糖症（ライソゾームプロセッシング酵素に起因）、サンドホッフ/テイ-サックス病（ $\alpha$ -ヘキソサミニダーゼに起因）、クリグラー-ナジャーII型（UDP-グルクロニル-シアル-トランスフェラーゼに起因）、多発性内分泌腺症/高インスリン血症、真性糖尿病（インスリン受容体に起因）、ラロン型小人症（成長ホルモン受容体に起因）、ミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase)欠損症、原発性上皮小体機能低下症（プレプロ上皮小体ホルモンの欠損に起因）、メラノーマ（チロシナーゼに起因）である。後者のクラスのER機能不全に伴う疾患は、グリカン糖鎖異常(glycanosis) CDG 1型、遺伝性気腫（ $\alpha 1$ -抗トリプシンに起因（Piz変異型））、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症（I、II、IV型プロコラーゲンに起因）、遺伝性低フィブリノーゲン血症

10

20

30

40

50

(フィブリノーゲンに起因)、A C T欠損症( 1 - 抗キモトリプシンに起因)、尿崩症(D I)、ニューロフィシン性(neurophyseal) D I (バソプレッシンホルモン/V 2 - 受容体に起因)、腎性D I (アクアポリンIIに起因)、シャルコー - マリー - トゥース症候群(末梢ミエリタンパク質2 2に起因)、ペリツェーウス - メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病( A P Pおよびプレセニンに起因)、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、若干のポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、並びに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト - ヤコブ病(プリオンタンパク質プロセッシング欠損に起因)、ファブリー病(ライゾソーム性 - ガラクトシダーゼAに起因)およびストロイスラー - シャインカー症候群( P r pプロセッシング欠損に起因)である。

10

## 【0012】

C F T R活性の上方制御に加えて、C F T Rモジュレーターによる陰イオン分泌の低減化は、分泌性下痢の治療にとって有益であり得、上皮水分輸送は、分泌促進剤活性化塩化物輸送の結果として劇的に高められる。この機構は、c A M Pの上昇およびC F T Rの刺激を伴う。

## 【0013】

下痢には多くの原因があるが、過度の塩化物輸送から生じる下痢性疾患の主たる結果は全部に共通しており、脱水症、アシドーシス、成長障害および死が含まれる。

20

## 【0014】

急性および慢性下痢は、世界の多くの地域における主たる医学的問題を代表するものである。下痢は、栄養失調における重大因子であると共に5歳未満の子供における第一の死因である(死者500万人/年)。

## 【0015】

分泌性下痢はまた、後天性免疫不全症候群(A I D S)および慢性炎症性腸疾患(I B D)の患者においては危険な状態である。毎年先進国から開発途上国への1600万人の旅行者が下痢を発症し、下痢の症例の重症度および数は、旅行した国および地域によって変動する。

## 【0016】

白痢としても知られている、家畜および愛玩動物、例えばウシ、ブタおよびウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコおよびイヌの下痢は、これらの動物の主たる死因である。下痢は、主たる過渡期、例えば離乳または身体的動きから、ならびに様々な細菌またはウイルス感染症に回答して起こり得、一般的には動物の寿命における最初の数時間以内に起こる。

30

## 【0017】

下痢の最も一般的な病原菌は、K 9 9線毛抗原を有する腸毒素産生性エシェリキア・コリ(E.coli)(E T E C)である。下痢の一般的ウイルス病因には、ロタウイルスおよびコロナウイルスがある。他の感染源には、特にクリプトスポリジウム(cryptosporidium)、ランブル鞭毛虫(giardia lamblia)およびサルモネラ(salmonella)がある。

ロタウイルス感染の症状には、水様便の排泄、脱水症および衰弱がある。コロナウイルスは、生まれたての動物ではさらに深刻な疾患を誘発し、ロタウイルス感染よりも死亡率は高い。しかしながら、多くの場合、若年動物は、一時に複数のウイルスまたはウイルスおよび細菌性微生物の組合せに感染し得る。このことによって、病気の重症度は劇的に増大する。

40

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0018】

【非特許文献1】Gregory,R.J. et al.(1990)Nature 347:382-386

【非特許文献2】Rich,D.P. et al.(1990)Nature 347:358-362

【非特許文献3】Riordan,J.R. et al.(1989)Science 245:1066-107

50

3

【非特許文献4】Cutting, G.R. et al. (1990) Nature 346 : 366 - 369

【非特許文献5】Dean, M. et al. (1990) Cell 61 : 863 : 870

【非特許文献6】Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245 : 1073 - 1080

【非特許文献7】Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 8447 - 8451

【非特許文献8】Quinton, P.M. (1990)、FASEB J. 4 : 2709 - 2727

【非特許文献9】Dalemans et al. (1991)、Nature Lond. 354 : 526 - 528

【非特許文献10】PasykおよびFoskett (1995)、J. Cell. Biochem. 270 : 12347 - 50

【非特許文献11】Aridor M et al., Nature Med., 5 (7)、745 - 751頁 (1999)

【非特許文献12】Shastri, B.S., et al., Neurochem. International, 43、1 - 7頁 (2003)

【非特許文献13】Rutishauser, J. et al., Swiss Med Wkly, 132、211 - 222頁 (2002)

【非特許文献14】Morello, JP et al., TIPS, 21、466 - 469頁 (2000)

【非特許文献15】Bross P., et al., Human Mut., 14、186 - 198頁 (1999)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

したがって、哺乳類の細胞膜でCFTR活性をモジュレーションするのに使用され得るCFTR活性のモジュレーター、例えば化合物1の安定な多形が必要とされている。

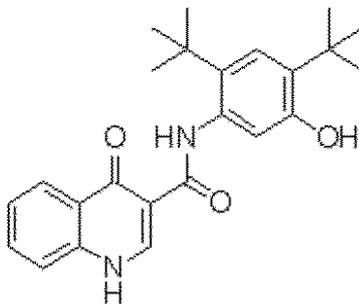
CFTR活性の上記モジュレーターを用いたCFTR介在疾患の処置方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明は、下記構造：

【化1】



化合物1

を有するN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド(以下、「化合物1」)の固体形態に関するものである。

【0021】

化合物1およびその医薬上許容される組成物の固体形態は、様々なCFTR介在性疾患の処置または重症度の軽減に有用である。化合物1は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドおよびN-(5-ヒドロキシ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェニル)-4-オキソ-1H-キノリン-3-カルボキサミドの両方として知られている。

【0022】

10

20

30

40

50

一局面において、本発明は、固体アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドである。いくつかの態様では、固体アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、約15%未満の割合で結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む。

**【0023】**

一局面において、本発明は、結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを實質的に含まないアモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの調製物である。

10

**【0024】**

いくつかの態様において、上記調製物が、さらに界面活性剤、ポリマー、または医薬上許容される不活性物質を含む。

**【0025】**

いくつかの態様において、上記調製物が、固体分散体、混合物または液体分散液を含む。

**【0026】**

いくつかの態様において、上記調製物が、固体粒子を含む。

20

**【0027】**

いくつかの態様において、上記調製物が、約15%未満の割合で結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む。

**【0028】**

いくつかの態様において、アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、D10、5 $\mu$ m未満の粒度分布を有する。いくつかの態様において、アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、D50、17 $\mu$ m未満の粒度分布を有する。いくつかの態様において、アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドは、D90、100 $\mu$ m未満の粒度分布を有する。

30

**【0029】**

一局面において、本発明は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む固体分散体である。

**【0030】**

いくつかの態様において、固体分散体が、約40%未満の割合で結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む。いくつかの態様において、固体分散体が、結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを實質的に含まない。

40

**【0031】**

いくつかの態様において、固体分散体が、界面活性剤、ポリマー、または医薬上許容される不活性物質をさらに含む。例えば、固体分散体はポリマーを含み、そのポリマーは、1種または2種以上の水溶性ポリマーまたは部分水溶性ポリマーである。

**【0032】**

いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロ

50

キシフェニル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、ポリマーの存在下でなくてもアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドに対して改善された物理的または化学的安定性を有している。

【 0 0 3 3 】

いくつかの態様において、固体分散体が、ニート ( 純 ) のアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのガラス転移温度よりも高いガラス転移温度を有する。

【 0 0 3 4 】

いくつかの態様では、ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) である。いくつかの態様では、ポリマーは、酢酸・コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C A S ) である。いくつかの態様では、ポリマーはビニルピロリドン / 酢酸ビニルコポリマー ( P V P / V A ) である。いくつかの態様では、ポリマーは、約 1 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の量で存在し、例えば、ポリマーは、約 7 0 重量 % 未満の量で存在するか、ポリマーは、約 5 0 重量 % の量で存在するか、またはポリマーは、約 4 9 . 5 重量 % の量で存在する。

【 0 0 3 5 】

いくつかの態様では、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、約 1 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の量で存在し、例えば、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、約 7 0 重量 % 未満の量で存在するか、または N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、約 5 0 重量 % の量で存在する。

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様において、固体分散体が、界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含む。いくつかの態様では、界面活性剤は、約 0 . 1 ~ 約 5 % の量で存在し、例えば、界面活性剤は 0 . 5 % の割合で存在する。

【 0 0 3 7 】

いくつかの態様では、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの少なくとも約 8 0 重量 % がアモルファス形態である。いくつかの態様では、実質的に全ての N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドがアモルファス形態である。

【 0 0 3 8 】

いくつかの態様において、固体分散体が噴霧乾燥により得られる。

【 0 0 3 9 】

一局面において、本発明は、アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む医薬組成物である。いくつかの態様において、アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドが、結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを実質的に含まない。

【 0 0 4 0 】

一局面において、本発明は、固体分散体としてのアモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび界面活性剤、ポリマー、医薬上許容される不活性物質、または医薬上許容される担体のうちの一つまたはそれ以上を含む医薬組成物である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 1 】

いくつかの態様において、固体分散体はポリマーを含み、そのポリマーは1種または2種以上の水溶性ポリマーまたは部分水溶性ポリマーである。

## 【 0 0 4 2 】

いくつかの態様において、固体分散体が、ニートのアモルファスN - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのガラス転移温度よりも高いガラス転移温度を有する。

## 【 0 0 4 3 】

いくつかの態様では、ポリマーはH P M Cである。いくつかの態様では、ポリマーはH P M C A Sである。いくつかの態様では、ポリマーはP V P / V Aである。

10

## 【 0 0 4 4 】

一局面において、本発明は、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス固体分散体、H P M CおよびH P M C A Sからなる群から選択される1種以上のポリマー、および界面活性剤を含む医薬組成物であり、そのN - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは医薬組成物重量の約30 ~ 75重量%を構成し、上記ポリマーは医薬組成物重量の約30 ~ 75重量%を構成し、上記界面活性剤は医薬組成物重量の約0.25 ~ 1重量%を構成するものとする。

## 【 0 0 4 5 】

いくつかの態様では、ポリマーはH P M C A Sである。いくつかの態様では、ポリマーはH P M Cである。

20

## 【 0 0 4 6 】

いくつかの態様において、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。

## 【 0 0 4 7 】

いくつかの態様において、該N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは、医薬組成物重量の約50重量%を構成し、該ポリマーはH P M C A Sであって、医薬組成物重量の約49.5重量%を構成し、該界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムであって、医薬組成物重量の約0.5重量%を構成する。

30

## 【 0 0 4 8 】

一局面において、本発明は、アモルファスN - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド粒子および医薬上許容される担体を含む水性懸濁液を含む医薬組成物である。

## 【 0 0 4 9 】

いくつかの態様において、医薬上許容される担体は、H P M CおよびH P M C A Sからなる群から選択される溶解状態のポリマーである。いくつかの態様において、医薬上許容される担体は溶解状態のポリマー、P V P / V Aである。

40

## 【 0 0 5 0 】

いくつかの態様において、アモルファス化合物は固体分散体形態である。

## 【 0 0 5 1 】

いくつかの態様において、医薬組成物は、溶液中または固体分散体の一成分として界面活性剤、例えばS L Sをさらに含む。いくつかの態様において、ポリマーは、溶液中または固体分散体粒子の一成分またはその両方として存在する。いくつかの態様では、水性懸濁液は、約0.1% ~ 約20重量%の割合で界面活性剤を含む。いくつかの態様では、水性懸濁液は、約0.1% ~ 約2.0重量%のポリマー、例えば約1重量%のポリマーを含む。

## 【 0 0 5 2 】

50

一局面において、本発明は、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス形態の製造方法であって、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの噴霧乾燥により、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス形態を得る方法である。

【 0 0 5 3 】

いくつかの態様において、本方法では、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドと適当な溶媒を合わせることにより、混合物を形成し、次いで混合物を噴霧乾燥することにより、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス形態を得る。

10

【 0 0 5 4 】

いくつかの態様において、混合物は、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドと適当な溶媒からなる溶液である。いくつかの態様において、適当な溶媒がアセトンまたはMEKを含む。いくつかの態様において、適当な溶媒が、溶媒の混合物、例えばアセトンと水の混合物またはMEKと水の混合物を含む。いくつかの態様において、溶媒混合物中の水が約10重量%の割合で存在する。

20

【 0 0 5 5 】

いくつかの態様において、本方法は、a) N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、ポリマーおよび溶媒を含む混合物を形成し、次いでb) 混合物を噴霧乾燥することにより、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを含む固体分散体を形成させることを含む。

【 0 0 5 6 】

いくつかの態様では、混合物は、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド、ポリマーおよび溶媒の溶液を含む。いくつかの態様において、ポリマーがHPMCおよびHPMCASから選択される。いくつかの態様では、ポリマーはPVP/VAである。いくつかの態様において、ポリマーが、固体分散体中約30%~約70重量%の量で存在する。いくつかの態様において、混合物がさらに界面活性剤、例えばSLSを含む。

30

【 0 0 5 7 】

いくつかの態様では、溶媒は、アセトン、例えばアセトンと水の混合物を含む。いくつかの態様では、溶媒は、約0%~約20重量%の水および約70%~約100%のアセトンを含む。

【 0 0 5 8 】

一局面において、本発明は、本明細書記載の製法にしたがって製造された固体分散体である。

40

【 0 0 5 9 】

一局面において、本発明は、哺乳類におけるCFTR介在性疾患の処置方法であって、アモルファスN - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの投与を含む方法である。いくつかの態様において、本方法では、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドのアモルファス固体分散体を投与する。いくつかの態様において、本方法は、追加的治療薬を投与することを含む。

50

## 【0060】

一局面において、本発明は、アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドおよび医薬上許容される担体を含む医薬パッケージまたはキットである。

## 【0061】

一局面において、本発明は、Cu Kアルファ放射線を用いて得られたX線粉末回折パターンにおける約4.8~約5.2度、例えば約5.0度および約15.4~約15.8度、例えば約15.6度での1個以上のピークを特徴とするN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態である。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約7.6~約8.0、例えば7.8での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約8.3~約8.7、例えば約8.5での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約9.0~約9.4、例えば約9.2での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約9.7~約10.1、例えば約9.9での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約11.7~約12.1、例えば約11.9での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約12.4~約12.8、例えば約12.6での後続ピークを特徴としている。

## 【0062】

いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約13.7~約14.1、例えば約13.9での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約14.7~約15.1、例えば約14.9での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約16.3~約16.7、例えば約16.5での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約17.9~約18.3、例えば約18.1での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約18.3~約18.7、例えば約18.5での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約20.5~約20.9、例えば約20.7での後続ピークを特徴としている。いくつかの態様において、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態は、さらに約21.8~約22.2、例えば約22.0での後続ピークを特徴としている。

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 23.1 ~ 約 23.7、例えば約 23.5 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 25.1 ~ 約 25.5、例えば約 25.3 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 27.8 ~ 約 28.2、例えば約 28.0 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 29.2 ~ 約 29.6、例えば約 29.4 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 30.7 ~ 約 31.1、例えば約 30.9 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、図 4 と実質的に類似している Cu K アルファ放射線を用いて得られる X 線粉末回折パターンを特徴としている。

10

20

30

40

50

#### 【 0063 】

一局面において、本発明は、例えば上記の、形態 A の特徴を有する N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、および医薬上許容される補助薬または担体を含む医薬組成物である。

#### 【 0064 】

一局面において、本発明は、例えば上記で特性確認された形態 A の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態の製造方法であって、N N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを約 250 に加熱し、室温に冷却する工程を含む方法である。

#### 【 0065 】

一局面において、本発明は、哺乳類における C F T R 介在性疾患の処置方法であって、例えば上記で特性確認された形態 A の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドを投与することを含む方法である。いくつかの態様では、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドは医薬組成物の一成分である。いくつかの態様において、本方法は追加的治療薬の投与を含む。

#### 【 0066 】

一局面において、本発明は、例えば上記で特性確認された形態 A の結晶性 N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドおよび医薬上許容される担体を含む医薬パッケージまたはキットである。

#### 【 0067 】

一局面において、本発明は、Cu K アルファ放射線を用いて得られた X 線粉末回折パターンにおける約 6.2 ~ 約 6.6、例えば約 6.4、約 7.5 ~ 約 7.9、例えば約 7.7、約 12.5 ~ 約 12.9、例えば約 12.7 および約 17.9 ~ 約 18.3、例えば約 18.1 度での 1 個以上のピークを特徴とする、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミ



いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 33.3 ~ 約 33.7、例えば約 33.5 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、さらに約 36.6 ~ 約 37.0、例えば約 36.8 での後続ピークを特徴としている。

いくつかの態様において、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態は、図 7 と実質的に類似している Cu K アルファ放射線を用いて得られる X 線粉末回折パターンを特徴としている。

10

## 【 0069 】

一局面において、本発明は、単斜結晶系、 $P2_1$  空間群、および以下の単位格子寸法を有する、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態である：

## 【 0070 】

$$a = 11.8011(7) \quad = 90^\circ$$

## 【 0071 】

$$b = 5.9819(3) \quad = 105.110(4)^\circ$$

## 【 0072 】

$$c = 14.7974(8) \quad = 90^\circ$$

20

## 【 0073 】

一局面において、本発明は、例えば上記で特性確認された、形態 B による N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、および医薬上許容される補助薬または担体を含む医薬組成物である。

## 【 0074 】

一局面において、本発明は、例えば上記で特性確認された、形態 B による N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態の製造方法であって、化合物 1 およびアセトニトリルのスラリーを交互に加熱および冷却する工程を含む方法である。いくつかの態様において、本方法では、約 12 時間約 50 でスラリーを加熱する。いくつかの態様において、冷却工程ではスラリーを室温で約 12 時間放置し、次いで一晚 0 で冷却する。

30

## 【 0075 】

一局面において、本発明は、患者における C F T R 介在性疾患の処置方法であって、N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、または例えば上記で特性確認された、形態 B による N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法である。

40

## 【 0076 】

一局面において、本発明は、上記化合物 1 の固体形態、例えば形態 A、形態 B またはアモルファス化合物 1 を、例えばニートまたは固体分散体の一成分として投与することによる嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、ライソゾーム病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラ - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性上皮小体機能低下症、メラノーマ、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進

50

、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、ニューロフィシン性(neurophyseal)DI、腎性DI、シャルコー-マリー-トゥース症候群、ペリツェーウス-メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、若干のポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、並びに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト-ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー-シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される疾患の処置方法である。いくつかの態様において、疾患は嚢胞性線維症である。

10

**【0077】**

本明細書記載の方法は、本発明組成物の製造に使用され得る。製造工程で使用する成分の量および特徴は本明細書記載のとおりである。

**【0078】**

本明細書で使用している「アモルファス」の語は、その分子の位置に長距離秩序をもたない固体物質をいう。アモルファス固体は、一般的には、分子がランダムな形で配置されているため、明確な配列、例えば分子パッキングが存在せず、長距離秩序が無い過冷却液体である。アモルファス固体は一般に等方性であり、すなわち全方向で類似特性を呈し、明確な融点をもたない。例えば、アモルファス物質は、そのX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて鋭い特有の結晶ピーク(複数も可)をもたない(すなわち、XRPDにより測定される結晶性ではない)固体物質である。その代わりとして、1つまたは幾つかの広いピーク(例えば、ハロ)がそのXRPDパターンで現れる。広いピークはアモルファス固体の特徴である。アモルファス物質および結晶性物質のXRPDの比較については、米国特許第2004/0006237号参照。

20

**【0079】**

本明細書で使用している「実質的(に)アモルファス(の)化合物1」の語は、「結晶性化合物1を実質的に含まないアモルファス化合物1」と互換的に使用される。いくつかの態様において、実質的アモルファス化合物1は、約30%未満の結晶性化合物1、例えば約30%未満の結晶性化合物1、例えば約25%未満の結晶性化合物1、約20%未満の結晶性化合物1、約15%未満の結晶性化合物1、約10%未満の結晶性化合物1、約5%未満の結晶性化合物1、約2%未満の結晶性化合物1を有する。いくつかの好ましい態様では、化合物1は、約15%未満の割合で結晶性化合物1を有する。態様の中には、例えば上記の度合いの結晶性化合物1を有する実質的にアモルファスの化合物1の調製物を含むものもある。

30

**【0080】**

本明細書で使用している「結晶性固体」は、構造単位が固定した幾何パターンまたは格子で配列されている化合物または組成物をいい、そのため結晶性固体は堅固な長距離秩序を有することになる。結晶構造を構成する構造単位は、原子、分子またはイオンであり得る。結晶性固体は、明確な融点を示す。

**【0081】**

本明細書で使用している「分散体(液)」は、一物質である分散相が、第2の物質(連続相またはビヒクル)全体に分離した単位で分散されている分散系をいう。分散相の大きさは相当に変動し得る(例えば、大きさがナノメートル単位から数ミクロン程度までのコロイド粒子)。一般に、分散相は固体、液体または気体であり得る。固体分散体の場合、分散および連続相は両方とも固体である。医薬適用では、固体分散体は、アモルファスポリマー(連続相)中に結晶性薬剤(分散相)を、または別法としてアモルファスポリマー(連続相)中にアモルファス薬剤(分散相)を含み得る。いくつかの態様において、アモルファス固体分散体が分散相を構成するポリマーを含み、薬剤が連続相を構成する。いくつかの態様において、分散体がアモルファス化合物1または実質的アモルファス化合物1を含む。

40

50

## 【0082】

「固体アモルファス分散体」の語は、一般的に2種以上の成分、通常薬剤およびポリマーからなるが、他の成分、例えば界面活性剤または他の医薬用賦形剤を含む可能性もある固体分散体をいい、その場合、化合物1はアモルファスまたは実質的アモルファス（例えば、結晶性化合物1を実質的に含まない）であり、アモルファス薬剤の物理的安定性および/または分解性および/または溶解度は他の成分により高められる。

## 【0083】

本発明で提供する固体分散体は、本発明の特に有利な態様である。固体分散体は、典型的には適当な担体媒質、例えば固体担体に分散させた化合物を含む。一態様において、本発明による担体は、ポリマー、好ましくは水溶性ポリマーまたは部分水溶性ポリマーを含む。1種または2種以上の水溶性ポリマーが本発明の固体分散体で使用され得るものとする。

10

## 【0084】

一例としての固体分散体は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドと少なくとも1種のポリマーの共沈降体(co-precipitate)または共溶解体(co-melt)である。

「共沈降体」は、薬剤およびポリマーを溶媒または溶媒混合物に溶解し、次いで溶媒または溶媒混合物を除去した後の生成物である。ポリマーが溶媒または溶媒混合物に懸濁され得る。溶媒または溶媒混合物は、有機溶媒および超臨界液を含む。「共溶解体」は、所望により溶媒または溶媒混合物の存在下で、薬剤およびポリマーを加熱して溶かし、次いで混合し、溶媒（適用可能な場合）の少なくとも一部分を除去し、選択された速度で室温に冷却した後の生成物である。場合によっては、薬剤および固体ポリマーの溶液を加え、混合し、溶媒を除去することにより固体分散体を製造することもある。溶媒を除去するためには、真空乾燥、噴霧乾燥、トレイ乾燥、凍結乾燥および他の乾燥法が適用され得る。本発明にしたがって、適当なプロセッシングパラメーターを用いたこれらの方法のいずれかを適用することにより、最終固体分散体生成物においてアモルファス状態のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドが得られる。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0085】

【図1】化合物1のX線粉末回折パターンである。

【図2】化合物1の<sup>1</sup>H NMRスペクトルである。

【図3】化合物1のDSCトレースである。

【図4】形態AのX線粉末回折パターンである。

【図5】形態AのDSCトレースである。

【図6】形態AのTGAトレースである。

【図7】形態BのX線粉末回折パターンである。

【図8】形態BのDSCトレースである。

【図9】形態BのTGAトレースである。

【図10】単晶X線解析に基づいた、形態Bの配座を示した図である。

40

【図11】アモルファス形態のX線粉末回折パターンである。

【図12】アモルファス形態のTGAトレースである。

【図13】アモルファス形態のDSCトレースである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0086】

発明の詳細な説明

化合物1の固体形態

形態A

化合物1の形態Aは、Cu Kα放射線(2θ)を用いて得られたX線粉末回折パターンにおける約4.8~約5.2、例えば約5.0、例えば約4.99、および約15.

50

4 ~ 約 15.8、例えば約 15.6、例えば 15.58 度での 1 個以上のピークを特徴とする。形態 A に特有なものであり得る他のピーク (2 ) は以下のものを含む：約 7.6 ~ 約 8.0、例えば約 7.8、例えば 7.75；約 8.3 ~ 約 8.7、例えば約 8.5、例えば 8.46；約 9.0 ~ 約 9.4、例えば約 9.2、例えば 9.21；約 9.7 ~ 約 10.1、例えば約 9.9、例えば 9.92；約 11.7 ~ 約 12.1、例えば約 11.9、例えば 11.93；約 12.4 ~ 約 12.8、例えば約 12.6、例えば 12.64；約 13.7 ~ 約 14.1、例えば約 13.9、例えば 13.88；約 14.7 ~ 約 15.1、例えば約 14.9、例えば 14.91；約 16.3 ~ 約 16.7、例えば約 16.5、例えば 16.46；約 17.9 ~ 約 18.3、例えば約 18.1、例えば 18.09；約 18.3 ~ 約 18.7、例えば約 18.5、例えば 18.52；約 21.5 ~ 約 21.9、例えば約 21.7、例えば 20.65；約 21.8 ~ 約 22.2、例えば約 22.0、例えば 21.95；約 23.1 ~ 約 23.7、例えば約 23.5、例えば 23.49；約 25.1 ~ 約 25.5、例えば約 25.3、例えば 25.26；約 27.8 ~ 約 28.2、例えば約 28.0、例えば 28.02；約 29.2 ~ 約 29.6、例えば約 29.4、例えば 29.35；および約 30.7 ~ 約 31.1、例えば 30.9、例えば 30.85。例えば、形態 A は、図 4 と実質的に類似している Cu K アルファ放射線を用いて得られた X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。

10

## 【0087】

形態 A および医薬上許容される補助薬または担体、例えばポリマーまたは界面活性剤を含む医薬組成物についても説明する。形態 A は、場合によっては別の治療薬、例えば嚢胞性線維症またはその症状を処置するための別の治療薬と共に医薬組成物として剤形される。

20

## 【0088】

本明細書では形態 A の製造方法を具体的に示す。

## 【0089】

患者における C F T R 介在性疾患、例えば嚢胞性線維症の処置方法は、患者への形態 A または形態 A を含む医薬組成物の投与を含み得る。

## 【0090】

## 形態 B

化合物 1 の固体結晶形態 B は、Cu K アルファ放射線 (2 ) を用いて得られた X 線粉末回折パターンにおける約 6.0 ~ 約 6.4、例えば約 6.2、例えば、6.17、約 7.4 ~ 約 7.8、例えば約 7.6、例えば 7.61、約 12.1 ~ 約 12.5、例えば約 12.3、例えば 12.33、および約 17.8 ~ 約 18.2、例えば約 18.0、例えば 17.96 度での 1 個以上のピークを特徴とする。形態 B に特有なものであり得る他のピーク (2 ) は以下のものを含む：約 8.2 ~ 約 8.6、例えば約 8.4、例えば 8.40；約 10.8 ~ 約 11.2、例えば約 11.0、例えば 11.02；約 14.6 ~ 約 15.0、例えば約 14.8、例えば 14.83；約 15.9 ~ 約 16.3、例えば約 16.1、例えば 16.14；約 16.9 ~ 約 17.3、例えば約 17.1、例えば 17.11；約 18.4 ~ 約 18.8、例えば約 18.6、例えば 18.55；約 19.2 ~ 約 19.6、例えば約 19.4、例えば 19.43；約 20.9 ~ 約 21.3、例えば約 21.1、例えば 21.05；約 22.4 ~ 約 22.8、例えば約 22.6、例えば 22.56；約 23.2 ~ 約 23.6、例えば約 23.4、例えば 23.37；約 23.7 ~ 約 24.1、例えば約 23.9、例えば 23.94；約 24.7 ~ 約 25.1、例えば約 24.9、例えば 24.86；約 25.3 ~ 約 25.7、例えば約 25.5、例えば 25.50；約 26.5 ~ 約 26.9、例えば約 26.7、例えば 26.72；約 27.3 ~ 約 27.7、例えば約 27.5、例えば 27.51；約 29.4 ~ 約 29.8、例えば約 29.6、例えば 29.60；約 33.3 ~ 約 33.7、例えば約 33.5、例えば 33.48；および約 36.6 ~ 約 37.0、例えば約 36.8、例えば 36.78。さらに形態 B は、例えば、図 7 と実質的に類似している Cu K アルファ放射線を用いて得られた X 線粉末回折パターンを特徴とし得る。

30

40

## 【0091】

本発明者らは、単晶データの分析により形態 B の結晶構造の大きさを測定した。形態 B

50

は、 $P2_1$ 空間群および以下の単位格子寸法を有する単斜結晶系である： $a = 11.8011(7)$ 、 $\beta = 90^\circ$ ； $b = 5.9819(3)$ 、 $\gamma = 105.110(4)^\circ$ ； $c = 14.7974(8)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 。形態Bの構造およびパッキングについてのさらなる詳細については実施例で示す。

【0092】

形態Bおよび医薬上許容される補助薬または担体、例えばポリマーまたは界面活性剤を含む医薬組成物についても説明する。形態Bは、場合によっては別の治療薬、例えば嚢胞性線維症またはその症状を処置するための別の治療薬と共に医薬組成物として剤形され得る。

【0093】

本明細書では形態Bの製造方法を具体的に示す。

【0094】

患者におけるCFTR介在性疾患、例えば嚢胞性線維症の処置方法は、患者への形態Bまたは形態Bを含む医薬組成物の投与を含み得る。

【0095】

アモルファス化合物1

化合物1は、アモルファス固体として存在し、例えばアモルファス化合物1は実質的にニートの調製物として、または一成分としてのアモルファス化合物1は分散体、例えば固体アモルファス分散体として存在し得る。

【0096】

いくつかの態様において、化合物1のアモルファス形態は、実質的に結晶性化合物1（例えば、形態A、形態Bまたは化合物1のいずれかの結晶性形態）を含まず、例えば化合物1は、約30%未満の結晶性化合物1、例えば約25%未満の結晶性化合物1、約20%未満の結晶性化合物1、約15%未満の結晶性化合物1、約10%未満の結晶性化合物1、約5%未満の結晶性化合物1、約2%未満の結晶性化合物1を有する。好ましくは化合物1は、約15%未満の結晶性化合物1を有する。化合物1は、図11と実質的に類似しているCu Kアルファ放射線を用いて得られたX線粉末回折パターンを特徴とし得る。例えば、化合物1の実質的なアモルファス形態は、そのX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて鋭い特有の結晶ピーク（複数も可）をもたないXRPDを有することを特徴とし得る（すなわちXRPDにより測定される結晶性ではない）。その代わりとして、1つまたは幾つかの広いピーク（例えば、ハロ）がそのXRPDパターンで現れる。

【0097】

ポリマー

アモルファス化合物1およびポリマー（または固体担体）を含む固体分散体も本発明に包含される。例えば、化合物1は、固体アモルファス分散体の一成分としてアモルファス化合物として存在する。固体アモルファス分散体は、概して化合物1およびポリマーを含む。ポリマーの例としては、セルロースポリマー、例えばHPMCまたはHPMCASおよびピロリドン含有ポリマー、例えばPVP/VAがある。固体アモルファス分散体は、1種以上の追加的賦形剤、例えば界面活性剤を含む。

【0098】

一態様において、ポリマーは水性媒質に溶解可能である。ポリマーの溶解度は、pH非依存的またはpH依存的であり得る。後者は1種以上の腸溶ポリマーを含む。「腸溶ポリマー」の語は、胃の強い酸性環境に対して小腸の弱い酸性環境で優先的に溶解得るポリマー、例えば酸性水性媒質には不溶性であるが、pHが5~6より高くなると可溶性になるポリマーをいう。適当なポリマーは、化学的および生物学的に不活性であるべきである。固体分散体の物理的安定性を改良するためには、ポリマーは、可能な限り高いガラス転移温度( $T_g$ )を有するべきである。例えば、好ましいポリマーは、薬剤（例えば、化合物1）のガラス転移温度と少なくとも同等またはそれを超えるガラス転移温度を有する。他の好ましいポリマーは、薬剤（例えば、化合物1）の約10~約15以内であるガラス転移温度を有する。ポリマーの適切なガラス転移温度の例には、少なくとも約90、少

10

20

30

40

50

なくとも約 95、少なくとも約 100、少なくとも約 105、少なくとも約 110、  
、少なくとも約 115、少なくとも約 120、少なくとも約 125、少なくとも  
約 130、少なくとも約 135、少なくとも約 140、少なくとも約 145、少  
なくとも約 150、少なくとも約 155、少なくとも約 160、少なくとも約 16  
5、少なくとも約 170、または少なくとも約 175 がある（乾燥条件下で測定）  
。理論に縛られることを意図しないが、根元にある機序は、 $T_g$  の高いポリマーの方が、  
一般的に室温での分子移動度も低くなることであり、これがアモルファス固体分散体の物  
理的安定性を安定させる上での決定的因子であり得ると考えられている。

#### 【0099】

さらに、ポリマーの吸湿性は、低い、例えば約 10% 未満であるべきである。本願にお  
いて比較を目的とした場合、ポリマーまたは組成物の吸湿性は、約 60% 相対湿度を特徴  
としている。いくつかの好ましい例において、ポリマーは、約 10% 未満の吸水性、例え  
ば約 9% 未満、約 8% 未満、約 7% 未満、約 6% 未満、約 5% 未満、約 4% 未満、約 3%  
未満、または約 2% 未満の吸水性を有する。吸湿性はまた、固体分散体の物理的安定性に  
も影響を及ぼし得る。一般的に、ポリマーに吸着される水分は、ポリマーおよび生成した  
固体分散体の  $T_g$  を大きく低下させ得ることから、上記の固体分散体の物理的安定性につ  
いてもさらに低下させる。

#### 【0100】

一態様において、ポリマーは、1 種以上の水溶性ポリマー（複数も可）または部分水溶  
性ポリマー（複数も可）である。水溶性または部分水溶性ポリマーには、セルロース誘導  
体（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセ  
ルロース（HPC））またはエチルセルロース；ポリビニルピロリドン（PVP）；ポリ  
エチレングリコール（PEG）；ポリビニルアルコール（PVA）；アクリレート、例え  
ばポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）E）；シクロデキストリン（例え  
ば、 $\alpha$ -シクロデキストリン）およびコポリマーおよびその誘導体、例えば PVP-V A  
（ポリビニルピロリドン-酢酸ビニル）があるが、これらに限定はされない。

#### 【0101】

いくつかの好ましい態様において、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
（HPMC）、例えば HPMC E50、HPMCE15 または HPMC60SH50 で  
ある。

#### 【0102】

本明細書で検討したところによると、ポリマーは pH 依存的腸溶ポリマーであり得る。  
上記の pH 依存的腸溶ポリマーには、セルロース誘導体（例えば、酢酸フタル酸セルロ  
ース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒド  
ロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、カルボキシ  
メチルセルロース（CMC）またはその塩（例えば、ナトリウム塩、例えば（CMC-N  
a））；セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルセルロ  
ースアセテートフタレート（HPCAP）、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースアセテ  
ートフタレート（HPMCAP）、およびメチルセルロースアセテートフタレート（MC  
AP）、またはポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）S）があるが、これ  
らに限定はされない。いくつかの好ましい態様では、ポリマーは、ヒドロキシプロピルメ  
チルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）である。

#### 【0103】

さらに別の例では、ポリマーは、ポリビニルピロリドンコポリマー、例えばビニルピロ  
リドン/酢酸ビニルコポリマー（PVP/V A）である。

#### 【0104】

化合物 1 がポリマー、例えば HPMC、HPMCAS または PVP/V A ポリマーと固  
体分散体を形成する態様では、固体分散体の全重量に対するポリマーの量は、重量にして  
約 0.1% ~ 99% の範囲である。特に他に記載がなければ、分散体内における上記の薬  
剤、ポリマーおよび他の賦形剤のパーセンテージについては重量パーセンテージで示す。

10

20

30

40

50

ポリマーの量は、典型的には少なくとも約 20%、好ましくは少なくとも約 30%、例えば少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、または約 50%（例えば、49.5%）である。この量は、典型的には約 99%またはそれ未満、好ましくは約 80%またはそれ未満、例えば約 75%またはそれ未満、約 70%またはそれ未満、約 65%またはそれ未満、約 60%またはそれ未満、または約 55%またはそれ未満である。一態様では、ポリマーは、分散体の全重量の約 50%以下（さらに具体的には、約 40%～50%間、例えば約 49%、約 49.5%、または約 50%）の量で存在する。HPMCおよびHPMCASは、ShinEtsu製の様々なグレードの製品で入手可能であり、例えば、HPMCASは、AS-LF、AS-MF、AS-HF、AS-LG、AS-MG、AS-HGを含む様々な種類の製品で入手可能である。これらの等級は、各々アセテートおよびサクシネートの置換パーセントにより変化する。

10

**【0105】**

いくつかの好ましい態様では、化合物1およびポリマーは、ほぼ等量で存在し、例えばポリマーと薬剤は、各々分散体の重量パーセンテージの約半分を構成する。例えば、ポリマーは、約 49.5%で存在し、薬剤は約 50%で存在する。

**【0106】**

いくつかの好ましい態様では、分散体は、さらに他の少量成分、例えば界面活性剤（例えば、SLS）を含む。いくつかの好ましい態様では、界面活性剤は、分散体の約 10%未満、例えば約 9%未満、約 8%未満、約 7%未満、約 6%未満、約 5%未満、約 4%未満、約 3%未満、約 2%未満、約 1%、または約 0.5%の割合で存在する。

20

**【0107】**

ポリマーを含む態様では、ポリマーは、固体分散体の安定化に有効な量で存在するべきである。安定化には、化合物1の結晶化の阻止または防止が含まれる。上記の安定化は、化合物1がアモルファスから結晶形態へ変換するのを阻止する。例えば、ポリマーは、化合物1の少なくとも一部分（例えば、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%またはまたはそれ以上）がアモルファスから結晶形態へ変換するのを防止する。安定化は、例えば、固体分散体のガラス転移温度を測定するか、アモルファス材料の緩和速度を測定するか、または化合物1の溶解度または生物学的利用能を測定することにより測定され得る。

30

**【0108】**

化合物1と組み合わせて使用することにより、例えば固体分散体、例えばアモルファス固体分散体を形成させるのに適切なポリマーは、以下の特性の一つまたはそれ以上を有するべきである：

**【0109】**

ポリマーのガラス転移温度は、化合物1のガラス転移温度より約 10～15 程度低い温度とするべきである。好ましくは、ポリマーのガラス転移温度は、化合物1のガラス転移温度より高く、一般には薬剤製品の所望の貯蔵温度より少なくとも 50 高い。例えば、少なくとも約 100、少なくとも約 105、少なくとも約 110、少なくとも約 120、少なくとも約 130、少なくとも約 140、少なくとも約 150、少なくとも約 160、またはそれより高温である。

40

**【0110】**

ポリマーは、相対的に非吸湿性であるべきである。例えば、ポリマーの水分吸収は、標準条件下での貯蔵時には、約 10%未満、例えば約 9%未満、約 8%未満、約 7%未満、約 6%未満、または約 5%未満、約 4%未満、または約 3%未満であるべきである。好ましくは、ポリマーは、標準条件下での貯蔵時には、吸着水分を実質的に含まない。

**【0111】**

ポリマーは、化合物1の場合に対し噴霧乾燥処理に適切な溶媒において同等または改善された溶解度を示すべきである。好ましい態様では、ポリマーは、化合物1の場合と同じ溶媒または溶媒系の1種以上に溶解する。ポリマーは、少なくとも1種の非ヒドロキシ含

50

有溶媒、例えばメチレンクロリド、アセトンまたはそれらの組み合わせに可溶性であるのが好ましい。

【0112】

ポリマーは、例えば固体分散体または液体懸濁液中で化合物1と組み合わせたとき、ポリマーの非存在下における化合物1の溶解度と比べて、またはレファレンスポリマーと組み合わせた場合の化合物1の溶解度と比べて、生理学的に関連性のある水性媒質中における化合物1の溶解度を増加させるべきである。例えば、ポリマーは、固体アモルファス分散体または液体懸濁液から結晶性化合物1に変換するアモルファス化合物1の量を減少させることによりアモルファス化合物1の溶解度を増加させ得る。

【0113】

ポリマーはアモルファス物質の緩和速度を減少させるべきである。

ポリマーは、化合物1の物理的および/または化学的安定性を高めるべきである。

ポリマーは、化合物1の製造可能性を改善するべきである。

ポリマーは、化合物1の取扱い、投与または貯蔵特性の一つまたはそれ以上を改善するべきである。

ポリマーは、他の医薬成分、例えば賦形剤と不利な形で相互作用するべきではない。

【0114】

候補ポリマー（または他の成分）の適合性は、本明細書記載の噴霧乾燥法（または他の方法）を用いてアモルファス組成物を形成させることにより試験され得る。候補組成物は、安定性、結晶形成に対する耐性、または他の特性に関して比較され、レファレンス調製物、例えばニートのアモルファス化合物1または結晶性化合物1の調製物と比較され得る。例えば、候補組成物を試験することにより、それが溶媒中での結晶化開始までの時間、または制御条件下における所定の時点での変換パーセントを、レファレンス調製物と比べて少なくとも50%、75%、100%または110%抑制するか否かを測定し得るか、または候補組成物を試験することにより、それが結晶性化合物1と比べて改善された生物学的利用能または溶解度を有するか否かを決定し得る。

【0115】

界面活性剤

固体分散体または他の組成物は、界面活性剤を含み得る。界面活性剤または界面活性剤混合物は、一般に固体分散体と水性媒質間の界面張力を減少させる。適当な界面活性剤または界面活性剤混合物はまた、固体分散体からの化合物1の水溶性および生物学的利用能を向上させ得る。本発明に関して使用される界面活性剤には、ソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、Spans（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、Tweens（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（SDBS）ジオクチルナトリウムスルホサクシネート（ドキュセート）、ジオキシコール酸ナトリウム塩（DOS）、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド（HTAB）、N-ラウロイルサルコシンナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、Gelucire 44/14、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ビタミンE d-アルファトコフェリルポリエチレングリコール1000サクシネート（TPGS）、レシチン、MW677-692、グルタン酸ナトリウム-水和物、ラブラソール、PEG8カプリル/カプリン酸グリセリド、トランスクトール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルトールHS-15、ポリエチレングリコール/ヒドロキシステアレート、タウロコール酸、プルロニックF68、プルロニックF108、およびプルロニックF127（または他のいずれかのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー類（Pluronic、登録商標）または飽和ポリエチレングリコール化グリセリド（Gelucirs、登録商標））があるが、これらに限定はされない。本発明に関して使用され得る上記界面活性剤の具体例には、Span 65、Span 25、Tween 20、Capryol 90、Pluronic F108、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ビタミンE TPGS、プルロニックおよびコポリマーがあるが、これらに限定はされない。

10

20

30

40

50

SLSが一般的には好ましい。

【0116】

固体分散体の全重量に対する界面活性剤（例えば、SLS）の量は、0.1～15%の間であり得る。好ましくは、それは、約0.5～約10%、さらに好ましくは約0.5～約5%、例えば約1%、約2%、約3%、約4%または約5%である。

【0117】

ある種の態様において、固体分散体の全重量に対する界面活性剤の量は、少なくとも約0.1、好ましくは約0.5%である。これらの例では、界面活性剤は、約15%まで、好ましくは約12%まで、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%の量で存在する。界面活性剤が約0.5重量%の量で存在する態様が好ましい。

10

【0118】

候補界面活性剤（または他の成分）は、ポリマーの試験について記載した内容と同様にして本発明での使用に関する適合性について試験され得る。

【0119】

化合物1の固体形態の製造方法

化合物1の固体形態は、化合物1の製造に使用する方法により異なり得る。例えば、化合物1は、結晶性化合物1、例えば形態Aまたは形態Bを提供する方法を用いて製造され得るか、または化合物1は、例えばニート（純）調製物として、または化合物1が分散体、例えば固体アモルファス分散体（例えば、化合物1およびポリマー、例えばセルロースポリマー、例えばHPMCまたはHPMCASまたはピロリドンポリマー、例えばPVP/VAcの分散体）における一成分である場合、アモルファス化合物1を提供する方法を用いて製造され得る。

20

【0120】

形態A

化合物1の形態Aは、例えば化合物1をその融点またはそれより高温、例えば約250に加熱し、次いで化合物を冷却して、形態Aの固体を有する化合物1を生成させることにより製造され得る。形態Aは、XRPDを用いて測定される1個以上の特有のピークを特徴とし得る。例えば、形態Aとしての化合物1は、約5.0、例えば4.99、約7.8、例えば7.75、約8.5、例えば8.46、約9.2、例えば9.21、約9.9、例えば9.92、約11.9、例えば11.93、約12.6、例えば12.64、約13.9、例えば13.88、約14.9、例えば14.91、約15.6、例えば15.58、約16.5、例えば16.46、約18.1、例えば18.09、約18.5、例えば18.52、約21.7、例えば20.65、約22.0、例えば21.95、約23.5、例えば23.49、約25.3、例えば25.26、約28.0、例えば28.02、約29.4、例えば29.35、および約30.9、例えば30.85またはその前後でのピークの1個以上を含む、2での1個以上のピークの存在により同定され得る。

30

【0121】

形態B

化合物1の形態Bは、例えば、溶媒中の化合物1のスラリーを加熱および冷却サイクルにかけることにより製造され得る。

40

【0122】

若干の好ましい例では、溶媒は、室温での化合物1の溶解度が制限されている溶媒、例えばアセトンである。

【0123】

スラリーを複数回の加熱/冷却サイクルにかけるが、その場合スラリーを一般的には室温より高温ではあるが、溶媒の沸点より低温、例えば約40～約60、例えば約50に温める。スラリーを、一般的には少なくとも2回の加熱/冷却サイクル、例えば2、3、4、5または6回、好ましくは5回のサイクルにかける。各サイクルは、少なくとも約8時間続くように時間を合わせる（例えば、4時間の加熱、次いで室温で4時間、6時

50

間の加熱、次いで室温で6時間、8時間の加熱、次いで室温で8時間、好ましくは12時間の加熱、次いで室温で12時間)。

【0124】

別の態様では、粗化合物1をアセトニトリル(例えば、27倍容量のアセトニトリル)中のスラリーとして24時間還流させ得る。次いで、混合物を例えば室温前後、例えば約20に冷却する。次いで、形態Bを濾過により白色~オフホワイト物質として単離する。得られた湿ったケーキをアセトニトリル(例えば、5倍容量)ですすぎ、恒量になるまで50で真空乾燥する。

【0125】

形態Bは、XRPDを用いて測定される1個以上の特有のピークを特徴とし得る。例えば、形態Bとしての化合物1は、約6.2、例えば6.17、約7.6、例えば7.61、約8.4、例えば8.40、約11.0、例えば11.02、約12.3、例えば12.33、約14.8、例えば14.83、約16.1、例えば16.14、約17.1、例えば17.11、約18.0、例えば17.96、約18.6、例えば18.55、約19.4、例えば19.43、約21.1、例えば21.05、約22.6、例えば22.56、約23.4、例えば23.37、約23.9、例えば23.94、約24.9、例えば24.86、約25.5、例えば25.50、約26.7、例えば26.72、約27.5、例えば27.51、約29.6、例えば29.60、約33.5、例えば33.48、および約36.8、例えば36.78またはその前後でのピークの1個以上を含む、2での1個以上のピークの存在により同定され得る。

10

20

【0126】

アモルファス化合物1

アモルファス化合物1は、例えば、化合物1の溶液の噴霧乾燥によりアモルファス化合物1を例えばニート固体または固体分散体の一成分として得る方法を含む様々な技術を用いて製造され得、上記方法では、噴霧乾燥手段を用いて上記変換を行わせる。例えば、アモルファス化合物1は、化合物を溶液中に溶かし、化合物1の溶液を噴霧乾燥することにより、化合物1の一形態、例えば化合物1の結晶形態、例えば形態Aまたは形態Bを、化合物1の実質的アモルファス形態に変換することにより製造することができ、それによって化合物1の一形態、例えば結晶性化合物1はアモルファス化合物1に変換され得る。形態Bを化合物1の実質的アモルファス形態に変換することによるアモルファス化合物1の製造方法の一例を実施例で記載する。

30

40

【0127】

例えば、米国特許第2003/0186952号(そのパラグラフ1092で挙げられている文献参照)および同第2003/0185891号記載の方法を含め、ニートのアモルファス化合物1および化合物1の固体アモルファス分散体を含む、化合物1のアモルファス形態を得る方法が使用され得る。一般に、使用され得る方法は、混合物からの迅速な溶媒除去または融解試料の冷却を伴うものを含む。上記方法には、回転蒸発、冷凍乾燥(すなわち凍結乾燥)、真空乾燥、融解凝結および融解押出成形があるが、これらに限定はされない。しかしながら、好ましい態様は、噴霧乾燥により得られるアモルファス化合物1、例えばニート調製物または固体分散体を含む。したがって、いくつかの態様において、噴霧乾燥により得られたアモルファス生成物を例えばさらに乾燥することにより、残留溶媒を除去することもある。

【0128】

本明細書で開示している調製物、例えば医薬組成物は、化合物1、適切なポリマーおよび適当な溶媒を含む混合物を噴霧乾燥することにより得られる。噴霧乾燥は、例えば固体および溶媒を含む液体混合物の霧化、および溶媒の除去を含む方法である。霧化は、例えばノズルにより、または回転ディスクで行われ得る。

【0129】

噴霧乾燥は、液体材料を乾燥粒状形態に変換する方法である。所望により、2次乾燥工程、例えば流動床乾燥または真空乾燥を用いることにより、残留溶媒を医薬上許容される

50

レベルまで低下させる場合もあり得る。典型的には、噴霧乾燥では、高度分散液体懸濁液または溶液と十分な量の高温空気を接触させて蒸発作用を誘発し、液体小滴を乾燥する。噴霧乾燥される調製物は、選択された噴霧乾燥装置を用いて霧化され得る溶液、粗懸濁液、スラリー、コロイド分散液、またはペーストであり得る。標準手順では、溶媒を蒸発させ、乾燥生成物をコレクター（例えば、サイクロン）へ運ぶ濾過温風の気流中へ調製物を噴霧する。次いで、廃気を溶媒と共に排出させるか、別法として廃気を冷却器に送って溶媒を取り込み、可能ならば再循環させる。市販のタイプの装置を用いて噴霧乾燥を実施し得る。例えば、市販の噴霧乾燥機は、Buchi Ltd.および Niro（例えば、Niro 製造による噴霧乾燥機の P S D ライン）により製造されている（米国特許第 2 0 0 4 / 0 1 0 5 8 2 0 号、米国特許第 2 0 0 3 / 0 1 4 4 2 5 7 号参照、）。

10

## 【 0 1 3 0 】

噴霧乾燥は、典型的には材料の約 3 % ~ 約 3 0 重量 %、例えば約 4 % ~ 約 2 0 重量 %、好ましくは少なくとも約 1 0 重量 % の固相含量（すなわち、薬剤および賦形剤）を用いる。一般に、固相含量の上限は、生成した溶液の粘稠度（例えば、ポンピング能力）および溶液中の成分の溶解度により制御される。一般的に、溶液の粘稠度により、生成した粉末生成物における粒子の大きさが決定され得る。

## 【 0 1 3 1 】

噴霧乾燥についての技術および方法は、Perry ' s Chemical Engineering Handbook、第 6 版、R.H.Perry、D.W.Green & J.O.Maloney 編、McGraw - Hill book co. ( 1 9 8 4 ) および Marshall " Atomization and Spray - Drying " 5 0、Chem.Eng.Prog.Monogr.シリーズ 2 ( 1 9 5 4 ) に記載されている。一般に、約 6 0 ~ 約 2 0 0、例えば約 9 5 ~ 約 1 8 5、約 1 1 0 ~ 約 1 8 2、約 9 6 ~ 約 1 0 8、例えば約 1 7 5 の引入れ温度で噴霧乾燥を実施する。一般に、約 3 0 ~ 約 8 0、例えば約 3 1 ~ 約 7 2、約 3 7 ~ 約 4 1、例えば約 6 0 の流出温度で噴霧乾燥を実施する。霧化流速は、一般に約 4 k g / 時 ~ 約 1 2 k g / 時、例えば約 4 . 3 k g / 時 ~ 約 1 0 . 5 k g / 時、例えば約 6 k g / 時または約 1 0 . 5 k g / 時である。供給流速は、一般に約 3 k g / 時 ~ 約 1 0 k g / 時、例えば約 3 . 5 k g / 時 ~ 約 9 . 0 k g / 時、例えば約 8 k g / 時または約 7 . 1 k g / 時である。霧化率は、一般に約 0 . 3 ~ 1 . 7、例えば約 0 . 5 ~ 1 . 5、例えば約 0 . 8 または約 1 . 5 である。

20

## 【 0 1 3 2 】

溶媒除去は、後続の乾燥工程、例えばトレイ乾燥、流動床乾燥（例えば、室温前後 ~ 約 1 0 0 ）、真空乾燥、電子レンジ乾燥、回転ドラム乾燥またはバイコニカル真空乾燥（例えば、室温前後 ~ 約 2 0 0 ）を必要とし得る。

30

## 【 0 1 3 3 】

一態様では、固体分散体を流動床乾燥する。

## 【 0 1 3 4 】

好ましい製造過程では、溶媒は、揮発性溶媒、例えば約 1 0 0 未満の沸点を有する溶媒を含む。いくつかの態様において、溶媒が、溶媒混合物、例えば揮発性溶媒の混合物または揮発性および非揮発性溶媒の混合物を含む。溶媒混合物を使用する場合、混合物は、1 種以上の非揮発性溶媒を含み得、例えば、非揮発性溶媒は、約 1 5 % 未満、例えば約 1 2 % 未満、約 1 0 % 未満、約 8 % 未満、約 5 % 未満、約 3 % 未満、または約 2 % 未満の割合で混合物中に存在する。

40

## 【 0 1 3 5 】

好ましい溶媒は、化合物 1 が少なくとも約 1 0 m g / m l（例えば、少なくとも約 1 5 m g / m l、2 0 m g / m l、2 5 m g / m l、3 0 m g / m l、3 5 m g / m l、4 0 m g / m l、4 5 m g / m g、5 0 m g / m l、またはそれ以上）の溶解度を有する溶媒である。さらに好ましい溶媒は、化合物 1 が少なくとも約 5 0 m g / m l の溶解度を有するものを含む。

## 【 0 1 3 6 】

試験され得る溶媒の例には、アセトン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、N, N - ジ

50

メチルアセトアミド (DMA)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジオキサソ、酢酸エチル、エチルエーテル、氷酢酸 (HAc)、メチルエチルケトン (MEK)、N-メチル-2-ピロリジノン (NMP)、メチル・tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) およびペンタンがある。共溶媒の例としては、アセトン/DMSO、アセトン/DMF、アセトン/水、MEK/水、THF/水、ジオキサソ/水がある。2 溶媒系では、溶媒は、約 0.1 ~ 約 99.99% の範囲で存在し得る。いくつかの好ましい態様では、水はアセトンとの共溶媒であり、その場合水は約 0.1 ~ 約 15%、例えば約 9% ~ 約 11%、例えば約 10% の割合で存在する。いくつかの好ましい態様では、水は MEK との共溶媒であり、その場合水は約 0.1% ~ 約 15%、例えば約 9% ~ 約 11%、例えば約 10% の割合で存在する。いくつかの態様において、溶媒溶液が 3 種の溶媒を含む。例えば、アセトンおよび水は、第 3 の溶媒、例えば DMA、DMF、DMI、DMSO または HAc と混合され得る。アモルファス化合物 1 が固体アモルファス分散体の一成分であるとき、好ましい溶媒は化合物 1 およびポリマーの両方を溶解する。適当な溶媒には、上記のもの、例えば MEK、アセトン、水、およびそれらの混合物がある。

10

20

30

40

50

**【0137】**

粒子サイズおよび乾燥温度範囲に修正を加えることにより、最適な固体分散体を製造し得る。当業者には容易に理解できることであるが、粒子サイズが小さいと、溶媒除去が改良される。しかしながら、本発明者らは、小さい粒子は軽い粒子となり得るため、状況によっては、下流製造過程、例えば錠剤化に最適な固体分散体を提供できない場合もあることを見出した。高温では、化合物 1 の結晶化または化学的分解が起こり得る。低温では、十分な量の溶媒が除去され得ない。本発明における方法は、最適な粒子サイズおよび最適な乾燥温度を提供する。

**【0138】**

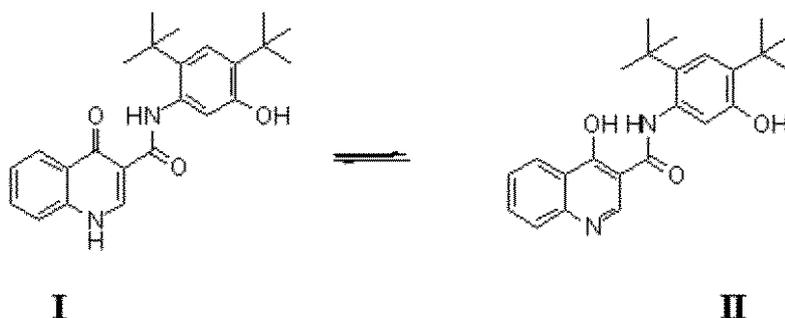
一般に、粒子サイズは、D10 ( $\mu\text{m}$ ) が約 5 未満、例えば約 4.5 未満、約 4.0 未満、または約 3.5 未満であり、D50 ( $\mu\text{m}$ ) が一般に約 17 未満、例えば約 16 未満、約 15 未満、約 14 未満、約 13 未満であり、および D90 ( $\mu\text{m}$ ) が一般に約 175 未満、例えば約 170 未満、約 170 未満、約 150 未満、約 125 未満、約 100 未満、約 90 未満、約 80 未満、約 70 未満、約 60 未満、または約 50 未満となるものである。一般に噴霧乾燥粒子の仮比重は、約 0.08 g/cc ~ 約 0.20 g/cc、例えば約 0.10 ~ 約 0.15 g/cc、例えば約 0.11 g/cc または約 0.14 g/cc である。一般に噴霧乾燥粒子のタップ密度は、10 タップについては、約 0.08 g/cc ~ 約 0.20 g/cc、例えば約 0.10 ~ 約 0.15 g/cc、例えば約 0.11 g/cc または約 0.14 g/cc の範囲であり、500 タップについては、0.10 g/cc ~ 約 0.25 g/cc、例えば約 0.11 ~ 約 0.21 g/cc、例えば約 0.15 g/cc、約 0.19 g/cc、または約 0.21 g/cc であり、1250 タップについては、約 0.15 g/cc ~ 約 0.27 g/cc、例えば約 0.18 ~ 約 0.24 g/cc、例えば約 0.18 g/cc、約 0.19 g/cc、約 0.20 g/cc、または約 0.24 g/cc、および 2500 タップについては、0.15 g/cc ~ 約 0.27 g/cc、例えば約 0.18 ~ 約 0.24 g/cc、例えば約 0.18 g/cc、約 0.21 g/cc、約 0.23 g/cc、または約 0.24 g/cc である。

**【0139】**

特に他に記載がなければ、本明細書で示した構造はまた、その構造の異性体 (例えば、鏡像体、ジアステレオマー、および幾何 (または立体配座) 形態、例えば、各不斉中心についての R および S 立体配置、(Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 立体配座異性体を全て包含するものとする。したがって、本化合物の単一立体化学的異性体並びに鏡像体、ジアステレオマー、および幾何 (または立体配座) 混合物も本発明の範囲内に含まれる。化合物 1 の互変異性体形態も全て本発明の範囲内に包含される。例えば、化合物 1 は互変異性体として存在し得、それらは両方とも本発明の範囲内に包含される：

【 0 1 4 0 】

【 化 2 】



10

【 0 1 4 1 】

さらに、特に他に記載がなければ、本明細書で示した構造はまた、1個以上の同位体比率が高い原子の存在のみが異なる化合物を包含するものとする。例えば、式(I)(ここで、1個以上の水素原子が重水素またはトリチウムにより置換されているか、または1個以上の炭素原子が $^{13}\text{C}$ -または $^{14}\text{C}$ -の比率が高い炭素により置換されている。)で示される化合物も本発明の範囲内に含まれる。上記化合物は、例えば分析ツール、生物学的検定法におけるプローブ、または治療プロフィールが改善された化合物として有用である。

【 0 1 4 2 】

使用法、製剤化および投与  
医薬上許容される組成物

20

本発明の別の特徴は、医薬上許容される組成物であり、これらの組成物は、本明細書記載の化合物のいずれかを含み、さらに所望により医薬上許容される担体、補助薬またはビヒクルを含んでいてもよい。ある種の態様において、これらの組成物は、所望によりさらに1種以上の追加的治療薬を含んでいてもよい。

【 0 1 4 3 】

また、本発明化合物のある種のもは、治療用の遊離形態で存在するか、または適切な場合、その医薬上許容される誘導体またはプロドラッグとして存在し得るものとする。本発明によると、医薬上許容される誘導体またはプロドラッグには、医薬上許容される塩類、エステル類、かかるエステルの塩類、またはそれを必要とする患者への投与時に、他に本明細書で記載している化合物、またはその代謝物または残基を直接的または間接的に提供し得る何らかの他の付加物または誘導体があるが、これらに限定はされない。

30

【 0 1 4 4 】

本明細書で使用している「医薬上許容される塩」の語は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わず、ヒトおよび下等動物の組織と接触した形での使用に適切であり、妥当な便益/危険比と同一基準である塩類をいう。「医薬上許容される塩」は、受容者への投与時に、本発明の化合物またはその阻害剂的活性代謝物もしくは残基を直接的または間接的に提供し得る、本発明の化合物の非毒性塩またエステルの塩を包含する。

40

【 0 1 4 5 】

医薬上許容される塩類は当業界では公知である。例えば、S.M.Berge et al.は、J.Pharmaceutical Sciences、1977、66、1~19頁で医薬上許容される塩について詳細に報告しており、それについては出典明示により援用する。本発明の化合物の医薬上許容される塩は、適切な無機および有機酸および塩基から誘導されたものを含む。医薬上許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸により形成されるか、または当技術分野で使用される他の方法、例えばイオン交換によるアミノ基の塩類である。他の医薬上許容される塩類には、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重硫酸、

50

ホウ酸、酪酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ラクトピオン酸、乳酸、ラウリル酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、吉草酸塩などがある。適切な塩基から誘導された塩類には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩類がある。また本発明では、本明細書で開示している化合物の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水または油性または分散性生成物は、上記四級化により得られる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる医薬上許容される塩類は、適時、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、および例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアールスルホン酸といった対イオンを用いて形成されるアミンカチオンを含む。

10

#### 【0146】

上記のとおり、本発明の医薬上許容される組成物は、医薬上許容される担体、補助薬またはビヒクルをさらに含み、本明細書で使用している通り、それらは、所望の特定用量形態に応じて、あらゆる溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E.W.Martin (Mack Publishing Co., イーストン、ペンシルベニア、1980)は、医薬上許容される組成物の製剤化に使用する様々な担体およびその製造に関する公知技術を開示している。慣用的担体媒質が、例えば望ましくない生物学的作用を生じるか、または医薬上許容される組成物の他の成分(複数も可)と有害な形で相互作用することにより、本発明の化合物とは適合し得ないものである場合を除き、その使用は、本発明の範囲内に含まれるものとする。医薬上許容される担体としての機能を果たし得る材料のいくつかの例には、限定するわけではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸緩衝液、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、蜜蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖類、例えばラクトース、グルコースおよび蔗糖、澱粉類、例えばコーンスターチおよびジャガイモ澱粉、セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース、粉末状トラガカントゴム、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤、例えばココアバターおよび座薬ワックス、油類、例えば落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油、グリコール類、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、エステル類、例えばエチルオレエートおよびエチルラウレート、寒天、緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含有水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、および他の適合し得る非毒性滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムがあり、また着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、調味料および香料、保存剤および酸化防止剤も、調剤者の判断にしたがって、組成物中に存在し得る。

20

30

40

#### 【0147】

化合物および医薬上許容される組成物の使用

さらなる特徴として、本発明は、CFTRが関与する状態、疾患または障害の処置方法

50

を提供する。ある態様において、本発明は、C F T R 活性の欠損が関与する状態、疾患または障害の処置方法であって、本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えばニートまたは分散体における一成分として）を含む組成物を、それを必要とする対象、好ましくは哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

【0148】

本明細書で使用している「C F T R 介在性疾患」は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、ライソゾーム病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラ - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性上皮小体機能低下症、メラノーマ、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、ニューロフィシ性 (neurophyseal) D I、腎性 D I、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェーウス - メルツバッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺 (plasy)、ピック病、若干のポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核 (dentatorubral) ・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、並びに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト - ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー - シャインカー症候群、C O P D、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される疾患である。

10

20

30

40

【0149】

ある態様において、本発明は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、ライソゾーム病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラ - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性上皮小体機能低下症、メラノーマ、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、ニューロフィシ性 (neurophyseal) D I、腎性 D I、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェーウス - メルツバッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺 (plasy)、ピック病、若干のポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調 I 型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核 (dentatorubral) ・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、並びに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト - ヤコブ病 (プリオンタンパク質プロセッシング欠陥に起因)、ファブリー病、ストロイスラー - シャインカー症候群、C O P D、角膜乾燥症およびシェーグレン病の処置方法であって、上記哺乳類に、本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えばニートまたは分散体における一成分として）を含む組成物の有効量を投与する段階を含む方法を提供する。

30

40

50

【0150】

別の好ましい態様によると、本発明は、本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えばニートまたは分散体における一成分として）を含む組成物を上記哺乳類に投与する段階を含む、嚢胞性線維症の処置方法を提供する。

【0151】

本発明によると、化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えばニートまたは分散体における一成分として）またはその医薬上許容され

る組成物の「有効量」は、上記で挙げた疾患のいずれかを処置するか、またはその重症度を軽減するのに有効な量である。

【0152】

化合物1の固体形態（例えば、形態A、形態B、またはアモルファス化合物1、例えばニートまたは分散体における一成分として）またはその医薬上許容される組成物は、上記で挙げた疾患の1個以上を処置するか、またはその重症度を軽減するのに有効な量および投与経路を用いて投与され得る。

【0153】

ある態様において、本明細書記載の化合物1の固体形態（例えば、形態A、形態B、またはアモルファス化合物1、例えばニートまたは分散体における一成分として）またはその医薬上許容される組成物は、気道および気道以外の上皮の頂端側膜に残留CFTR活性を呈する患者において嚢胞性線維症を処置するか、またはその重症度を軽減するのに有用である。上皮表面での残留CFTR活性の存在は、当業界における公知方法、例えば標準電気生理学的、生化学的または組織化学的技術を用いて容易に検出され得る。上記方法は、インピボもしくはエキスピボ電気生理学的技術、汗または唾液Cl<sup>-</sup>濃度の測定、またはエキスピボ生化学的もしくは組織化学的技術を用いて細胞表面密度をモニターすることによりCFTR活性を同定するものである。上記方法を用いると、残留CFTR活性は、異なる様々な突然変異について異型接合性または同型接合性である患者、例えば最も一般的な突然変異、F508について同型接合性または異型接合性である患者から容易に検出され得る。

10

20

【0154】

一態様において、本明細書記載の化合物1の固体形態（例えば、形態A、形態B、またはアモルファス化合物1、例えばニートまたは分散体における一成分として）またはその医薬上許容される組成物は、残留CFTR活性を呈するある種の表現型、例えばクラスIII突然変異群（損なわれた調節またはゲーティング）、クラスIV突然変異群（伝導性の改変）、またはクラスV突然変異群（合成低下）に含まれる患者において嚢胞性線維症を処置するか、またはその重症度を軽減するのに有用である（Lee R.Choo - Kang, Pamela L. Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6: 521 - 529, 2000）。残留CFTR活性を呈する他の患者表現型は、これらのクラスの一つに同型接合性であるかまたはクラスI突然変異群、クラスII突然変異群、または分類されない突然変異群を含む、他のクラスの突然変異群と異型接合性である患者を含む。

30

【0155】

一態様において、本明細書記載の化合物1の固体形態（例えば、形態A、形態B、またはアモルファス化合物1、例えばニートまたは分散体における一成分として）またはその医薬上許容される組成物は、ある種の臨床表現型、例えば、典型的には上皮の頂端側膜における残留CFTR活性の量と相関関係をなす中程度～軽度臨床表現型に含まれる患者において嚢胞性線維症を処置するか、またはその重症度を軽減するのに有用である。上記表現型は、膵臓機能不全を呈する患者または特発性膵炎および先天性両側精管欠損症、または軽度の肺疾患の診断が下された患者を含む。

40

【0156】

要求される正確な量は、対象の種、年齢および全般的状態、感染症の重症度、特定の薬剤、その投与方式などにより対象間で異なる。本発明の化合物は、好ましくは、投与し易く、投与量の均一性が保たれる単位用量形態で処方される。本明細書で使用している「単位用量形態」の語は、処置される患者に適切な薬剤の物理的に独立した単位をいう。しかしながら、本発明の化合物および組成物の総1日投与量は、信頼できる医学的判断の範囲内で、担当医により決定されるものとする。特定の患者または生物に特異的な有効量レベルは、処置されている障害および障害の重症度、使用されている特定化合物の活性、使用されている特定の組成物、患者の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食事療法、投

50

与時間、投与経路、および使用されている特定化合物の排泄速度、処置の持続時間、使用される特定化合物と併用または同時使用される薬剤、および医学分野で公知の同様の因子を含む様々な因子により変動する。本明細書で使用している「患者」の語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【0157】

本発明の医薬上許容される組成物は、処置されている感染症の重症度に応じて、経口、経直腸、非経腸、嚢内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏または滴液により）、頰側経路で、口腔または鼻スプレーなどとして、ヒトまたは他の動物に投与され得る。ある態様では、本発明の化合物は、所望の治療効果を達成するため、1日当たり対象体重に基づき約  $0.01 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $50 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは約  $1 \text{ mg/kg}$  ~ 約  $25 \text{ mg/kg}$  の用量レベルで1日1回またはそれ以上の回数で経口または非経腸投与され得る。

10

【0158】

経口投与用液体用量形態には、医薬上許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルがあるが、これらに限定はされない。活性化化合物に加えて、液体用量形態は、当業界で常用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、補助薬、例えば湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、調味料および香料を含み得る。

20

【0159】

注射可能調製物、例えば滅菌注射可能水性または油性懸濁液は、適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いる公知技術にしたがって製剤化され得る。滅菌注射可能製剤はまた、非経腸的に許容される非毒性希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、好都合には滅菌固定油が溶媒または懸濁媒質として使用される。この目的のため、合成モノ-またはジグリセリドを含む低刺激の固定油が使用され得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸が注射可能液の製造に使用される。

30

【0160】

注射可能製剤は、例えば、除菌フィルターでの濾過、または使用前に滅菌水または他の無菌注射可能媒質に溶解または分散され得る無菌固体組成物形態で殺菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【0161】

本発明の化合物の効果を長引かせるため、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせるのが望ましい場合が多い。これは、水溶性が乏しい結晶性またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用により達成され得る。また、化合物の吸収速度はその溶解速度に左右され、その溶解速度は結晶の大きさおよび結晶形態に左右され得る。別法としては、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することにより、非経腸投与化合物形態の吸収を遅らせる。注射可能デポー形態は、生物分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリドで化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることにより製造される。ポリマーに対する化合物の割合および使用される特定ポリマーの性質によって、化合物の放出速度は制御され得る。他の生物分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）がある。デポー形注射可能製剤はまた、身体組織と適合し得るリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることにより製造される。

40

【0162】

直腸または腔投与用組成物は、好ましくは、周囲温度では固体であるが体温では液体であるため、直腸または腔腔で溶解し、活性化化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または

50

担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと本発明化合物を混合することにより製造され得る坐薬である。

【0163】

経口投与用固体用量形態には、カプセル剤、錠剤、丸薬、散剤および顆粒がある。上記固体投与量形態では、活性化合物を少なくとも1種の医薬上許容される不活性賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムおよび/またはa) 充填剤または増量剤、例えば澱粉、ラクトース、蔗糖、グルコース、マンニトールおよび珪酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、蔗糖およびアラビアゴム、c) 保湿剤、例えばグリセリン、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収加速剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセリンモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、およびi) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、投与量形態は緩衝剤も含み得る。

10

【0164】

類似タイプの固体組成物はまた、上記賦形剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いるソフトおよびハードゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒の固体用量形態は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび製薬業界で公知の他のコーティングにより製造され得る。それらは、所望により乳白剤を含んでいてもよく、それらが有効成分(複数も可)のみを、または優先的に腸管のある部分で、所望により遅延式で放出する組成を有し得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質および蜜蝋がある。類似タイプの固体組成物もまた、賦形剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いるソフトおよびハードゼラチンカプセルにおける充填剤として使用され得る。

20

【0165】

活性化合物はまた、上記で示した1種以上の賦形剤によるマイクロカプセル形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒の固体用量形態は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御型コーティングおよび製薬業界で公知の他のコーティングにより製造され得る。上記固体投与量形態では、活性化合物を、少なくとも1種の不活性希釈剤、例えば蔗糖、ラクトースまたは澱粉と混合し得る。上記投与量形態はまた、通常実践しているとおり、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば錠剤滑沢剤および他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微晶性セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、用量形態はまた緩衝剤を含み得る。それらは、所望により乳白剤を含み得、それらが有効成分(複数も可)のみを、または優先的に小腸管のある部分で、所望により遅延式で放出する組成を有し得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質および蜜蝋がある。

30

【0166】

本発明化合物の局所または経皮投与用投与量形態には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチがある。滅菌条件下で、活性化合物を医薬上許容される担体および必要な保存剤または必要に応じて緩衝剤と混合する。眼用処方物、点耳薬および点眼薬もまた、本発明の範囲内に含まれるものとする。さらに、本発明は、身体への化合物の制御型送達という追加利点を有する経皮パッチの使用も包含する。上記用量形態は、化合物を適切な媒質に溶解または分散することにより製造される。また、吸収促進剤を用いることにより、皮膚への化合物の浸透を高め得る。速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることにより速度は制御され得る。

40

【0167】

50

本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、または形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えば、ニートまたは分散体における 1 成分として）またはその医薬上許容される組成物は、併用療法で使用され得るものであり、すなわち、形態 A または形態 B またはその医薬上許容される組成物は、1 種以上の他の所望の治療薬または医学的処置と同時に、または先行して、または後続して投与され得る。併用体制で用いる治療の特定組合せでは、所望の治療薬および/または処置の適合性および達成すべき所望の治療効果を考慮すべきである。また、使用される治療薬は、同一疾患について所望の効果を達成し得る（例えば、本発明化合物は、同一疾患の処置に使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、またはそれらは異なる効果（例えば、副作用の抑制）を達成し得るものとする。本明細書で使用されている、特定疾患または状態を処置または予防するために通常投与される追加的治療薬は、「処置されている疾患または状態に適切である」ものとして知られている。

10

**【0168】**

一態様において、追加薬剤は、粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、本発明化合物以外の CFTR モジュレーター、または栄養剤から選択される。

**【0169】**

本発明組成物中に存在する追加的治療薬の量は、唯一の有効成分としてその治療薬を含む組成物において通常投与される量を超えることはない。好ましくは、本発明で開示している組成物における追加治療薬の量は、唯一の治療活性成分としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約 50% ~ 100% の範囲である。

20

**【0170】**

本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、または形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えば、ニートまたは分散体における 1 成分として）またはその医薬上許容される組成物はまた、移植可能な医療装置、例えばプロテゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルをコーティングする組成物に組み込まれ得る。したがって、本発明は、別の局面において、本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、または形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えば、ニートまたは分散体における 1 成分として）またはその医薬上許容される、本明細書クラスおよびサブクラスにおける組成物、ならびに上記の移植可能な装置のコーティングに適切な担体を含む移植可能な装置をコーティングする組成物を包含する。さらに別の局面において、本発明は、本明細書記載の化合物 1 の固体形態（例えば、形態 A、または形態 B、またはアモルファス化合物 1、例えば、ニートまたは分散体における 1 成分として）またはその医薬上許容される組成物、および移植可能な上記装置のコーティングに適切な担体を含む組成物によりコーティングされた移植可能な装置を包含する。適切なコーティングおよびコーティングされた移植可能な装置の一般的製法は、米国特許第 6099562、5886026 および 530412 号に報告されている。コーティングは、典型的には生物適合性ポリマー材料、例えばヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ酪酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。コーティングは、所望により、組成物において放出制御特性を付与するためのフルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの適切な保護膜によりさらに被覆され得る。

30

40

**【0171】**

本明細書記載の発明についてさらに理解を深められるように、以下に実施例を示す。これらの実施例は、単に説明を目的としているものであり、いかなる意味にせよ本発明を限定するものとみなすべきではない。

**【実施例】****【0172】**

実施例

方法および原材料

示差走査熱量測定 (DSC)

50

DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments、ニューキャッスル、デラウェア)を用いて、形態A、形態Bおよびアモルファス化合物1の示差走査熱量測定(DSC)データを集めた。温度をインジウムで測定し、熱容量をサファイアで測定した。3~6mgの試料を秤量してアルミニウムパンに入れ、1個のピンホールがあるリッドを用いてセットした。試料を25 から350 まで、10 /分の加熱速度および50ml /分の窒素ガスパーズにより走査した。データをThermal Advantage Q Series™バージョン2.2.0.248ソフトウェアにより集め、Universal Analysis ソフトウェアバージョン4.1D (TA Instruments、ニューキャッスル、デラウェア)により分析した。記録された数は単分析結果を表す。

【0173】

熱重量測定(TGA)

熱重量測定に使用されるTGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments、ニューキャッスル、デラウェア)により熱重量測定(TGA)を実施した。温度をニッケルでキュリー点まで平衡させた。10~20mgの試料を25 から350 まで10 /分の加熱速度で走査した。10ml /分の窒素ガスバランスパーズおよび90ml /分の試料パーズを用いた。データをThermal Advantage Q Series™バージョン2.2.0.248ソフトウェアにより集め、Universal Analysis ソフトウェアバージョン4.1D (TA Instruments、ニューキャッスル、デラウェア)により分析した。記録された数は単分析結果を表す。

【0174】

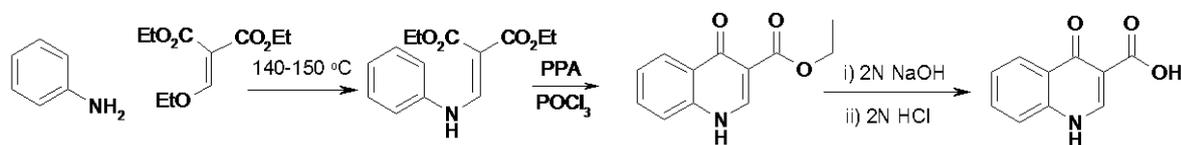
XRPD (X線粉末回折)

形態A、形態B、およびアモルファス化合物1のX線回折(XRD)データを、HI-STAR 2次元検出装置および平型グラファイト製モノクロメーターを伴うGADDS粉末回折計を備えたBruker D8 DISCOVERで収集した。K線照射でのCuシールX線管を40kV、35mAで使用した。試料を25 のゼロ-バックグラウンドのシリコンウェハー上に置いた。各試料について、各々2つの異なる2 角度: 8°および26°で、2つのデータフレームを120秒で集めた。フレームデータをGADDSソフトウェアにより処理し、DIFFRACT PLUS EVAソフトウェアでマージした。

【0175】

N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド(化合物1)の合成:

【化3】



【0176】

2-フェニルアミノメチレン-マロン酸ジエチルエステル

アニリン(25.6g、0.275mol)および2-(エトキシメチレン)マロン酸ジエチル(62.4g、0.288mol)の混合物を、140~150 で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で乾燥することにより、2-フェニルアミノメチレン-マロン酸ジエチルエステルを固体として得て、それ以上精製せずに次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

【0177】

4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

攪拌装置を備えた1Lの三口フラスコに、2-フェニルアミノメチレン-マロン酸ジエチルエステル(26.3g、0.100mol)、ポリリン酸(270g)およびホスホリルクロリド(750g)を注いだ。混合物を70 に加熱し、4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。残留物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で処理し、濾過し、水で洗浄し、

10

20

30

40

50

乾燥した。4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルを淡褐色固体として得た (15.2 g、70%)。粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0178】

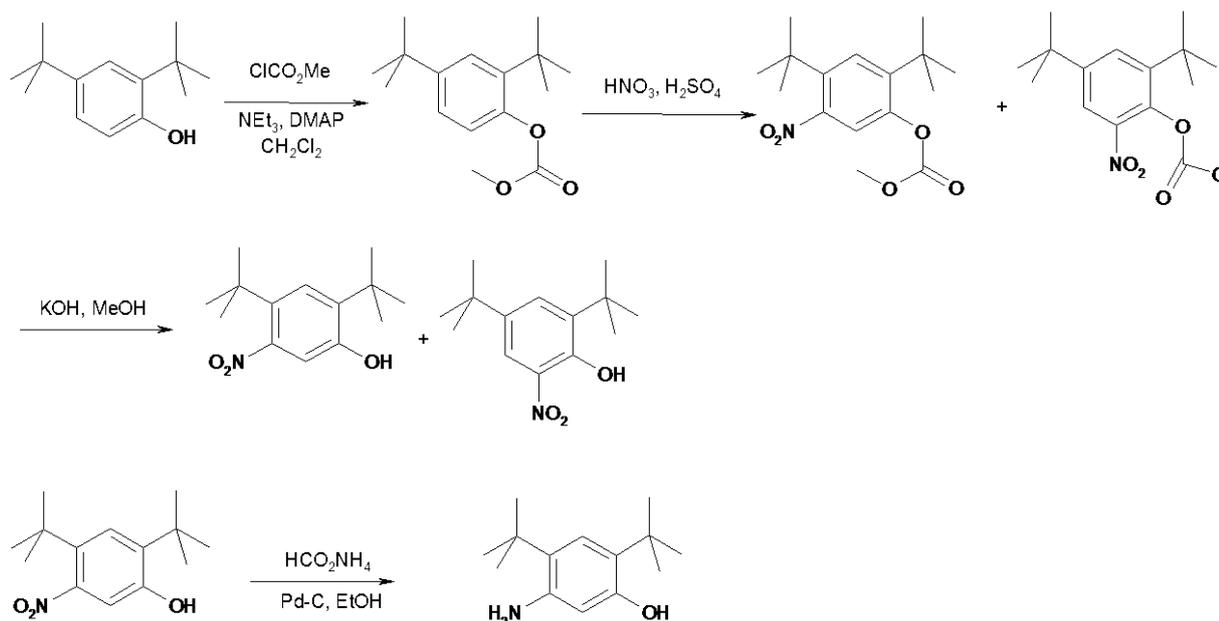
4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (15 g、69 mmol) を、水酸化ナトリウム溶液 (2 N、150 mL) に懸濁し、還流温度で2時間撹拌した。冷却後、混合物を濾過し、濾液を2 NのHClによりpH4に酸性化した。生じた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空乾燥することにより、青白い固体として4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸を得た (10.5 g、92%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 15.34 (s, 1H), 13.42 (s, 1H), 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)。

10

【0179】

【化4】



20

30

【0180】

炭酸2,4 - ジ - tert - ブチル - フェニルエステルメチルエステル

クロロ酢酸メチル (58 mL、750 mmol) を、氷水浴で0 に冷却しておいたジクロロメタン (400 mL) 中の2,4 - ジ - tert - ブチル - フェノール (103.2 g、500 mmol)、Et<sub>3</sub>N (139 mL、1000 mmol) およびDMAP (3.05 g、25 mmol) の溶液に滴下した。混合物を一晩撹拌しながら、そのまま室温に温め、次いで、溶離液として10%酢酸エチル - ヘキサン (~4 L) を用いてシリカゲル (約1 L) により濾過した。濾液を合わせて濃縮することにより、黄色油状物として炭酸2,4 - ジ - tert - ブチル - フェニルエステルメチルエステルを得た (132 g、定量的)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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)。

40

【0181】

炭酸2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステルおよび炭酸2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステル

氷水浴中で冷却しておいた、濃硫酸 (2 mL) 中の炭酸2,4 - ジ - tert - ブチル - フェニルエステルメチルエステル (4.76 g、180 mmol) の撹拌混合物に、硫酸 (2 mL) および硝酸 (2 mL) の冷却混合物を滴下した。反応温度が50 を超えることのないように、滴下をゆっくりと行った。反応物をそのまま室温に温めながら2時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷水に加え、ジエチルエーテル中に抽出した。エーテル

50

層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 10 % 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して、炭酸 2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステルおよび炭酸 2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステルの混合物を淡黄色固体として得て (4.28 g)、次の工程で直接使用した。

【0182】

2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェノールおよび 2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェノール

炭酸 2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステルおよび炭酸 2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェニルエステルメチルエステルの混合物 (4.2 g、14.0 mmol) を、MeOH (65 mL) に溶かした後、KOH (2.0 g、36 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、濃 HCl を加えることにより、反応混合物を酸性化 (pH 2 ~ 3) し、水およびジエチルエーテル間に分配した。エーテル層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して、2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェノール (1.31 g、2 段階にわたって 29 %) および 2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェノールを得た。2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェノール: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。2,4 - ジ - tert - ブチル - 6 - ニトロ - フェノール: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。

10

20

【0183】

5 - アミノ - 2,4 - ジ - tert - ブチル - フェノール

エタノール (75 mL) 中の 2,4 - ジ - tert - ブチル - 5 - ニトロ - フェノール (1.86 g、7.40 mmol) および蟻酸アンモニウム (1.86 g) の還流溶液に、Pd - 5 重量 % ・活性炭 (900 mg) を加えた。反応混合物を還流温度で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、セライトで濾過した。セライトをメタノールで洗浄し、濾液を合わせて濃縮することにより、灰色固体として 5 - アミノ - 2,4 - ジ - tert - ブチル - フェノールを得た (1.66 g、定量的)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.27 (m, 18H); HPLC 保持時間 2.72 分、10 - 99 % CH<sub>3</sub>CN, 5 分実施; ESI - MS 222.4 m/z [M + H]<sup>+</sup>。

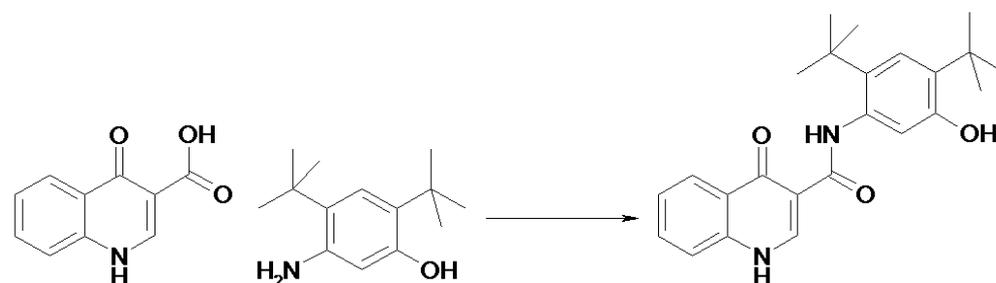
30

【0184】

N - [2,4 - ビス (1,1 - ジメチルエチル) - 5 - ヒドロキシフェニル] - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド

【0185】

【化 5】



40

【0186】

DMF (280 mL) 中の 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (35.5 g、188 mmol) および HBTU (85.7 g、226 mmol) の懸濁液に、周囲温度で Et<sub>3</sub>N (63.0 mL、451 mmol) を加えた。混合物が均一になる

50

と、そのまま10分間攪拌し、5-アミノ-2,4-ジ-tert-ブチル-フェノール(50.0g、226mmol)を少量ずつ加えた。混合物をそのまま周囲温度で一晩攪拌した。混合物は反応過程を通して不均一であった。酸が全て消費された後(LC-MS分析、MH+190、1.71分)、溶媒を減圧留去した。EtOHをオレンジ色固体物質に加えるとスラリーが生成した。システムを真空下に置かずに、混合物を15分間ロータリーエバポレーター(rotovap)(浴温65)で攪拌した。混合物を濾過し、捕集された固体をヘキサンで洗浄することにより、EtOHクリスタレート(crystallate)である白色固体を得た。スラリーが形成されるまで上記で得られた物質にEt<sub>2</sub>Oを加えた。システムを真空下に置かずに、混合物をロータリーエバポレーター(rotovapor)(浴温25)で15分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を捕集した。この手順を合計5回実施した。5回目の沈殿後に得られた固体を一晩真空下に置くことにより、白色粉末状固体として8N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを得た(38g、52%)。

10

【0187】

HPLC保持時間3.45分、10~99%CH<sub>3</sub>CN、5分実施;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 393.3 m/z [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0188】

化合物1に関する特徴的なデータを以下に示す:

【0189】

【表1】

md番号	C-MS +1	C-RT in
	93.2	.71

【0190】

化合物1のXRPDスペクトルを図1に示す。

30

化合物1に関する<sup>1</sup>H NMRデータを図2に示す。

化合物1のDSCトレースを図3に示す。

【0191】

形態Aの製造

固体としての化合物1を250に加熱し、室温に冷却することにより、形態Aを得た。化合物1に関するDSC自記温度記録図(図6参照)は、化合物において195の開始温度では溶融が起こり、220の開始温度では再結晶化が起こることを示す。

【0192】

形態AのXRPDスペクトルを図4に示す。

形態Aに関するDSCデータを図5に示す。

40

形態Aに関するTGAトレースを図6に示す。

【0193】

形態Bの製造

粗化合物1は、24時間還流しているアセトニトリル(27倍容量)中ではスラリーであった。24時間後、混合物を20に放冷した。形態Bが、濾過により白色~オフホワイト色物質として単離された。湿ったケーキをアセトニトリル(5倍容量)ですすぎ、恒量となるまで50で真空乾燥することにより、形態Bを得た。

【0194】

形態BのXRPDスペクトルを図7に示す。

形態Bに関するDSCトレースを図8に示す。

50

形態 B に関する TGA トレースを図 9 に示す。

【 0 1 9 5 】

単晶データを形態 B について得、格子サイズおよびパッキングを含む結晶構造に関するさらなる詳細が提供された。

【 0 1 9 6 】

結晶製造：

1 g の化合物 1 を、10 ml のイソプロパノールアセテートに加えた。懸濁液を加熱し、3 時間 60 で放置した。懸濁液を室温に冷却し、そのまま一晩攪拌した。懸濁固体を濾過し、イソプロパノールアセテートで洗浄した。集めた固体を室温で真空乾燥した。300 mg の乾燥固体を 5 ml の 10 % 酢酸エチル水溶液に溶かした。溶液を 10 分間 70 に加熱した後、室温に冷却した。時間経過に伴い、結晶はバイアル中で生長した。

10

【 0 1 9 7 】

実験：

形態 B の単晶を、MicroMount ループに載せ、シールした銅 X 線管および Apex II CCD 検出器を備えた Bruker Apex II 回折計の中心に置いた。最初に、40 フレームの 3 セットを集めて、予備的単位格子を測定した。それに続いて、15 スキャンおよび 6084 フレームからなる完全データセットを得た。データ収集を 100 K で実施した。Bruker A XS からの Apex II ソフトウェアを用いて、データを集中処理およびスケーリングした。集中処理およびスケーリングの結果、7528 の反射データを得、そのうち 3071 はユニークであった [  $R(\text{int}) = 0.0466$  ]。SHELXTL ソフトウェアを用いて、空間群  $P2_1$  における直接的方法により構造を分解した。同じく SHELXTL ソフトウェアを用いて、 $F^2$  でのフル - マトリックス最小二乗法により精密化を行った。375 のパラメーターを合わせて精密化で用いることにより、8.19 の対パラメーター反射比を得た。最終精密化により、0.0 (3) の Flack パラメーターを有するキラル構造が得られた。最終精密化指数は  $wR2 = 0.1242$  および  $R1 = 0.0663$  ( $I > 2$  シグマ ( $I$ ) の反射データについては  $wR2 = 0.1137$  および  $R1 = 0.0482$ ) であった。

20

【 0 1 9 8 】

形態 B の立体配座図を図 10 に示す。

【 0 1 9 9 】

## 【表 2】

表 1. 化合物 1 に関する結晶データおよび構造精密化

識別コード	化合物 1	
実験式	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
式量	392.48	
温度	100 (2) K	
波長	1.54178 Å	
結晶系	単斜晶系	
空間群	P2 <sub>1</sub>	
単位格子寸法	a = 11.8011 (7) Å    α = 90°	10
	b = 5.9819 (3) Å    β = 105.110 (4)°	
	c = 14.7974 (8) Å    γ = 90°	
体積	1008.48 (10) 立方Å	
Z	2	
密度 (計算値)	1.293 Mg/m <sup>3</sup>	
吸収係数	0.681 mm <sup>-1</sup>	
F (000)	420	
結晶サイズ	0.20 × 0.08 × 0.08 mm <sup>3</sup>	20
データ収集に関するシータ範囲	3.09 ~ 68.67°	
指数範囲	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 17	
収集された反射	7528	
独立反射	3071 [R (int) = 0.0466]	
シータ = 68.67° に対する完全性	94.6%	
最大および最小透過性	0.9475 および 0.8758	
精密化方法	F <sup>2</sup> でのフルマトリックス最小二乗法	
データ/束縛/パラメーター	3071/1/375	
F <sup>2</sup> に関する適合度	1.001	30
最終R指数 [I > 2シグマ (I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.1137	
R指数 (全データ)	R1 = 0.0663, wR2 = 0.1242	
絶対構造パラメーター	0.0 (3)	
吸光係数	0.0008 (6)	
最大差ピークおよびホール	0.200 および -0.218 e. Å <sup>-3</sup>	

【 0 2 0 0 】

## 【表 3】

表 2. 化合物 1 に関する原子立体構造 ( $\times 10^4$ ) および等価等方性置換パラメーター ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。U (eq) は、直交化  $U^{ij}$  テンソルのトレースの 3 分の 1 として定義される。

	x	y	z	U(eq)	
N(1)	11624(2)	-530(5)	8667(2)	33(1)	
C(3)	10407(3)	2650(6)	8133(2)	31(1)	
C(4)	10335(3)	2115(6)	7158(2)	30(1)	
C(5)	11006(3)	150(6)	7013(2)	31(1)	10
C(2)	11034(3)	1269(6)	8830(2)	32(1)	
C(8)	12233(3)	-3643(7)	6701(3)	38(1)	
C(7)	11610(3)	-2371(7)	5947(3)	37(1)	
C(6)	11015(3)	-530(6)	6093(2)	35(1)	
C(9)	12255(3)	-3039(7)	7618(2)	36(1)	
C(11)	9786(3)	4549(6)	8431(2)	32(1)	
C(15)	6468(3)	9414(6)	7354(2)	30(1)	
C(19)	7049(3)	7025(6)	6127(2)	31(1)	
C(18)	8461(3)	8580(6)	8706(2)	32(1)	
C(13)	8275(3)	7448(6)	7859(2)	29(1)	20
C(16)	6578(3)	10442(6)	8223(2)	31(1)	
C(17)	7639(3)	10044(6)	8889(2)	30(1)	
C(14)	7271(3)	7965(6)	7130(2)	30(1)	
C(23)	5586(3)	11841(6)	8438(2)	34(1)	
C(21)	8075(3)	7722(7)	5705(2)	35(1)	
C(22)	5943(3)	8034(7)	5474(2)	35(1)	
C(20)	6879(3)	4481(7)	6096(3)	37(1)	
C(24)	4478(3)	11888(7)	7605(3)	39(1)	
C(25)	5981(3)	14254(7)	8672(3)	39(1)	
C(26)	5207(3)	10760(7)	9264(3)	37(1)	30
N(12)	9082(2)	5775(5)	7752(2)	31(1)	
O(11)	9923(2)	4910(4)	9289(2)	37(1)	
O(4)	9748(2)	3206(4)	6485(2)	35(1)	
O(17)	7888(2)	11078(5)	9758(2)	37(1)	
C(10)	11644(3)	-1165(6)	7761(2)	32(1)	

【 0 2 0 1 】

## 【表 4】

表 3. 化合物 1 に関する結合長 [Å] および角度 [°]。

結合	長さ (Å)	結合	角度 (度)	結合	角度(度)
N(1)–C(2)	1.337(5)	C(2)–N(1)–C(10)	122.0(3)	C(15)–C(16)–C(23)	122.4(3)
N(1)–C(10)	1.400(5)	C(2)–C(3)–C(4)	119.4(3)	C(18)–C(17)–O(17)	118.2(3)
C(3)–C(2)	1.377(5)	C(2)–C(3)–C(11)	116.6(3)	C(18)–C(17)–C(16)	120.9(3)
C(3)–C(4)	1.458(4)	C(4)–C(3)–C(11)	123.9(3)	O(17)–C(17)–C(16)	120.8(3)
C(3)–C(11)	1.481(5)	O(4)–C(4)–C(3)	123.8(3)	C(15)–C(14)–C(13)	116.3(3)
C(4)–O(4)	1.240(4)	O(4)–C(4)–C(5)	120.9(3)	C(15)–C(14)–C(19)	120.1(3)
C(4)–C(5)	1.465(5)	C(3)–C(4)–C(5)	115.3(3)	C(13)–C(14)–C(19)	123.5(3)
C(5)–C(10)	1.406(5)	C(10)–C(5)–C(6)	117.2(3)	C(25)–C(23)–C(16)	110.9(3)
C(5)–C(6)	1.423(5)	C(10)–C(5)–C(4)	122.2(3)	C(25)–C(23)–C(24)	107.9(3)
C(8)–C(7)	1.391(5)	C(6)–C(5)–C(4)	120.6(3)	C(16)–C(23)–C(24)	112.1(3)
C(8)–C(9)	1.398(5)	N(1)–C(2)–C(3)	123.4(3)	C(25)–C(23)–C(26)	110.5(3)
C(7)–C(6)	1.353(5)	C(7)–C(8)–C(9)	120.6(4)	C(16)–C(23)–C(26)	109.2(3)
C(9)–C(10)	1.379(5)	C(6)–C(7)–C(8)	120.3(4)	C(24)–C(23)–C(26)	106.1(3)
C(11)–O(11)	1.255(4)	C(7)–C(6)–C(5)	121.2(3)	C(11)–N(12)–C(13)	127.2(3)
C(11)–N(12)	1.343(4)	C(10)–C(9)–C(8)	118.7(3)	C(9)–C(10)–N(1)	120.5(3)
C(15)–C(14)	1.387(5)	O(11)–C(11)–N(12)	123.7(3)	C(9)–C(10)–C(5)	121.9(3)
C(15)–C(16)	1.399(5)	O(11)–C(11)–C(3)	119.4(3)	N(1)–C(10)–C(5)	117.6(3)
C(19)–C(22)	1.531(4)	N(12)–C(11)–C(3)	117.0(3)		
C(19)–C(20)	1.534(5)	C(14)–C(15)–C(16)	126.1(3)		
C(19)–C(14)	1.544(4)	C(22)–C(19)–C(20)	106.8(3)		
C(19)–C(21)	1.558(5)	C(22)–C(19)–C(14)	111.5(3)		
C(18)–C(17)	1.385(5)	C(20)–C(19)–C(14)	112.2(3)		
C(18)–C(13)	1.390(5)	C(22)–C(19)–C(21)	105.4(3)		
C(13)–C(14)	1.413(4)	C(20)–C(19)–C(21)	111.3(3)		
C(13)–N(12)	1.418(4)	C(14)–C(19)–C(21)	109.4(3)		
C(16)–C(17)	1.397(4)	C(17)–C(18)–C(13)	122.0(3)		
C(16)–C(23)	1.539(5)	C(18)–C(13)–C(14)	119.0(3)		
C(17)–O(17)	1.387(4)	C(18)–C(13)–N(12)	119.4(3)		
C(23)–C(25)	1.528(5)	C(14)–C(13)–N(12)	121.5(3)		
C(23)–C(24)	1.546(5)	C(17)–C(16)–C(15)	115.1(3)		
C(23)–C(26)	1.548(5)	C(17)–C(16)–C(23)	122.4(3)		

等価原子を得るために対称変換を使用：

【 0 2 0 2 】

10

20

30

40

## 【表 5】

表 4. 化合物 1 に関する異方性置換パラメーター ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。異方性置換係数累乗指数は、形態： $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$  をとる。

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
N(1)	42(1)	41(2)	14(2)	5(1)	4(1)	3(1)
C(3)	34(2)	40(2)	16(2)	-1(1)	4(1)	-4(1)
C(4)	34(2)	38(2)	17(2)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(5)	34(2)	42(2)	17(2)	-2(1)	6(1)	-6(1)
C(2)	37(2)	42(2)	16(2)	1(1)	5(1)	1(2)
C(8)	44(2)	41(2)	30(2)	-4(2)	10(1)	5(2)
C(7)	46(2)	44(2)	22(2)	-4(1)	9(1)	-5(2)
C(6)	41(2)	40(2)	23(2)	1(2)	9(1)	-1(2)
C(9)	41(2)	40(2)	24(2)	5(1)	4(1)	3(2)
C(11)	35(2)	41(2)	18(2)	1(1)	4(1)	-4(2)
C(15)	37(2)	37(2)	15(2)	4(1)	3(1)	1(1)
C(19)	38(2)	38(2)	14(2)	2(1)	5(1)	4(1)
C(18)	36(2)	42(2)	14(2)	4(1)	0(1)	0(1)
C(13)	39(2)	34(2)	16(2)	2(1)	9(1)	-3(1)
C(16)	46(2)	29(2)	19(2)	1(1)	10(1)	-3(1)
C(17)	43(2)	33(2)	14(2)	-2(1)	7(1)	-6(1)
C(14)	38(2)	38(2)	11(2)	1(1)	3(1)	-3(2)
C(23)	46(2)	40(2)	20(2)	2(1)	13(1)	3(2)
C(21)	51(2)	45(2)	8(2)	2(1)	7(1)	0(2)
C(22)	44(2)	41(2)	16(2)	-7(1)	1(1)	2(2)
C(20)	40(2)	46(2)	20(2)	-1(2)	3(1)	1(2)
C(24)	44(2)	49(2)	24(2)	-2(2)	10(1)	5(2)
C(25)	52(2)	43(2)	24(2)	3(1)	12(2)	9(2)
C(26)	48(2)	40(2)	24(2)	1(1)	14(1)	0(2)
N(12)	40(1)	41(2)	12(2)	0(1)	5(1)	0(1)
O(11)	48(1)	47(1)	13(1)	1(1)	4(1)	5(1)
O(4)	46(1)	46(2)	12(1)	3(1)	4(1)	7(1)
O(17)	44(1)	45(2)	18(1)	-6(1)	4(1)	4(1)
C(10)	37(2)	37(2)	21(2)	0(1)	8(1)	-2(2)

10

20

30

【 0 2 0 3 】

## 【表 6】

表5. 化合物1に関する水素立体構造 ( $\times 10^4$ ) および等価等方性置換パラメーター ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )。

	x	y	z	U(eq)	
H(7)	11560(30)	-2840(70)	5320(30)	35(10)	
H(9)	12670(30)	-3980(70)	8120(30)	38(10)	
H(8)	12680(30)	-4860(70)	6660(30)	36(10)	
H(6)	10550(30)	350(80)	5580(30)	51(13)	
H(15)	5770(30)	9730(70)	6900(30)	30(9)	10
H(18)	9150(20)	8310(50)	9160(20)	12(7)	
H(17)	8620(30)	10600(60)	10030(30)	25(9)	
H(20A)	7470(30)	3650(70)	6460(30)	32(10)	
H(20B)	6130(30)	4320(80)	6280(30)	43(11)	
H(21A)	8840(30)	6840(70)	5980(30)	40(11)	
H(21B)	8160(30)	9370(80)	5790(30)	42(11)	
H(22B)	5990(30)	9620(70)	5480(30)	31(9)	
H(22A)	5790(30)	7200(80)	4820(30)	48(12)	
H(24A)	3800(40)	12810(90)	7750(30)	57(13)	
H(24B)	4210(30)	10410(70)	7420(30)	34(10)	20
H(25A)	5370(30)	15130(60)	8770(20)	24(9)	
H(25B)	6240(30)	15040(70)	8150(30)	41(11)	
H(25C)	6690(30)	14100(80)	9230(30)	44(11)	
H(26A)	4600(30)	11790(60)	9320(20)	17(8)	
H(26B)	5000(30)	9350(70)	9090(30)	28(9)	
H(1)	12000(30)	-1450(70)	9140(30)	40(11)	
H(2)	11050(40)	1550(80)	9460(40)	56(13)	
H(26C)	5950(30)	10770(80)	9820(30)	51(12)	
H(24C)	4720(40)	12850(100)	7170(40)	69(15)	
H(22C)	5150(40)	7470(70)	5610(30)	42(11)	30
H(21C)	7820(40)	7310(90)	5040(40)	62(14)	
H(20C)	6780(30)	3790(70)	5480(30)	48(12)	
H(12)	9030(40)	5290(90)	7280(40)	62(16)	

## 【 0 2 0 4 】

形態 B からのアモルファス形態の製造

この方法では、下記の条件下で Buchi スプレードライヤーを用いた。

入口温度設定点：130

出口温度（開始時）55

出口温度（終了時）：58

窒素圧：120 psi

吸引装置：100%

ポンプ：40%

フィルター圧：11 mbar

冷却器温度：10

実行時間：15分

収率：86.5%

24時間25 真空中で乾燥。

4 g の形態 B を、上記条件下で 86.4 g のアセトンおよび 9.6 g の水に溶解した。実

40

50

行時間は15分であった。生成物を24時間にわたって25℃で真空乾燥することにより、アモルファス形態を生成した。

【0205】

アモルファス形態のXRPDスペクトルを図11に示す。

アモルファス形態に関するTGAトレースを図12に示す。

アモルファス形態に関するDSCトレースを図13に示す。

【0206】

化合物1の種々の固体形態のPKおよび溶解度

結晶形態B、85%アモルファス化合物1および化合物1のHPMCAS固体分散体の生物学的利用能をラットで評価することにより、下記表Aに示す結果を得た。これらの化合物形態を、0.5%メチルセルロース/0.5%SLS/99%水を含むビヒクルによる経口懸濁液で投与した。様々な固体形態の生物学的利用能を、化合物1の多成分IV溶液の場合と比べて評価した。結晶性多形Bの生物学的利用能は、アモルファス物質に関する61~95%および固体分散体に関する109~111%と比べて、3~6%であった。FaSSIFでは、結晶性多形Bは、1.0μg/mlの実測溶解度を有し、85%アモルファス物質は、67.4μg/mlの溶解度を有する。結晶性物質は、PEG溶液として投与したとき、67~74%の生物学的利用能を示したことから、吸収が溶解度制限されていることがわかる。

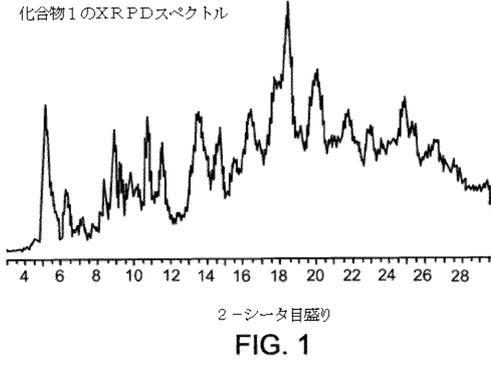
【0207】

【表7】

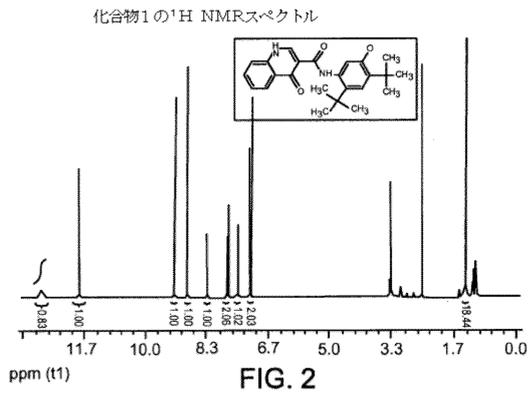
表A

薬剤形態	ビヒクル	用量 (mg/kg)	AUC (ug*hr/mL)		Tmax (h)		% F	
85% アモルファス	0.5% MC/ 0.5% SLS	50	135.5	27.6	6.0	0.0	95.0	20.0
85%アモルファス	0.5% MC/ 0.5% SLS	200	371.9	46.1	6.0	0.0	61.0	7.0
結晶性	0.5% MC/ 0.5% SLS	50	8.0	1.2	4.0	0.0	5.5	0.8
結晶性	0.5% MC/ 0.5% SLS	200	16.9	3.0	4.7	1.2	3.1	0.3
結晶性	PEG	50	135.1	43.0	5.5	1.0	74.0	23.0
結晶性	PEG	200	431.5	101.1	14.5	11.0	67.0	16.0
固体分散体	0.5% MC/ 0.5% SLS	25	90.1	8.1	6.0	0.0	111.0	10.0
固体分散体	0.5% MC/ 0.5% SLS	100	260.8	28.4	6.0	0.0	109.0	12.0

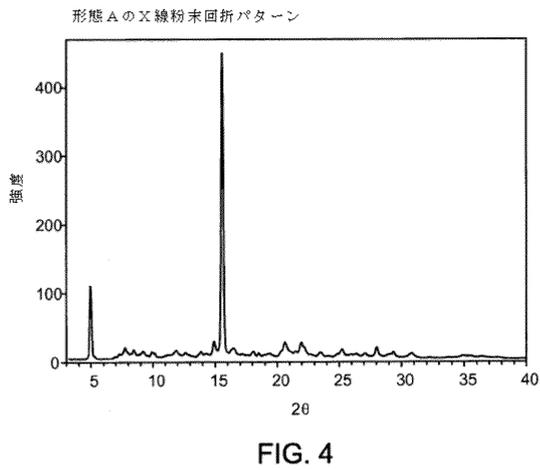
【 図 1 】



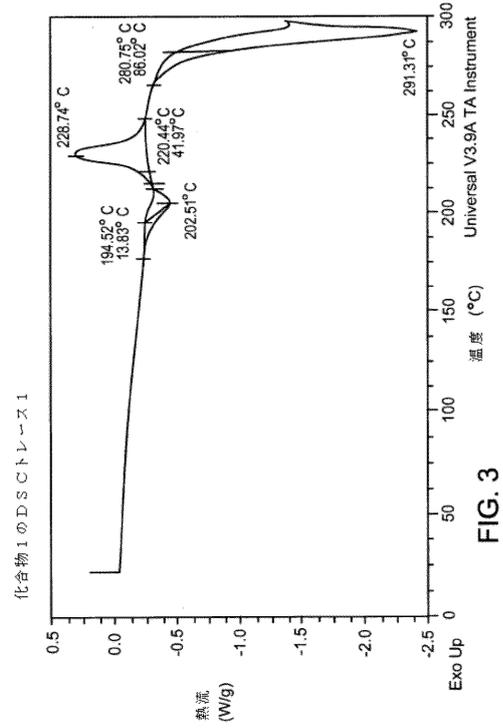
【 図 2 】



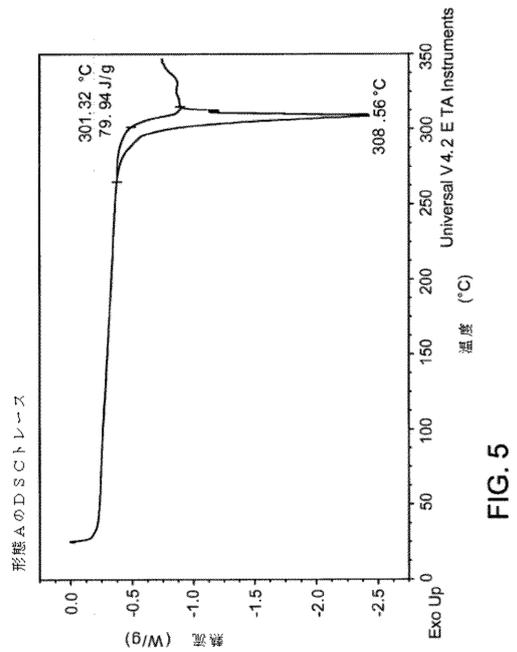
【 図 4 】



【 図 3 】



【 図 5 】



【 図 6 】

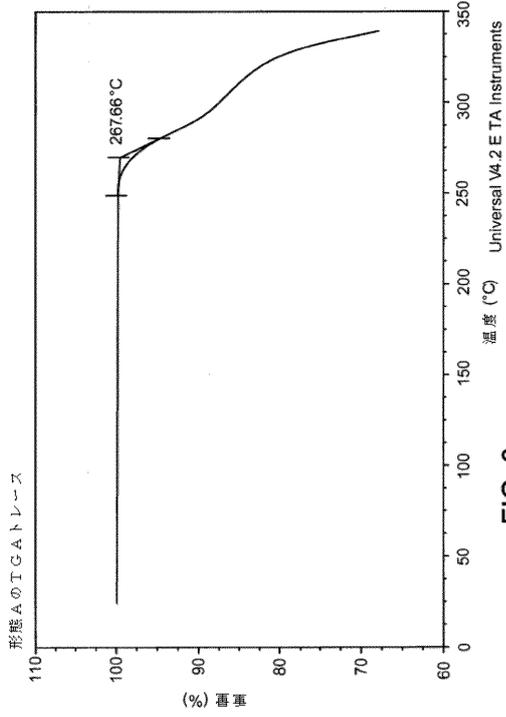


FIG. 6

【 図 7 】

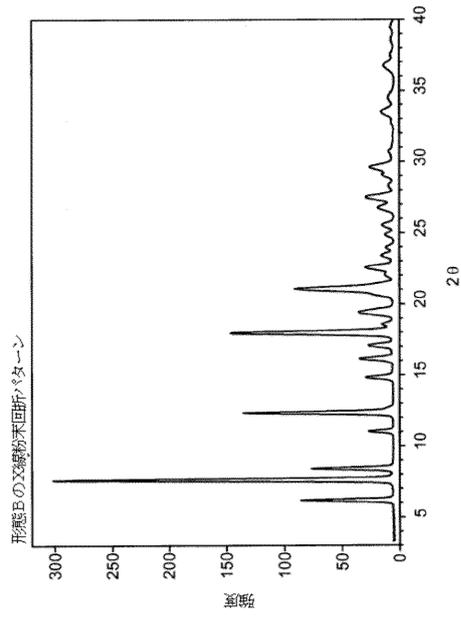


FIG. 7

【 図 8 】

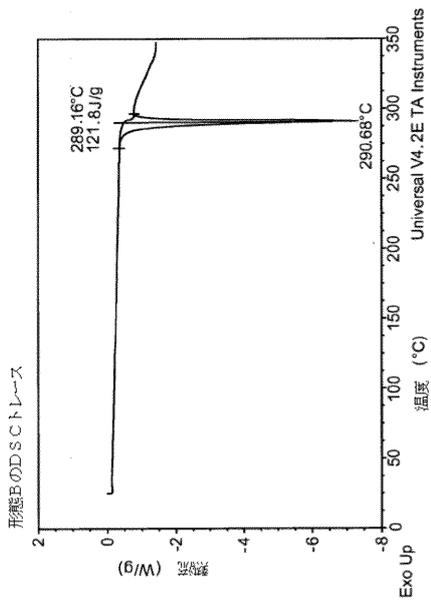


FIG. 8

【 図 9 】

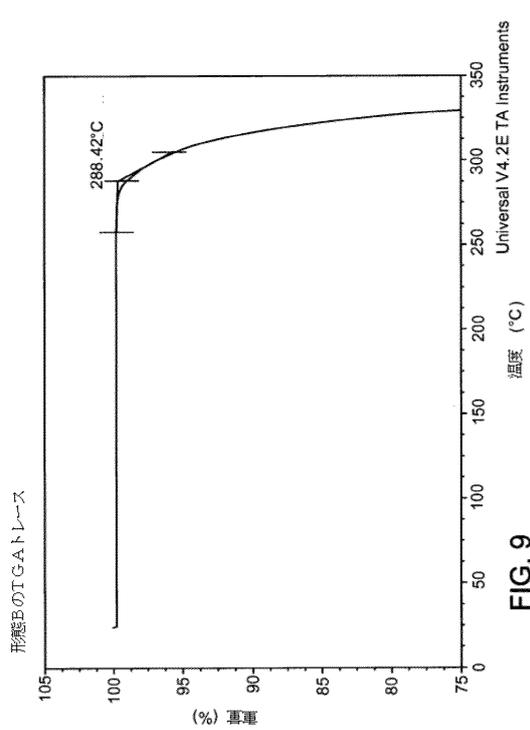


FIG. 9

【 図 1 0 】

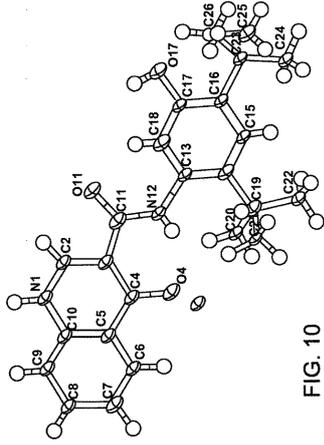


FIG. 10

【 図 1 1 】

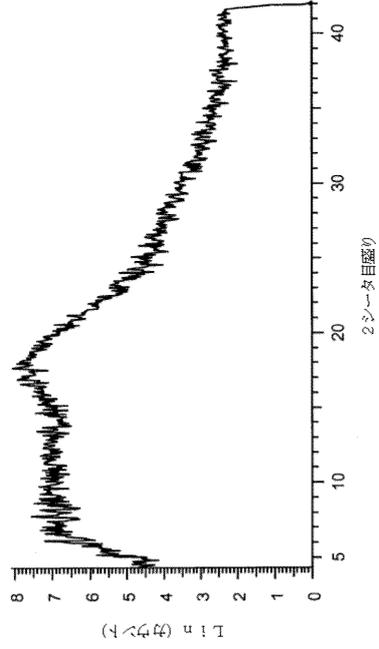


FIG. 11

【 図 1 2 】

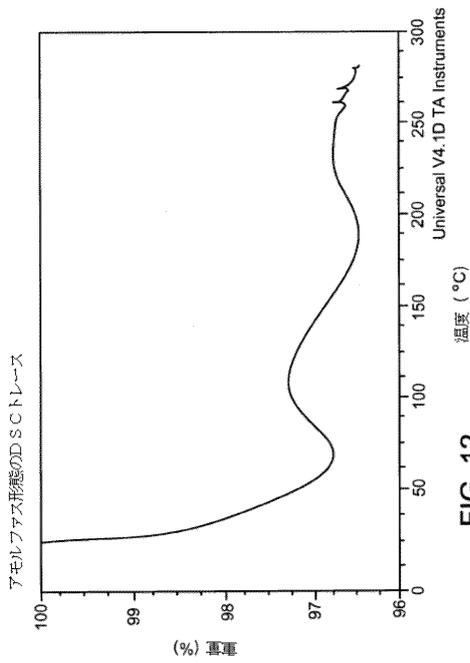


FIG. 12

【 図 1 3 】

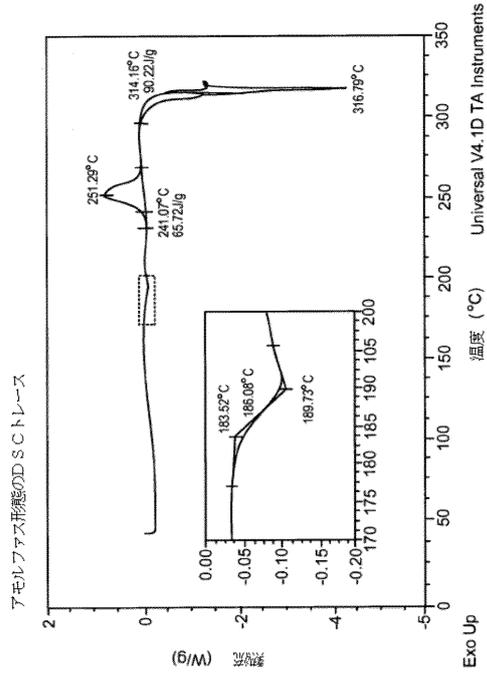


FIG. 13

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年1月20日(2015.1.20)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

固体アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド。

【請求項2】

約15%未満の割合で結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む、請求項1記載の固体アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド。

【請求項3】

結晶性N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを実質的に含まない、アモルファスN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの調製物。

【請求項4】

Cu Kアルファ放射線を用いて得られたX線粉末回折パターンにおいて6.2、7.6、12.3および18.0度での1個以上のピークを特徴とする、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態。

【請求項5】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク8.40を特徴とする、請求項4記載の結晶形態。

【請求項6】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク11.0を特徴とする、請求項4または5記載の結晶形態。

【請求項7】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク14.8を特徴とする、請求項4~6のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項8】

該N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態が、さらに後続ピーク21.1を特徴とする、請求項4~7のいずれか1項記載の結晶形態。

【請求項9】

請求項4~8のいずれか1項記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態、および医薬上許容される補助薬または担体を含む医薬組成物。

【請求項10】

請求項4~8のいずれか1項記載のN-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの結晶形態の製造方法であって、化合物1およびアセトニトリルのスラリーを交互に加熱

および冷却する段階を含む方法。

【請求項 1 1】

該加熱段階が、該スラリーを約 50 で約 12 時間加熱することを含む、請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 2】

該冷却段階が、該スラリーを室温で約 12 時間放置し、次いで一晚約 0 で冷却することを含む、請求項 1 0 または 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

患者における嚢胞性線維症の治療に用いるための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の固体アモルファス N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドまたは請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含む組成物、あるいは請求項 9 記載の N - [ 2, 4 - ビス ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含む医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	5/16 (2006.01)	A 6 1 P	5/16
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 パトリシア・ハーター

アメリカ合衆国 0 1 4 5 1 マサチューセッツ州ハーバード、タハント・トレイル 4 9 番

(72)発明者 ウィリアム・ロウ

アメリカ合衆国 0 2 1 5 5 マサチューセッツ州メドフォード、ハイランド・アベニュー 7 7 0 番

(72)発明者 クリストファー・アール・ヤング

アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ユニット 1、フランシス・ストリート 4 2 番

(72)発明者 アドリアナ・コスタチェ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 1 マサチューセッツ州ロスリンデイル、ナンバー 2 1 1、ハイド・パーク・アベニュー 3 9 1 番

(72)発明者 パトリック・コネリー

アメリカ合衆国 0 1 4 5 1 マサチューセッツ州ハーバード、ラバース・レイン 1 5 番

(72)発明者 マリウス・クラヴィエツ

アメリカ合衆国 0 1 7 5 2 マサチューセッツ州マールバロウ、リトルフィールド・レイン 4 6 番

(72)発明者 ユチュアン・ゴン

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州レキシントン・バトラー・アベニュー 1 0 番

(72)発明者 ユシ・フェン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 8 マサチューセッツ州モールドデン、アパートメント 3 0 6、ピアース・ストリート 1 3 1 番

(72)発明者 マルタン・トルドー

カナダ、ジー 0 エイ・4 エヌ 0、ケベック、シャノン、アベニュー・パーチ 3 8 番



WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5    apparent ill effects. In contrast, individuals with two copies of the CF associated gene suffer from the debilitating and fatal effects of CF, including chronic lung disease.

10    **[004]**    In patients with cystic fibrosis, mutations in CFTR endogenously expressed in respiratory epithelia leads to reduced apical anion secretion causing an imbalance in ion and fluid transport. The resulting decrease in anion transport contributes to enhanced mucus accumulation  
15    in the lung and the accompanying microbial infections that ultimately cause death in CF patients. In addition to respiratory disease, CF patients typically suffer from gastrointestinal problems and pancreatic insufficiency that, if left untreated, results in death. In addition, the majority of males with cystic fibrosis are infertile and fertility is decreased among females with cystic fibrosis. In contrast to the severe effects of two copies of the CF associated gene, individuals with a single  
20    copy of the CF associated gene exhibit increased resistance to cholera and to dehydration resulting from diarrhea – perhaps explaining the relatively high frequency of the CF gene within the population.

25    **[005]**    Sequence analysis of the CFTR gene of CF chromosomes has revealed a variety of disease causing mutations (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; and Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). To date, > 1000 disease causing mutations in the CF gene have been identified (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). The most prevalent mutation is a deletion of phenylalanine at position 508 of the CFTR amino acid sequence, and is commonly referred to as  $\Delta F508$ -CFTR. This mutation occurs in approximately  
30    70% of the cases of cystic fibrosis and is associated with a severe disease .

35    **[006]**    The deletion of residue 508 in  $\Delta F508$ -CFTR prevents the nascent protein from folding correctly. This results in the inability of the mutant protein to exit the ER, and traffic to the plasma membrane. As a result, the number of channels present in the membrane is far less than observed in cells expressing wild-type CFTR. In addition to impaired trafficking, the mutation results in defective channel gating. Together, the reduced number of channels in the membrane and the defective gating lead to reduced anion transport across epithelia leading to defective ion and fluid transport. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Studies have shown, however, that the reduced numbers of  $\Delta F508$ -CFTR in the membrane are functional, albeit less than wild-type CFTR. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). In addition to  $\Delta F508$ -

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 CFTR, other disease causing mutations in CFTR that result in defective trafficking, synthesis, and/or channel gating could be up- or down-regulated to alter anion secretion and modify disease progression and/or severity.

[007] Although CFTR transports a variety of molecules in addition to anions, it is clear that this role (the transport of anions) represents one element in an important mechanism of  
10 transporting ions and water across the epithelium. The other elements include the epithelial  $\text{Na}^+$  channel, ENaC,  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  co-transporter,  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ATPase pump and the basolateral membrane  $\text{K}^+$  channels, that are responsible for the uptake of chloride into the cell.

[008] These elements work together to achieve directional transport across the epithelium via their selective expression and localization within the cell. Chloride absorption  
15 takes place by the coordinated activity of ENaC and CFTR present on the apical membrane and the  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ATPase pump and  $\text{Cl}^-$  channels expressed on the basolateral surface of the cell. Secondary active transport of chloride from the luminal side leads to the accumulation of intracellular chloride, which can then passively leave the cell via  $\text{Cl}^-$  channels, resulting in a vectorial transport. Arrangement of  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  co-transporter,  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ATPase pump and the  
20 basolateral membrane  $\text{K}^+$  channels on the basolateral surface and CFTR on the luminal side coordinate the secretion of chloride via CFTR on the luminal side. Because water is probably never actively transported itself, its flow across epithelia depends on tiny transepithelial osmotic gradients generated by the bulk flow of sodium and chloride.

[009] In addition to cystic fibrosis, modulation of CFTR activity may be beneficial  
25 for other diseases not directly caused by mutations in CFTR, such as secretory diseases and other protein folding diseases mediated by CFTR. These include, but are not limited to, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dry eye disease, and Sjögren's Syndrome. COPD is characterized by airflow limitation that is progressive and not fully reversible. The airflow limitation is due to mucus hypersecretion, emphysema, and bronchiolitis. Activators of mutant  
30 or wild-type CFTR offer a potential treatment of mucus hypersecretion and impaired mucociliary clearance that is common in COPD. Specifically, increasing anion secretion across CFTR may facilitate fluid transport into the airway surface liquid to hydrate the mucus and optimized periciliary fluid viscosity. This would lead to enhanced mucociliary clearance and a reduction in the symptoms associated with COPD. Dry eye disease is characterized by a decrease in tear  
35 aqueous production and abnormal tear film lipid, protein and mucin profiles. There are many

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 causes of dry eye, some of which include age, Lasik eye surgery, arthritis, medications,  
chemical/thermal burns, allergies, and diseases, such as cystic fibrosis and Sjögren's syndrome.  
Increasing anion secretion via CFTR would enhance fluid transport from the corneal endothelial  
cells and secretory glands surrounding the eye to increase corneal hydration. This would help to  
alleviate the symptoms associated with dry eye disease. Sjögren's syndrome is an autoimmune  
10 disease in which the immune system attacks moisture-producing glands throughout the body,  
including the eye, mouth, skin, respiratory tissue, liver, vagina, and gut. Symptoms, include, dry  
eye, mouth, and vagina, as well as lung disease. The disease is also associated with rheumatoid  
arthritis, systemic lupus, systemic sclerosis, and polymyositis/dermatomyositis. Defective  
protein trafficking is believed to cause the disease, for which treatment options are limited.  
15 Modulators of CFTR activity may hydrate the various organs afflicted by the disease and help to  
elevate the associated symptoms.

[010] As discussed above, it is believed that the deletion of residue 508 in  $\Delta F508$ -  
CFTR prevents the nascent protein from folding correctly, resulting in the inability of this mutant  
protein to exit the ER, and traffic to the plasma membrane. As a result, insufficient amounts of  
20 the mature protein are present at the plasma membrane and chloride transport within epithelial  
tissues is significantly reduced. In fact, this cellular phenomenon of defective ER processing of  
ABC transporters by the ER machinery, has been shown to be the underlying basis not only for  
CF disease, but for a wide range of other isolated and inherited diseases. The two ways that the  
ER machinery can malfunction is either by loss of coupling to ER export of the proteins leading  
25 to degradation, or by the ER accumulation of these defective/misfolded proteins [Aridor M, *et al.*,  
*Nature Med.*, 5(7), pp 745- 751 (1999); Shastry, B.S., *et al.*, *Neurochem. International*, 43,  
pp 1-7 (2003); Rutishauser, J., *et al.*, *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP *et al.*,  
*TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P., *et al.*, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. The  
diseases associated with the first class of ER malfunction are cystic fibrosis (due to misfolded  
30  $\Delta F508$ -CFTR as discussed above), hereditary emphysema (due to  $\alpha 1$ -antitrypsin; non Piz  
variants), hereditary hemochromatosis, haagulation-fibrinolysis deficiencies, such as protein C  
deficiency, Type I hereditary angioedema, lipid processing deficiencies, such as familial  
hypercholesterolemia, Type 1 chylomicronemia, abetalipoproteinemia, lysosomal storage  
diseases, such as I-cell disease/pseudo-Hurler, Mucopolysaccharidoses (due to lysosomal  
35 processing enzymes), Sandhof/Tay-Sachs (due to  $\beta$ -hexosaminidase), Crigler-Najjar type II (due

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 to UDP-glucuronyl-sialyl-transferase), polyendocrinopathy/hyperinsulemia, Diabetes mellitus (due to insulin receptor), Laron dwarfism (due to growth hormone receptor), myeloperoxidase deficiency, primary hypoparathyroidism (due to preproparathyroid hormone), melanoma (due to tyrosinase). The diseases associated with the latter class of ER malfunction are Glycanosis CDG type 1, hereditary emphysema (due to  $\alpha$ 1-Antitrypsin (PiZ variant), congenital hyperthyroidism, 10 osteogenesis imperfecta (due to Type I, II, IV procollagen), hereditary hypofibrinogenemia (due to fibrinogen), ACT deficiency (due to  $\alpha$ 1-antichymotrypsin), Diabetes insipidus (DI), neurophyseal DI (due to vasopressin hormone/V2-receptor), neprogenic DI (due to aquaporin II), Charcot-Marie Tooth syndrome (due to peripheral myelin protein 22), Perlizacus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease ( due to  $\beta$ APP and presenilins), 15 Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear plasy, Pick's disease, several polyglutamine neurological disorders asuch as Huntington, spinocerebellar ataxia type I, spinal and bulbar muscular atrophy, dentatorubal pallidolulsian, and myotonic dystrophy, as well as spongiform encephalopathies, such as hereditary Creutzfeldt-Jakob disease (due to prion protein processing defect), Fabry disease (due to lysosomal  $\alpha$ -galactosidase A) and 20 Straussler-Scheinker syndrome (due to Prp processing defect).

[011] In addition to up-regulation of CFTR activity, reducing anion secretion by CFTR modulators may be beneficial for the treatment of secretory diarrheas, in which epithelial water transport is dramatically increased as a result of secretagogue activated chloride transport. The mechanism involves elevation of cAMP and stimulation of CFTR.

25 [012] Although there are numerous causes of diarrhea, the major consequences of diarrheal diseases, resulting from excessive chloride transport are common to all, and include dehydration, acidosis, impaired growth and death.

[013] Acute and chronic diarrheas represent a major medical problem in many areas of the world. Diarrhea is both a significant factor in malnutrition and the leading cause of death 30 (5,000,000 deaths/year) in children less than five years old.

[014] Secretory diarrheas are also a dangerous condition in patients of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and chronic inflammatory bowel disease (IBD). 16 million travelers to developing countries from industrialized nations every year develop diarrhea, with the severity and number of cases of diarrhea varying depending on the country and area of travel.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           [015] Diarrhea in barn animals and pets such as cows, pigs and horses, sheep, goats, cats and dogs, also known as scours, is a major cause of death in these animals. Diarrhea can result from any major transition, such as weaning or physical movement, as well as in response to a variety of bacterial or viral infections and generally occurs within the first few hours of the animal's life.

10           [016] The most common diarrheal causing bacteria is enterotoxigenic E.coli (ETEC) having the K99 pilus antigen. Common viral causes of diarrhea include rotavirus and coronavirus. Other infectious agents include cryptosporidium, giardia lamblia, and salmonella, among others.

15           [017] Symptoms of rotaviral infection include excretion of watery feces, dehydration and weakness. Coronavirus causes a more severe illness in the newborn animals, and has a higher mortality rate than rotaviral infection. Often, however, a young animal may be infected with more than one virus or with a combination of viral and bacterial microorganisms at one time. This dramatically increases the severity of the disease.

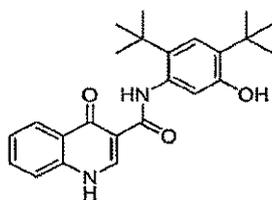
20           [018] Accordingly, there is a need for stable polymorphic forms of modulators of CFTR activity, such as Compound 1, that can be used to modulate the activity of CFTR in the cell membrane of a mammal.

          [019] There is a need for methods of treating CFTR-mediated diseases using such modulators of CFTR activity.

25

#### SUMMARY OF THE INVENTION

[020] The present invention relates to solid forms of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (hereinafter "Compound 1") which has the structure below:



30

Compound 1

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5           **[021]** The solid forms of Compound **1** and pharmaceutically acceptable compositions thereof are useful for treating or lessening the severity of a variety of CFTR mediated diseases. Compound **1** is known as both N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and N-(5-hydroxy-2,4-di-*tert*-butyl-phenyl)-4-oxo-1H-quinoline-3-carboxamide.
- 10           **[022]** In one aspect, the invention features solid amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. In some embodiments, the solid amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprises less than about 15% crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 15           **[023]** In one aspect, the invention features a preparation of amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- [024]** In some embodiments, the preparation further comprises a surfactant, polymer, or inert pharmaceutically acceptable substance.
- 20           **[025]** In some embodiments, the preparation comprises a solid dispersion, a mixture or a liquid dispersion.
- [026]** In some embodiments, the preparation comprises solid particles.
- [027]** In some embodiments, the preparation comprises less than about 15% of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 25           **[028]** In some embodiments, the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide has a particle size distribution of D10, less than 5  $\mu\text{m}$ . In some embodiments, the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide have a particle size distribution of D50, less than 17  $\mu\text{m}$ . In some embodiments, the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide have a particle size distribution of D90, less than 100  $\mu\text{m}$ .
- 30           **[029]** In one aspect, the invention features a solid dispersion comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[030]** In some embodiments, the solid dispersion comprises less than about 40% of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. In some embodiments, the solid dispersion is substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

10           **[031]** In some embodiments, the solid dispersion further comprises a surfactant, polymer, or inert pharmaceutically acceptable substance. For example, the solid dispersion comprises a polymer, and the polymer is one or more than one water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.

15           **[032]** In some embodiments, the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide has improved physical or chemical stability relative to amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide without being in the presence of polymer.

20           **[033]** In some embodiments, the solid dispersion has a higher glass transition temperature than the glass transition temperature of neat amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

25           **[034]** In some embodiments, the polymer is hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). In some embodiments, the polymer is hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS). In some embodiments, the polymer is vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (PVP/VA). In some embodiments, the polymer is present in an amount of from about 10% by weight to about 80% by weight, for example, the polymer is present in an amount of less than about 70% by weight, the polymer is present in an amount of about 50% by weight, or the polymer is present in an amount of about 49.5% by weight.

30           **[035]** In some embodiments, the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of from about 10% by weight to about 80% by weight, for example, the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of less than about 70% by weight or the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of about 50% by weight.

35           **[036]** In some embodiments, the solid dispersion comprises a surfactant, for example, sodium lauryl sulfate. In some embodiments, the surfactant is present in an amount from about 0.1 to about 5%, for example, the surfactant is present in 0.5%.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[037]** In some embodiments, at least about 80% by weight of the N N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is in an amorphous form. In some embodiments, substantially all the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is in an amorphous form.

**[038]** In some embodiments, the solid dispersion is obtained by spray drying.

10           **[039]** In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. In some embodiments, the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

15           **[040]** In one aspect, the invention features, a pharmaceutical composition comprising an amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide as a solid dispersion and one or more of a surfactant, polymer, inert pharmaceutically acceptable substance, or pharmaceutically acceptable carrier.

**[041]** In some embodiments, the solid dispersion comprises a polymer and wherein  
20 the polymer is one or more than one water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.

**[042]** In some embodiments, the solid dispersion has a higher glass transition temperature than the glass transition temperature of neat amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

**[043]** In some embodiments, the polymer is HPMC. In some embodiments, the  
25 polymer is HPMCAS. In some embodiments, the polymer is PVP/VA.

**[044]** In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising:  
an amorphous solid dispersion of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-  
4-oxoquinoline-3-carboxamide wherein said N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-  
1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprises about 30-75% wt/wt of the  
30 pharmaceutical composition, one or more polymer selected from the group of HPMC and  
HPMCAS, wherein said polymer is comprises about 30-75% wt/wt of the pharmaceutical  
composition, and a surfactant, wherein said surfactant comprises about 0.25-1% wt/wt of the  
pharmaceutical composition.

**[045]** In some embodiments, the polymer is HPMCAS. In some embodiments, the  
35 polymer is HPMC.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5           **[046]** In some embodiments, the surfactant is sodium laurel sulfate.
- [047]** In some embodiments, said N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprises about 50% wt/wt of the pharmaceutical composition, said polymer is HPMCAS and comprises about 49.5% wt/wt of the pharmaceutical composition, and a said surfactant is sodium laurel sulfate and comprises about 10 0.5 % wt/wt of the pharmaceutical composition.
- [048]** In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising;
- [049]** an aqueous suspension comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide particles and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15           **[050]** In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier is a polymer in solution selected from the group of HPMC and HPMCAS. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier is a polymer in solution is PVP/VA.
- [051]** In some embodiments, the amorphous compound is in the form of a solid dispersion.
- 20           **[052]** In some embodiments, the pharmaceutical composition further comprises a surfactant, either in the solution or as a component of the solid dispersion, for example, SLS. In some embodiments, the polymer is either in the solution or as a component of the solid dispersion particles or both. In some embodiments, the aqueous suspension comprises from about 0.1% to about 20% by weight of the surfactant. In some embodiments, the aqueous 25 suspension comprises from about 0.1% to about 2.0% by weight of polymer, for example, about 1% by weight of polymer.
- [053]** In one aspect, the invention features a process for preparing an amorphous form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprising spray-drying N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4- 30 dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide to provide an amorphous form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- [054]** In some embodiments, the method comprises combining N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and a suitable solvent to form a mixture and then spray-drying the mixture to obtain the amorphous form of 35 N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[055]** In some embodiments, the mixture is a solution N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and the suitable solvent. In some embodiments, the suitable solvent comprises acetone or MEK. In some embodiments, the suitable solvent comprises a mixture of solvents, for example, a mixture of acetone and water or a mixture of MEK and water. In some embodiments, the water in the solvent mixture is present at about 10% wt.

10           **[056]** In some embodiments, the method comprises a) forming a mixture comprising N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, a polymer, and a solvent; and b) spray-drying the mixture to form a solid dispersion comprising N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

15           **[057]** In some embodiments, the mixture comprises a solution of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, the polymer, and the solvent. In some embodiments, the polymer is selected from HPMC and HPMCAS. In some embodiments, the polymer is PVP/VA. In some embodiments, the polymer is present in an amount of from about 30% to about 70% by weight in the solid dispersion. In some embodiments, the mixture further comprises a surfactant, for example, SLS.

20           **[058]** In some embodiments, the solvent comprises acetone, for example, a mixture of acetone and water. In some embodiments, the solvent comprises from about 0% to about 20% water and from about 70% to about 100% acetone.

25           **[059]** In one aspect, the invention features a solid dispersion prepared according a process described herein.

30           **[060]** In one aspect, the invention features a method for treating a CFTR-mediated disease in a mammal comprising administering amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. In some embodiments, the method comprises administering an amorphous solid dispersion of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. In some embodiments, the method comprises administering an additional therapeutic agent.

35           **[061]** In one aspect, the invention features a pharmaceutical pack or kit comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[062]** In one aspect, the invention features a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, characterized by one or more peaks at from about 4.8 to about 5.2 degrees, for example, about 5.0 degrees, and from about 15.4 to about 15.8 degrees, for example, about 15.6 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation. In some embodiments, the  
10 crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 7.6 to about 8.0, e.g., 7.8. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 8.3 to about 8.7, for example, about 8.5. In some embodiments,  
15 the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 9.0 to about 9.4, for example, about 9.2. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 9.7 to about 10.1, for example about 9.9. In  
20 some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 11.7 to about 12.1, for example, about 11.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 12.4 to about 12.8, for example,  
25 about 12.6. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from about 13.7 to about 14.1, for example about 13.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak at from  
30 about 14.7 to about 15.1, for example, about 14.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 16.3 to about 16.7, for example about 16.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the  
35 following peak from about 17.9 to about 18.3, for example, about 18.1. In some embodiments,

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 18.3 to about 18.7, for example, about 18.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 20.5 to about 20.9, for example, about 20.7. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 21.8 to about 22.2, for example, about 22.0. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 23.1 to about 23.7, for example, about 23.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 25.1 to about 25.5, for example, about 25.3. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 27.8 to about 28.2, for example, about 28.0. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 29.2 to about 29.6, for example, about 29.4. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 30.7 to about 31.1, for example, about 30.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 4**.

30 **[063]** In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide having the characteristics of Form A, for example as described above, and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier.

35 **[064]** In one aspect, the invention features a process for preparing a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide of Form A, for example as as characterized above, wherein said process comprises the step of

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 heating N N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide to about 250 °C and cooling to room temperature.

[065] In one aspect, the invention features a method for treating a CFTR mediated disease in a mammal comprising administering N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide of Form A, for example as as  
10 characterized above. In some embodiments, the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is a component of a pharmaceutical composition. In some embodiments, the method comprises administering an additional therapeutic agent.

[066] In one aspect, the invention features a pharmaceutical pack or kit comprising  
15 crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide of Form A, for example as as characterized above and a pharmaceutically acceptable carrier.

[067] In one aspect, the invention features a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, characterized  
20 by one or more peaks at from about 6.2 to about 6.6, for example, about 6.4, from about 7.5 to about 7.9, for example, about 7.7, from about 12.5 to about 12.9, for example, about 12.7, and from about 17.9 to about 18.3, for example, about 18.1 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation.

[068] In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the  
25 following peak from about 8.2 to about 8.6, for example, about 8.4. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 10.8 to about 11.2, for example, about 11.0. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
30 characterized by the following peak from about 14.6 to about 15.0, for example, about 14.8. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 15.9 to about 16.3, for example, about 16.1. In some embodiments, the crystal form of  
35 N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 further characterized by the following peak from about 16.9 to about 17.3, for example, about 17.1. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 18.4 to about 18.8, for example, about 18.6. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 19.2 to about 19.6, for example, about 19.4. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 20.9 to about 21.3, for example, about 21.1. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 22.4 to about 22.8, for example, about 22.6. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 23.2 to about 23.6, for example, about 23.4. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 23.7 to about 24.1, for example, about 23.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 24.7 to about 25.1, for example, about 24.9. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 25.3 to about 25.7, for example, about 25.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 26.5 to about 26.9, for example, about 26.7. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 27.3 to about 27.7, for example, about 27.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 29.4 to about 29.8, for example, about 29.6. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro 4-

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 33.3 to about 33.7, for example, about 33.5. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak from about 36.6 to about 37.0, for example, about 36.8. In some embodiments, the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 7**.

[069] In one aspect, the invention features a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, having a monoclinic crystal system, a P21 space grouping, and the following unit cell dimensions:

15 [070]  $a = 11.8011(7) \text{ \AA}$   $\alpha = 90^\circ$

[071]  $b = 5.9819(3) \text{ \AA}$   $\beta = 105.110(4)^\circ$

[072]  $c = 14.7974(8) \text{ \AA}$   $\gamma = 90^\circ$ .

[073] In one aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to Form B, for example, as characterized above, and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier.

[074] In one aspect, the invention features a process for preparing the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to Form B, for example, as characterized above, wherein said process comprises the steps of alternatively heating and cooling a slurry of Compound **I** and acetonitrile. In some embodiments, the process comprises heating said slurry at about 50 C for about 12 hours. In some embodiments, said cooling step comprises placing said slurry at room temperature for about 12 hours, followed by cooling at about 0 °C overnight.

[075] In one aspect, the invention features a method of treating a CFTR mediated disease in a patient comprising the step of administering to said patient a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide or a pharmaceutical composition comprising a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to Form B, for example, as characterized above.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[076]** In one aspect, the invention features a method of treating a disease is selected from cystic fibrosis, hereditary emphysema, hereditary hemochromatosis, coagulation-fibrinolysis deficiencies, such as protein C deficiency, Type I hereditary angioedema, lipid processing deficiencies, such as familial hypercholesterolemia, Type I chylomicronemia, abetalipoproteinemia, lysosomal storage diseases, such as I-cell disease/pseudo-Hurler, 10 mucopolysaccharidoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II, polyendocrinopathy/hyperinsulemia, Diabetes mellitus, Laron dwarfism, myeloperoxidase deficiency, primary hypoparathyroidism, melanoma, glycanosis CDG type I, hereditary emphysema, congenital hyperthyroidism, osteogenesis imperfecta, hereditary hypofibrinogenemia, ACT deficiency, Diabetes insipidus (DI), neurophyseal DI, neprogenic 15 DI, Charcot-Marie Tooth syndrome, Perlizaeus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear plasy, Pick's disease, several polyglutamine neurological disorders as such as Huntington, spinocerebellar ataxia type I, spinal and bulbar muscular atrophy, dentatorubal pallidoluisian, and myotonic dystrophy, as well as spongiform encephalopathies, 20 such as hereditary Creutzfeldt-Jakob disease, Fabry disease, Strausler-Scheinker syndrome, COPD, dry-eye disease, and Sjogren's disease by administering a solid form of Compound 1 as described above, for example, Form A, Form B, or amorphous Compound 1, for example, neat or as a component of a solid dispersion. In some embodiments, the disease is cystic fibrosis.

25           **[077]** Processes described herein can be used to prepare the compositions of this invention. The amounts and the features of the components used in the processes would be as described herein.

30           **[078]** As used herein, the term "amorphous" refers to a solid material having no long range order in the position of its molecules. Amorphous solids are generally supercooled liquids in which the molecules are arranged in a random manner so that there is no well-defined arrangement, e.g., molecular packing, and no long range order. Amorphous solids are generally isotropic, i.e. exhibit similar properties in all directions and do not have definite melting points. For example, an amorphous material is a solid material having no sharp characteristic crystalline peak(s) in its X-ray power diffraction (XRPD) pattern (i.e., is not crystalline as determined by XRPD). Instead, one or several broad peaks (e.g., halos) appear in

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 its XRPD pattern. Broad peaks are characteristic of an amorphous solid. See, US 2004/0006237 for a comparison of XRPDs of an amorphous material and crystalline material.

[079] As used herein, the phrase "substantially amorphous Compound 1" is used interchangeably with the phrase "amorphous Compound 1 substantially free of crystalline Compound 1." In some embodiments, substantially amorphous Compound 1 has less than  
10 about 30% crystalline Compound 1, for example, less than about 30% of crystalline Compound 1, e.g., less than about 25% crystalline Compound 1, less than about 20% crystalline Compound 1, less than about 15% crystalline Compound 1, less than about 10% crystalline Compound 1, less than about 5% crystalline Compound 1, less than about 2% crystalline Compound 1. In some preferred embodiments, Compound 1 has less than about 15%  
15 crystalline compound 1. Some embodiments include a preparation of substantially amorphous Compound 1, for example having the degree of crystalline Compound 1 as described above.

[080] As used herein "crystalline solids" refers to compounds or compositions where the structural units are arranged in fixed geometric patterns or lattices, so that crystalline solids have rigid long range order. The structural units that constitute the crystal structure can be  
20 atoms, molecules, or ions. Crystalline solids show definite melting points.

[081] As used herein, a "dispersion" refers to a disperse system in which one substance, the dispersed phase, is distributed, in discrete units, throughout a second substance (the continuous phase or vehicle). The size of the dispersed phase can vary considerably (e.g. colloidal particles of nanometer dimension, to multiple microns in size). In general, the  
25 dispersed phases can be solids, liquids, or gases. In the case of a solid dispersion, the dispersed and continuous phases are both solids. In pharmaceutical applications, a solid dispersion can include a crystalline drug (dispersed phase) in an amorphous polymer (continuous phase), or alternatively, an amorphous drug (dispersed phase) in an amorphous polymer (continuous phase). In some embodiments an amorphous solid dispersion includes the polymer constituting  
30 the dispersed phase, and the drug constitute the continuous phase. In some embodiments, the dispersion includes amorphous Compound 1 or substantially amorphous Compound 1.

[082] The term "solid amorphous dispersion" generally refers to a solid dispersion of two or more components, usually a drug and polymer, but possibly containing other components such as surfactants or other pharmaceutical excipients, where Compound 1 is  
35 amorphous or substantially amorphous (e.g., substantially free of crystalline Compound 1), and

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 the physical stability and/or dissolution and/or solubility of the amorphous drug is enhanced by the other components.

[083] A solid dispersion as provided herein is a particularly favorable embodiment of this invention. Solid dispersions typically include a compound dispersed in an appropriate carrier medium, such as a solid state carrier. In one embodiment, a carrier according to this  
10 invention comprises a polymer, preferably, a water-soluble polymer or a partially water-soluble polymer. It would be understood that one or more than one water-soluble polymer could be used in a solid dispersion of this invention.

[084] An exemplary solid dispersion is a co-precipitate or a co-melt of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide with at least one  
15 polymer. A "Co-precipitate" is a product after dissolving a drug and a polymer in a solvent or solvent mixture followed by the removal of the solvent or solvent mixture. Sometimes the polymer can be suspended in the solvent or solvent mixture. The solvent or solvent mixture includes organic solvents and supercritical fluids. A "co-melt" is a product after heating a drug and a polymer to melt, optionally in the presence of a solvent or solvent mixture, followed by  
20 mixing, removal of at least a portion of the solvent if applicable, and cooling to room temperature at a selected rate. In some cases, the solid dispersions are prepared by adding a solution of a drug and a solid polymer followed by mixing and removal of the solvent. To remove the solvent, vacuum drying, spray drying, tray drying, lyophilization, and other drying procedures may be applied. Applying any of these methods using appropriate processing  
25 parameters, according to this invention, would provide N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide in an amorphous state in the final solid dispersion product.

#### [085] BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

30 [086] FIGURE 1 is an X-Ray powder diffraction pattern of Compound 1.

[087] FIGURE 2 is the <sup>1</sup>H NMR spectrum of Compound 1.

[088] FIGURE 3 is the DSC trace of Compound 1.

[089] FIGURE 4 is the X-Ray powder diffraction pattern of Form A.

[090] FIGURE 5 is the DSC trace of Form A.

35 [091] FIGURE 6 is the TGA trace of Form A.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5           **[092]** FIGURE 7 is the X-Ray powder diffraction pattern of Form B.  
          **[093]** FIGURE 8 is the DSC trace of Form B.  
          **[094]** FIGURE 9 is the TGA trace of Form B.  
          **[095]** FIGURE 10 is a conformational picture of Form B, based on single crystal X-Ray analysis.
- 10          **[096]** FIGURE 11 is the X-Ray powder diffraction pattern of the Amorphous Form.  
          **[097]** FIGURE 12 is the TGA trace of the Amorphous Form.  
          **[098]** FIGURE 13 is the DSC trace of the Amorphous Form.

15                                   **[099] DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

**[0100]** *Solid forms of Compound I*

**[0101]** *Form A*

- [0102]** Form A of Compound 1 is characterized by one or more peaks at from about 4.8 to about 5.2, for example, about 5.0, e.g., 4.99, and from about 15.4 to about 15.8, for example, about 15.6 e.g., 15.58 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation (2θ). Other peaks (2θ), which can be characteristic of Form A, include the following: from about 7.6 to about 8.0, for example, about 7.8, e.g., 7.75; from about 8.3 to about 8.7, for example, about 8.5, e.g., 8.46; from about 9.0 to about 9.4, for example, about 9.2, e.g., 9.21; from about 9.7 to about 10.1, for example, about 9.9, e.g., 9.92; from about 11.7 to about 12.1, for example, about 11.9, e.g., 11.93; from about 12.4 to about 12.8, for example, about 12.6, e.g., 12.64; from about 13.7 to about 14.1, for example, about 13.9, e.g., 13.88; from about 14.7 to about 15.1, for example, about 14.9, e.g., 14.91; from about 16.3 to about 16.7, for example, about 16.5, e.g., 16.46; from about 17.9 to about 18.3, for example, about 18.1, e.g., 18.09; from about 18.3 to about 18.7, for example, about 18.5, e.g., 18.52; from about 21.5 to about 21.9, for example, about 21.7, e.g., 20.65; from about 21.8 to about 22.2, for example, about 22.0, e.g., 21.95; from about 23.1 to about 23.7, for example, about 23.5, e.g., 23.49; from about 25.1 to about 25.5, for example, about 25.3, e.g., 25.26; from about 27.8 to about 28.2 for example, about 28.0, e.g., 28.02; from about 29.2 to about 29.6, for example, about 29.4, e.g., 29.35; and about from about 30.7 to about 31.1, for example, 30.9,

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 e.g., 30.85. For example, Form A can be characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 4**.

[0103] Pharmaceutical compositions including Form A and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier, such as a polymer or surfactant are also described. Form A can be formulated in a pharmaceutical composition, in some instances, with another therapeutic agent, for example another therapeutic agent for treating cystic fibrosis or a symptom thereof.

[0104] Processes for preparing Form A are exemplified herein.

[0105] Methods of treating a CFTR mediated disease, such as cystic fibrosis, in a patient include administering to said patient Form A or a pharmaceutical composition comprising Form A.

15 [0106] Form B

[0107] The solid state crystal Form B of Compound 1 is characterized by one or more peaks at from about 6.0 to about 6.4 for example, about 6.2, e.g., 6.17, from about 7.4 to about 7.8 for example, about 7.6, e.g., 7.61, from about 12.1 to about 12.5 for example, about 12.3, e.g., 12.33, and from about 17.8 to about 18.2 for example, about 18.0, e.g., 17.96 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation (2 $\theta$ ). Other peaks (2 $\theta$ ), which can be characteristic of Form B, include the following: from about 8.2 to about 8.6 for example, about 8.4, e.g., 8.40; from about 10.8 to about 11.2 for example, about 11.0, e.g., 11.02; from about 14.6 to about 15.0 for example, about 14.8, e.g., 14.83; from about 15.9 to about 16.3 for example, about 16.1, e.g., 16.14; from about 16.9 to about 17.3 for example, about 17.1, e.g., 17.11; from about 18.4 to about 18.8 for example, about 18.6, e.g., 18.55; from about 19.2 to about 19.6 for example, about 19.4, e.g., 19.43; from about 20.9 to about 21.3 for example, about 21.1, e.g., 21.05; from about 22.4 to about 22.8 for example, about 22.6, e.g., 22.56; from about 23.2 to about 23.6 for example, about 23.4, e.g., 23.37; from about 23.7 to about 24.1 for example, about 23.9, e.g., 23.94; from about 24.7 to about 25.1 for example, about 24.9, e.g., 24.86; from about 25.3 to about 25.7 for example, about 25.5, e.g., 25.50; from about 26.5 to about 26.9 for example, about 26.7, e.g., 26.72; from about 27.3 to about 27.7 for example, about 27.5, e.g., 27.51; from about 29.4 to about 29.8 for example, about 29.6, e.g., 29.60; from about 33.3 to about 33.7 for example, about 33.5, e.g., 33.48; and from about 36.6 to about 37.0 for example, about 36.8, e.g., 36.78. Form B can be further

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 characterized, for example, by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 7**.

[0108] Applicants have determined crystal structure dimensions of Form B by analysis of single crystal data. Form B is a monoclinic crystal system having a  $P2_1$  space grouping, and the following unit cell dimensions:  $a = 11.8011(7) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 5.9819(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta =$   
10  $105.110(4)^\circ$ ;  $c = 14.7974(8) \text{ \AA}$ ,  $\gamma = 90^\circ$ . Additional details about the structure and packing of Form B are provided in the Examples.

[0109] Pharmaceutical compositions including Form B and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier, such as a polymer or surfactant are also described. Form B can be formulated in a pharmaceutical composition, in some instances, with another therapeutic  
15 agent, for example another therapeutic agent for treating cystic fibrosis or a symptom thereof.

[0110] Processes for preparing Form B are exemplified herein.

[0111] Methods of treating a CFTR mediated disease, such as cystic fibrosis, in a patient include administering to said patient Form B or a pharmaceutical composition comprising Form B.

20 [0112] Amorphous Compound 1

[0113] Compound 1 can be present as an amorphous solid, for example amorphous Compound 1 as a substantially neat preparation, or amorphous compound 1 as a component as a dispersion such as a solid amorphous dispersion.

[0114] In some embodiments, an amorphous form of Compound 1 is substantially free  
25 of crystalline Compound 1 (e.g., Form A, Form B or any crystalline form of Compound 1), for example Compound 1 has less than about 30% of crystalline Compound 1, e.g., less than about 25% crystalline Compound 1, less than about 20% crystalline Compound 1, less than about 15% crystalline Compound 1, less than about 10% crystalline Compound 1, less than about 5% crystalline Compound 1, less than about 2% crystalline. Compound 1, preferably less than  
30 about 15% crystalline compound 1. Compound 1 can be characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 11**. For example, the substantially amorphous form of Compound 1 can be characterized as having an XRPD having no sharp characteristic crystalline peak(s) in its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern (i.e., is not crystalline as determined by XRPD). Instead, one or several broad  
35 peaks (e.g., halos) appear in its XRPD pattern.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0115] Polymers**

**[0116]** Solid dispersions including amorphous Compound 1 and a polymer (or solid state carrier) also are included herein. For example, Compound 1 is present as an amorphous compound as a component of a solid amorphous dispersion. The solid amorphous dispersion, generally includes Compound 1 and a polymer. Exemplary polymers include cellulosic  
10 polymers such as HPMC or HPMCAS and pyrrolidone containing polymers such as PVP/VA. In some embodiments, the solid amorphous dispersion includes one or more additional excipients, such as a surfactant.

**[0117]** In one embodiment, a polymer is able to dissolve in aqueous media. The solubility of the polymers may be pH-independent or pH-dependent. The latter include one or  
15 more enteric polymers. The term "enteric polymer" refers to a polymer that is preferentially soluble in the less acidic environment of the intestine relative to the more acid environment of the stomach, for example, a polymer that is insoluble in acidic aqueous media but soluble when the pH is above 5-6. An appropriate polymer should be chemically and biologically inert. In order to improve the physical stability of the solid dispersions, the glass transition temperature  
20 ( $T_g$ ) of the polymer should be as high as possible. For example, preferred polymers have a glass transition temperature at least equal to or greater than the glass transition temperature of the drug (e.g., Compound 1). Other preferred polymers have a glass transition temperature that is within about 10 to about 15 °C of the drug (e.g., Compound 1). Examples of suitable glass transition temperatures of the polymers include at least about 90 °C, at least about 95 °C, at  
25 least about 100 °C, at least about 105 °C, at least about 110 °C, at least about 115 °C, at least about 120 °C, at least about 125 °C, at least about 130 °C, at least about 135 °C, at least about 140 °C, at least about 145 °C, at least about 150 °C, at least about 155 °C, at least about 160 °C, at least about 165 °C, at least about 170 °C, or at least about 175 °C (as measured under dry conditions). Without wishing to be bound by theory, it is believed that the underlying  
30 mechanism is that a polymer with a higher  $T_g$  generally has lower molecular mobility at room temperature, which can be a crucial factor in stabilizing the physical stability of the amorphous solid dispersion.

**[0118]** Additionally, the hygroscopicity of the polymers should be as low, e.g., less than about 10%. For the purpose of comparison in this application, the hygroscopicity of a  
35 polymer or composition is characterized at about 60% relative humidity. In some preferred

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5       embodiments, the polymer has less than about 10% water absorption, for example less than  
about 9%, less than about 8%, less than about 7%, less than about 6%, less than about 5%, less  
than about 4%, less than about 3%, or less than about 2% water absorption. The  
hygroscopicity can also affect the physical stability of the solid dispersions. Generally,  
moisture adsorbed in the polymers can greatly reduce the  $T_g$  of the polymers as well as the  
10       resulting solid dispersions, which will further reduce the physical stability of the solid  
dispersions as described above.

      [0119] In one embodiment, the polymer is one or more water-soluble polymer(s) or  
partially water-soluble polymer(s). Water-soluble or partially water-soluble polymers include  
but are not limited to, cellulose derivatives (e.g., hydroxypropylmethylcellulose (HPMC),  
15       hydroxypropylcellulose (HPC)) or ethylcellulose; polyvinylpyrrolidones (PVP); polyethylene  
glycols (PEG); polyvinyl alcohols (PVA); acrylates, such as polymethacrylate (e.g., Eudragit®  
E); cyclodextrins (e.g.,  $\beta$ -cyclodextrin) and copolymers and derivatives thereof, including for  
example PVP-VA (polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate).

      [0120] In some preferred embodiments, the polymer is hydroxypropylmethylcellulose  
20       (HPMC), such as HPMC E50, HPMCE15, or HPMC60SH50).

      [0121] As discussed herein, the polymer can be a pH-dependent enteric polymer. Such  
pH-dependent enteric polymers include, but are not limited to, cellulose derivatives (e.g.,  
cellulose acetate phthalate (CAP)), hydroxypropyl methyl cellulose phthalates (HPMCP),  
hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), carboxymethylcellulose (CMC)  
25       or a salt thereof (e.g., a sodium salt such as (CMC-Na)); cellulose acetate trimellitate (CAT),  
hydroxypropylcellulose acetate phthalate (HPCAP), hydroxypropylmethyl-cellulose acetate  
phthalate (HPMCAP), and methylcellulose acetate phthalate (MCAP), or polymethacrylates  
(e.g., Eudragit® S). In some preferred embodiments, the polymer is hydroxypropyl methyl  
cellulose acetate succinate (HPMCAS).

30       [0122] In yet another embodiment, the polymer is a polyvinylpyrrolidone co-polymer,  
for example, avinylpyrrolidone/vinyl acetate co-polymer (PVP/VA).

      [0123] In embodiments where Compound 1 forms a solid dispersion with a polymer,  
for example with an HPMC, HPMCAS or PVP/VA polymer, the amount of polymer relative to  
the total weight of the solid dispersion ranges from about 0.1% to 99% by weight. Unless  
35       otherwise specified, percentages of drug, polymer and other excipients as described within a

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 dispersion are given in weight percentages. The amount of polymer is typically at least about 20%, and preferably at least about 30%, for example, at least about 35%, at least about 40%, at least about 45%, or about 50% (e.g., 49.5%). The amount is typically about 99% or less, and preferably about 80% or less, for example about 75% or less, about 70% or less, about 65% or less, about 60% or less, or about 55% or less. In one embodiment, the polymer is in an amount  
10 of up to about 50% of the total weight of the dispersion (and even more specifically, between about 40% and 50%, such as about 49%, about 49.5%, or about 50%). HPMC and HPMCAS are available in a variety of grades from ShinEtsu, for example, HPMCAS is available in a number of varieties, including AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Each of these grades vary with the percent substitution of acetate and succinate.

15 [0124] In some preferred embodiments, Compound 1 and polymer are present in roughly equal amounts, for example each of the polymer and the drug make up about half of the percentage weight of the dispersion. For example, the polymer is present in about 49.5% and the drug is present in about 50%.

20 [0125] In some preferred embodiments, the dispersion further includes other minor ingredients, such as a surfactant (e.g., SLS). In some preferred embodiments, the surfactant is present in less than about 10% of the dispersion, for example less than about 9%, less than about 8%, less than about 7%, less than about 6%, less than about 5%, less than about 4%, less than about 3%, less than about 2%, about 1%, or about 0.5%.

25 [0126] In embodiments including a polymer, the polymer should be present in an amount effective for stabilizing the solid dispersion. Stabilizing includes inhibiting or preventing, the crystallization of Compound 1. Such stabilizing would inhibit the conversion  
30 Compound 1 from amorphous to crystalline form. For example, the polymer would prevent at least a portion (e.g., about 5%, about 10%, about 15%, about 20%, about 25%, about 30%, about 35%, about 40%, about 45%, about 50%, about 55%, about 60%, about 65%, about 70%, about 75%, or greater) of Compound 1 from converting from an amorphous to a crystalline form. Stabilization can be measured, for example, by measuring the glass transition temperature of the solid dispersion, measuring the rate of relaxation of the amorphous material, or by measuring the solubility or bioavailability of Compound 1.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5           **[0127]** Suitable polymers for use in combination with Compound 1, for example to form a solid dispersion such as an amorphous solid dispersion, should have one or more of the following properties:
- [0128]** The glass transition temperature of the polymer should have a temperature of no less than about 10-15 °C lower than the glass transition temperature of Compound 1.
- 10          **[0128]** Preferably, the glass transition temperature of the polymer is greater than the glass transition temperature of Compound 1, and in general at least 50°C higher than the desired storage temperature of the drug product. For example, at least about 100 °C, at least about 105 °C, at least about 105 °C, at least about 110 °C, at least about 120 °C, at least about 130 °C, at least about 140 °C, at least about 150 °C, at least about 160 °C, at least about 160 °C, or greater.
- 15           **[0129]** The polymer should be relatively non-hygroscopic. For example, the polymer should, when stored under standard conditions, absorb less than about 10% water, for example, less than about 9%, less than about 8%, less than about 7%, less than about 6%, or less than about 5%, less than about 4%, or less than about 3% water. Preferably the polymer will, when stored under standard conditions, be substantially free of absorbed water.
- 20           **[0130]** The polymer should have similar or better solubility in solvents suitable for spray drying processes relative to that of Compound 1. In preferred embodiments, the polymer will dissolve in one or more of the same solvents or solvent systems as Compound 1. It is preferred that the polymer is soluble in at least one non-hydroxy containing solvent such as methylene chloride, acetone, or a combination thereof.
- 25           **[0131]** The polymer, when combined with Compound 1, for example in a solid dispersion or in a liquid suspension, should increase the solubility of Compound 1 in aqueous and physiologically relative media either relative to the solubility of Compound 1 in the absence of polymer or relative to the solubility of Compound 1 when combined with a reference polymer. For example, the polymer could increase the solubility of amorphous
- 30          Compound 1 by reducing the amount of amorphous Compound 1 that converts to crystalline Compound 1, either from a solid amorphous dispersion or from a liquid suspension.
- [0132]** The polymer should decrease the relaxation rate of the amorphous substance.
- [0133]** The polymer should increase the physical and/or chemical stability of Compound 1.
- 35           **[0134]** The polymer should improve the manufacturability of Compound 1.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5           **[0135]** The polymer should improve one or more of the handling, administration or storage properties of Compound **1**.
- [0136]** The polymer should not interact unfavorably with other pharmaceutical components, for example excipients.
- [0137]** The suitability of a candidate polymer (or other component) can be tested using  
10 the spray drying methods (or other methods) described herein to form an amorphous composition. The candidate composition can be compared in terms of stability, resistance to the formation of crystals, or other properties, and compared to a reference preparation, e.g., a preparation of neat amorphous Compound **1** or crystalline Compound **1**. E.g., a candidate composition could be tested to determine whether it inhibits the time to onset of solvent  
15 mediated crystallization, or the percent conversion at a given time under controlled conditions, by at least 50 %, 75 %, 100%, or 110% as well as the reference preparation, or a candidate composition could be tested to determine if it has improved bioavailability or solubility relative to crystalline Compound **1**.
- 20           **[0138]** Surfactants
- [0139]** A solid dispersion or other composition may include a surfactant. A surfactant or surfactant mixture would generally decrease the interfacial tension between the solid dispersion and an aqueous medium. An appropriate surfactant or surfactant mixture may also enhance aqueous solubility and bioavailability of Compound **1** from a solid dispersion. The  
25 surfactants for use in connection with the present invention include, but are not limited to, sorbitan fatty acid esters (e.g., Spans®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (e.g., Tweens®), sodium lauryl sulfate (SLS), sodium dodecylbenzene sulfonate (SDBS) dioctyl sodium sulfosuccinate (Docusate), dioxycholic acid sodium salt (DOSS), Sorbitan Monostearate, Sorbitan Tristearate, hexadecyltrimethyl ammonium bromide (HTAB), Sodium  
30 N-lauroylsarcosine, Sodium Oleate, Sodium Myristate, Sodium Stearate, Sodium Palmitate, Gelucire 44/14, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), Vitamin E d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), Lecithin, MW 677-692, Glutamic acid monosodium monohydrate, Labrasol, PEG 8 caprylic/capric glycerides, Transcutol, diethylene glycol monoethyl ether, Solutol HS-15, polyethylene glycol/hydroxystearate, Taurocholic  
35 Acid, Pluronic F68, Pluronic F108, and Pluronic F127 (or any other polyoxyethylene-

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 polyoxypropylene co-polymers (Pluronic®) or saturated polyglycolized glycerides (Gelucirs®). Specific example of such surfactants that may be used in connection with this invention include, but are not limited to, Span 65, Span 25, Tween 20, Capryol 90, Pluronic F108, sodium lauryl sulfate (SLS), Vitamin E TPGS, pluronics and copolymers. SLS is generally preferred.

10 [0140] The amount of the surfactant (e.g., SLS) relative to the total weight of the solid dispersion may be between 0.1-15%. Preferably, it is from about 0.5% to about 10%, more preferably from about 0.5 to about 5%, e.g., about 1%, about 2%, about 3%, about 4%, or about 5%.

15 [0141] In certain embodiments, the amount of the surfactant relative to the total weight of the solid dispersion is at least about 0.1, preferably about 0.5%. In these embodiments, the surfactant would be present in an amount of no more than about 15%, and preferably no more than about 12%, about 11%, about 10%, about 9%, about 8%, about 7%, about 6%, about 5%, about 4%, about 3%, about 2% or about 1%. An embodiment wherein the surfactant is in an amount of about 0.5% by weight is preferred.

20 [0142] Candidate surfactants (or other components) can be tested for suitability for use in the invention in a manner similar to that described for testing polymers.

[0143] *Methods of making solid forms of Compound 1*

25 [0144] The solid form of Compound 1 can vary depending on the method used to prepare Compound 1. For example, Compound 1 can be prepared using a method to provide crystalline Compound 1, such as Form A or Form B, or Compound 1 can be prepared using a method to provide amorphous Compound 1, for example as a neat preparation or where Compound 1 is a component in a dispersion such as a solid amorphous dispersion (e.g., a dispersion of Compound 1 and a polymer such as a cellulosic polymer e.g., HPMC or HPMCAS or a pyrrolidone polymer such as PVP/VA).

30 [0145] Form A

[0146] Form A of Compound 1 can be prepared, for example, by heating Compound 1 to at or above its melting point, for example to about 250 °C and then cooling the compound, thereby providing Compound 1 having a solid state of Form A. Form A can be characterized by one or more characteristic peaks as determined using XRPD. For example, Compound 1 as

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 Form A can be identified by the presence of one or peaks at  $2\theta$ , including one or more of the following peaks at or about: about 5.0 e.g. 4.99; about 7.8, e.g., 7.75; about 8.5, e.g., 8.46; about 9.2, e.g., 9.21; about 9.9, e.g., 9.92; about 11.9, e.g., 11.93; about 12.6, e.g., 12.64; about 13.9, e.g., 13.88; about 14.9, e.g., 14.91; about 15.6, e.g., 15.58; about 16.5, e.g., 16.46; about 18.1, e.g., 18.09; about 18.5, e.g., 18.52; about 21.7, e.g., 20.65; about 22.0, e.g., 21.95; about  
10 23.5, e.g., 23.49; about 25.3, e.g., 25.26; about 28.0, e.g., 28.02; about 29.4, e.g., 29.35; and about 30.9, e.g., 30.85.

[0147] Form B

[0148] Form B of Compound 1 can be prepared, for example, by subjecting a slurry of compound 1 in a solvent to heating and cooling cycles.

15 [0149] In some preferred embodiments, the solvent is a solvent where Compound 1 has limited solubility at room temperature, for example, acetone.

[0150] The slurry is subject to a plurality of heat/cool cycles, where the slurry is generally warmed to a temperature above room temperature but below the boiling point of the solvent, for example about 40 °C to about 60 °C, e.g., about 50 °C. The slurry is generally  
20 subjected to at least 2 heat/cool cycles, for example, 2, 3, 4, 5, or 6, preferably 5 cycles. Each cycle was timed to last at least about 8 hours (e.g., 4 hours of heating followed by 4 hours at room temperature, 6 hours of heating followed by 6 hours at room temperature, 8 hours of heating followed by 8 hours at room temperature, preferably 12 hours of heating followed by 12 hours at room temperature).

25 [0151] In an alternative embodiment crude Compound 1 can be refluxed in as a slurry in acetonitrile (e.g., 27 volumes of acetonitrile) for 24 hours. The mixture is then cooled, e.g., to about room temperature, e.g., about 20 °C. Form B is then isolated, for example, by filtration as a white to off-white. The resulting wet cake is rinsed with acetonitrile (e.g., 5 volumes) and dried under vacuum at 50 °C until a constant weight is attained.

30 [0152] Form B can be characterized by one or more characteristic peaks as determined using XRPD. For example, Compound 1 as Form B can be identified by the presence of one or peaks at  $2\theta$ , including one or more of the following peaks at or about: about 6.2, e.g., 6.17; about 7.6, e.g., 7.61; about 8.4, e.g., 8.40; about 11.0, e.g., 11.02; about 12.3, e.g., 12.33; about 14.8, e.g., 14.83; about 16.1, e.g., 16.14; about 17.1, e.g., 17.11; about 18.0, e.g., 17.96; about  
35 18.6, e.g., 18.55; about 19.4, e.g., 19.43; about 21.1, e.g., 21.05; about 22.6, e.g., 22.56; about

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 23.4, e.g., 23.37; about 23.9, e.g., 23.94; about 24.9, e.g., 24.86; about 25.5, e.g., 25.50; about 26.7, e.g., 26.72; about 27.5, e.g., 27.51; about 29.6, e.g., 29.60; about 33.5, e.g., 33.48; and about 36.8, e.g., 36.78.

[0153] Amorphous Compound 1

10 [0154] Amorphous compound 1 can be made using a variety of techniques, including, for example spray drying a solution of Compound 1 to provide amorphous Compound 1, e.g., as a neat solid or as a component of a solid dispersion, said method utilizing spray-drying means to effect said conversion. For example, Amorphous Compound 1 can be made by converting a form of Compound 1, e.g., a crystalline form of Compound 1, such as Form A or  
15 Form B, into a substantially amorphous form of Compound 1 by dissolving Compound 1 into a solution and spray drying the solution of Compound 1, thereby converting a form of Compound 1, such as crystalline Compound 1, into amorphous Compound 1. An exemplary process for making amorphous Compound 1 by converting Form B into a substantially  
20 amorphous form of Compound 1 is recited in the examples.

[0155] Any method for obtaining amorphous forms of Compound 1, including neat amorphous Compound 1 and solid amorphous dispersions of Compound 1, can be used including, for example, those described in US 2003/0186952 (see the documents cited therein at paragraph 1092) and US 2003/0185891). In general, methods that could be used include those that involve rapid removal of solvent from a mixture or cooling a molten sample. Such  
25 methods include, but are not limited to, rotational evaporation, freeze-drying (i.e., lyophilization), vacuum drying, melt congealing, and melt extrusion. However, a preferred embodiment includes amorphous Compound 1, such as a neat preparation or a solid dispersion obtained by spray-drying. Accordingly, in some embodiments, the amorphous product obtained by spray-drying is further dried, for example, to remove residual solvent.

30 [0156] Preparations disclosed herein, e.g., a pharmaceutical composition, can be obtained by spray-drying a mixture comprising Compound 1, a suitable polymer, and an appropriate solvent. Spray drying is a method that involves atomization of a liquid mixture containing, e.g., a solid and a solvent, and removal of the solvent. Atomization can be done, for example, through a nozzle or on a rotating disk.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0157]** Spray drying is a process that converts a liquid feed to a dried particulate form. Optionally, a secondary drying process such as fluidized bed drying or vacuum drying, may be used to reduce residual solvents to pharmaceutically acceptable levels. Typically, spray-drying involves contacting a highly dispersed liquid suspension or solution, and a sufficient volume of hot air to produce evaporation and drying of the liquid droplets. The preparation to be spray  
10           dried can be any solution, coarse suspension, slurry, colloidal dispersion, or paste that may be atomized using the selected spray-drying apparatus. In a standard procedure, the preparation is sprayed into a current of warm filtered air that evaporates the solvent and conveys the dried product to a collector (e.g., a cyclone). The spent air is then exhausted with the solvent, or alternatively the spent air is sent to a condenser to capture and potentially recycle the solvent.  
15           Commercially available types of apparatus may be used to conduct the spray-drying. For example, commercial spray dryers are manufactured by Buchi Ltd. and Niro (e.g., the PSD line of spray driers manufactured by Niro) (see, US 2004/0105820; US 2003/0144257).

**[0158]** Spray-drying typically employs solids loads of material from about 3% to about 30% by weight, (i.e., drug plus and excipients), for example about 4% to about 20% by weight,  
20           preferably at least about 10%. In general, the upper limit of solids loads is governed by the viscosity of (e.g., the ability to pump) the resulting solution and the solubility of the components in the solution. Generally, the viscosity of the solution can determine the size of the particle in the resulting powder product.

**[0159]** Techniques and methods for spray-drying may be found in Perry's Chemical  
25           Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); and Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). In general, the spray-drying is conducted with an inlet temperature of from about 60 °C to about 200 °C, for example, from about 95 °C to about 185 °C, from about 110 °C to about 182 °C, from about 96 °C to about 108 °C, e.g., about 175 °C. The spray-drying is  
30           generally conducted with an outlet temperature of from about 30 °C to about 80 °C, for example from about 31 °C to about 72 °C, about 37 °C to about 41 °C e.g., about 60 °C. The atomization flow rate is generally from about 4 kg/h to about 12 kg/h, for example, from about 4.3 kg/h to about 10.5 kg/h, e.g., about 6 kg/h or about 10.5 kg/h. The feed flow rate is generally from about 3 kg/h to about 10 kg/h, for example, from about 3.5 kg/h to about 9.0

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 kg/h, e.g., about 8 kg/h or about 7.1 kg/h. The atomization ratio is generally from about 0.3 to 1.7, e.g., from about 0.5 to 1.5, e.g., about 0.8 or about 1.5.

[0160] Removal of the solvent may require a subsequent drying step, such as tray drying, fluid bed drying (e.g., from about room temperature to about 100 °C), vacuum drying, microwave drying, rotary drum drying or biconical vacuum drying (e.g., from about room  
10 temperature to about 200 °C).

[0161] In one embodiment, the solid dispersion is fluid-bed dried.

[0162] In preferred processes, the solvent includes a volatile solvent, for example a solvent having a boiling point of less than about 100 °C. In some embodiments, the solvent includes a mixture of solvents, for example a mixture of volatile solvents or a mixture of  
15 volatile and non-volatile solvents. Where mixtures of solvents are used, the mixture can include one or more non-volatile solvents, for example, where the non-volatile solvent is present in the mixture at less than about 15%, e.g., less than about 12%, less than about 10%, less than about 8%, less than about 5%, less than about 3%, or less than about 2%.

[0163] Preferred solvents are those solvents where Compound 1 has a solubility of at least about 10 mg/ml (e.g., at least about 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml,  
20 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, or greater). More preferred solvents include those where Compound 1 has a solubility of at least about 50 mg/ml.

[0164] Exemplary solvents that could be tested include acetone, cyclohexane, dichloromethane, N,N-Dimethylacetamide (DMA), N,N-Dimethylformamide (DMF), 1,3  
25 Dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), dimethyl sulfoxide (DMSO), dioxane, ethyl acetate, ethyl ether, glacial acetic acid (HAc), methyl ethyl ketone (MEK), N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran (THF) and pentane. Exemplary co-solvents include acetone/DMSO, acetone/DMF, acetone/water, MEK/water, THF/water, dioxane/water. In a two solvent system, the solvents can be present in of from about 0.1% to about 99.9%. In  
30 some preferred embodiments, water is a co-solvent with acetone where water is present from about 0.1% to about 15%, for example about 9% to about 11%, e.g., about 10%. In some preferred embodiments, water is a co-solvent with MEK where water is present from about 0.1% to about 15%, for example about 9% to about 11%, e.g., about 10%. In some  
35 embodiments the solvent solution include three solvents. For example, acetone and water can be mixed with a third solvent such as DMA, DMF, DMI, DMSO, or HAc. In instances where

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 amorphous Compound 1 is a component of a solid amorphous dispersion, preferred solvents dissolve both Compound 1 and the polymer. Suitable solvents include those described above, for example, MEK, acetone, water, and mixtures thereof.

10 [0165] The particle size and the temperature drying range may be modified to prepare an optimal solid dispersion. As would be appreciated by skilled practitioners, a small particle size would lead to improved solvent removal. Applicants have found however, that smaller particles can lead to fluffy particles that, under some circumstances do not provide optimal solid dispersions for downstream processing such as tableting. At higher temperatures, crystallization or chemical degradation of Compound 1 may occur. At lower temperatures, a sufficient amount of the solvent may not be removed. The methods herein provide an optimal  
15 particle size and an optimal drying temperature.

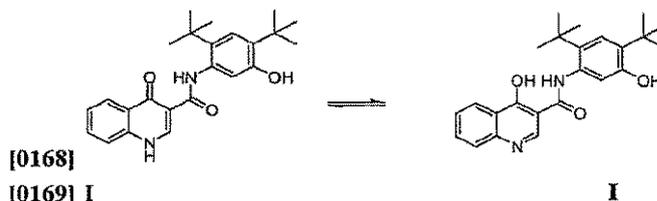
[0166] In general, particle size is such that D10 ( $\mu\text{m}$ ) is less than about 5, e.g., less than about 4.5, less than about 4.0, or less than about 3.5, D50 ( $\mu\text{m}$ ) is generally less than about 17, e.g., less than about 16, less than about 15, less than about 14, less than about 13, and D90 ( $\mu\text{m}$ ) is generally less than about 175, e.g., less than about 170, less than about 170, less than  
20 about 150, less than about 125, less than about 100, less than about 90, less than about 80, less than about 70, less than about 60, or less than about less than about 50. In general bulk density of the spray dried particles is from about 0.08 g/cc to about 0.20 g/cc, e.g., from about 0.10 to about 0.15 g/cc, e.g., about 0.11 g/cc or about 0.14 g/cc. Tap density of the spray dried particles generally ranges from about 0.08 g/cc to about 0.20 g/cc, e.g., from about 0.10 to  
25 about 0.15 g/cc, e.g., about 0.11 g/cc or about 0.14 g/cc, for 10 taps; 0.10 g/cc to about 0.25 g/cc, e.g., from about 0.11 to about 0.21 g/cc, e.g., about 0.15 g/cc, about 0.19 g/cc, or about 0.21 g/cc for 500 taps; 0.15 g/cc to about 0.27 g/cc, e.g., from about 0.18 to about 0.24 g/cc, e.g., about 0.18 g/cc, about 0.19 g/cc, about 0.20 g/cc, or about 0.24 g/cc for 1250 taps; and  
30 0.15 g/cc to about 0.27 g/cc, e.g., from about 0.18 to about 0.24 g/cc, e.g., about 0.18 g/cc, about 0.21 g/cc, about 0.23 g/cc, or about 0.24 g/cc for 2500 taps.

[0167] Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all isomeric (e.g., enantiomeric, diastereomeric, and geometric (or conformational)) forms of the structure; for example, the R and S configurations for each asymmetric center, (Z) and (E) double bond isomers, and (Z) and (E) conformational isomers. Therefore, single  
35 stereochemical isomers as well as enantiomeric, diastereomeric, and geometric (or

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 conformational) mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. All tautomeric forms of the Compound **1** are included herein. E.g., Compound **1** may exist as tautomers, both of which are included herein:



10 [0170] Additionally, unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds that differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds of formula (I), wherein one or more hydrogen atoms are replaced deuterium or tritium, or one or more carbon atoms are replaced by a <sup>13</sup>C- or <sup>14</sup>C-enriched carbon are within the scope of this invention. Such compounds are useful, for example, as analytical tools, probes in biological assays, or compounds with improved

15 therapeutic profile.

[0171] *Uses, Formulation and Administration*

[0172] *Pharmaceutically acceptable compositions*

20 [0173] In another aspect of the present invention, pharmaceutically acceptable compositions are provided, wherein these compositions comprise any of the compounds as described herein, and optionally comprise a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle. In certain embodiments, these compositions optionally further comprise one or more additional therapeutic agents.

25 [0174] It will also be appreciated that certain of the compounds of present invention can exist in free form for treatment, or where appropriate, as a pharmaceutically acceptable derivative or a prodrug thereof. According to the present invention, a pharmaceutically acceptable derivative or a prodrug includes, but is not limited to, pharmaceutically acceptable salts, esters, salts of such esters, or any other adduct or derivative which upon administration to a patient in need thereof is capable of providing, directly or indirectly, a compound as

30 otherwise described herein, or a metabolite or residue thereof.

[0175] As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. A "pharmaceutically acceptable salt" means any non-toxic salt or salt of an ester of a compound of this invention that, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof.

10 [0176] Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M. Berge, *et al.* describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporated herein by reference. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from suitable inorganic and organic acids and bases. Examples of pharmaceutically acceptable, nontoxic acid addition salts are salts of

15 an amino group formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid and perchloric acid or with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid or by using other methods used in the art such as ion exchange. Other pharmaceutically acceptable salts include adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulfonate, benzoate, bisulfate, borate,

20 butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptonate, glycerophosphate, gluconate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, lactobionate, lactate, laurate, lauryl sulfate, malate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, pectinate,

25 persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, stearate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluenesulfonate, undecanoate, valerate salts, and the like. Salts derived from appropriate bases include alkali metal, alkaline earth metal, ammonium and  $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$  salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible

30 products may be obtained by such quaternization. Representative alkali or alkaline earth metal salts include sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like. Further pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations formed using counterions such as halide, hydroxide, carboxylate, sulfate, phosphate, nitrate, loweralkyl sulfonate and aryl sulfonate.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           [0177] As described above, the pharmaceutically acceptable compositions of the present invention additionally comprise a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle, which, as used herein, includes any and all solvents, diluents, or other liquid vehicle, dispersion or suspension aids, surface active agents, isotonic agents, thickening or emulsifying agents, preservatives, solid binders, lubricants and the like, as suited to the particular dosage form desired. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) discloses various carriers used in formulating pharmaceutically acceptable compositions and known techniques for the preparation thereof. Except insofar as any conventional carrier medium is incompatible with the compounds of the invention, such as by producing any undesirable biological effect or otherwise interacting in a deleterious manner with any other component(s) of the pharmaceutically acceptable composition, its use is contemplated to be within the scope of this invention. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, or potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, wool fat, sugars such as lactose, glucose and sucrose; starches such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients such as cocoa butter and suppository waxes; oils such as peanut oil, cottonseed oil; safflower oil; sesame oil; olive oil; corn oil and soybean oil; glycols; such a propylene glycol or polyethylene glycol; esters such as ethyl oleate and ethyl laurate; agar; buffering agents such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol, and phosphate buffer solutions, as well as other non-toxic compatible lubricants such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the composition, according to the judgment of the formulator.

35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0178]** *Uses of Compounds and Pharmaceutically Acceptable Compositions*

**[0179]** In yet another aspect, the present invention provides a method of treating a condition, disease, or disorder implicated by CFTR. In certain embodiments, the present invention provides a method of treating a condition, disease, or disorder implicated by a deficiency of CFTR activity, the method comprising administering a composition comprising a solid state form of Compound 1 described herein (e.g., Form A, Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) to a subject, preferably a mammal, in need thereof.

**[0180]** A "CFTR-mediated disease" as used herein is a disease selected from cystic fibrosis, Hereditary emphysema, Hereditary hemochromatosis, Coagulation-Fibrinolysis deficiencies, such as Protein C deficiency, Type 1 hereditary angioedema, Lipid processing deficiencies, such as Familial hypercholesterolemia, Type 1 chylomicronemia, Abetalipoproteinemia, Lysosomal storage diseases, such as I-cell disease/Pseudo-Hurler, Mucopolysaccharidoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II, Polyendocrinopathy/Hyperinsulemia, Diabetes mellitus, Laron dwarfism, Myeloperoxidase deficiency, Primary hypoparathyroidism, Melanoma, Glycanosis CDG type 1, Hereditary emphysema, Congenital hyperthyroidism, Osteogenesis imperfecta, Hereditary hypofibrinogenemia, ACT deficiency, Diabetes insipidus (DI), Neurophyseal DI, Neprogenic DI, Charcot-Marie Tooth syndrome, Perlizaeus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Progressive supranuclear palsy, Pick's disease, several polyglutamine neurological disorders as such as Huntington, Spinocerebellar ataxia type I, Spinal and bulbar muscular atrophy, Dentatorubal pallidolusian, and Myotonic dystrophy, as well as Spongiform encephalopathies, such as Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease, Fabry disease, Straussler-Scheinker syndrome, COPD, dry-eye disease, and Sjogren's disease.

**[0181]** In certain embodiments, the present invention provides a method of treating cystic fibrosis, hereditary emphysema, hereditary hemochromatosis, coagulation-fibrinolysis deficiencies, such as protein C deficiency, Type 1 hereditary angioedema, lipid processing deficiencies, such as familial hypercholesterolemia, Type 1 chylomicronemia, abetalipoproteinemia, lysosomal storage diseases, such as I-cell disease/pseudo-Hurler, mucopolysaccharidoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II,

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 polyendocrinopathy/hyperinsulemia, Diabetes mellitus, Laron dwarfism, myeloperoxidase  
deficiency, primary hypoparathyroidism, melanoma, glycanosis CDG type 1, congenital  
hyperthyroidism, osteogenesis imperfecta, hereditary hypofibrinogenemia, ACT deficiency,  
Diabetes insipidus (DI), neurophyseal DI, neprogenic DI, Charcot-Marie Tooth syndrome,  
10 Perlizaeus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease,  
Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear palsy, Pick's  
disease, several polyglutamine neurological disorders asuch as Huntington, spinocerebellar  
ataxia type I, spinal and bulbar muscular atrophy, dentatorubal pallidoluyisian, and myotonic  
dystrophy, as well as spongiform encephalopathies, such as hereditary Creutzfeldt-Jakob  
15 disease (due to prion protein processing defect), Fabry disease, Straussler-Scheinker syndrome,  
COPD, dry-eye disease, or Sjogren's disease, comprising the step of administering to said  
mammal an effective amount of a composition comprising a solid state form of Compound **1**  
described herein (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound **1**, e.g., neat or as a  
component in a dispersion).

20 **[0182]** According to an alternative preferred embodiment, the present invention  
provides a method of treating cystic fibrosis comprising the step of administering to said  
mammal a composition comprising a solid state form of Compound **1** described herein (e.g.,  
Form A, or Form B, or amorphous Compound **1**, e.g., neat or as a component in a dispersion).

25 **[0183]** According to the invention an "effective amount" of a solid state form of  
Compound **1** (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound **1**, e.g., neat or as a  
component in a dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof is that  
amount effective for treating or lessening the severity of any of the diseases recited above.

30 **[0184]** A solid state form of Compound **1** (e.g., Form A, or Form B, or amorphous  
Compound **1**, e.g., neat or as a component in a dispersion) or a pharmaceutically acceptable  
composition thereof may be administered using any amount and any route of administration  
effective for treating or lessening the severity of one or more of the diseases recited above.

35 **[0185]** In certain embodiments, a solid state form of Compound **1** described herein  
(e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound **1**, e.g., neat or as a component in a  
dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof is useful for treating or  
lessening the severity of cystic fibrosis in patients who exhibit residual CFTR activity in the  
apical membrane of respiratory and non-respiratory epithelia. The presence of residual CFTR

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 activity at the epithelial surface can be readily detected using methods known in the art, e.g.,  
standard electrophysiological, biochemical, or histochemical techniques. Such methods  
identify CFTR activity using *in vivo* or *ex vivo* electrophysiological techniques, measurement  
of sweat or salivary Cl<sup>-</sup> concentrations, or *ex vivo* biochemical or histochemical techniques to  
10 monitor cell surface density. Using such methods, residual CFTR activity can be readily  
detected in patients heterozygous or homozygous for a variety of different mutations, including  
patients homozygous or heterozygous for the most common mutation,  $\Delta F508$ .

[0186] In one embodiment, a solid state form of Compound 1 described herein (e.g.,  
Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) or  
a pharmaceutically acceptable composition thereof is useful for treating or lessening the  
15 severity of cystic fibrosis in patients within certain genotypes exhibiting residual CFTR  
activity, e.g., class III mutations (impaired regulation or gating), class IV mutations (altered  
conductance), or class V mutations (reduced synthesis) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin,  
*Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and  
Opportunities of Therapy*; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 – 529, 2000). Other  
20 patient genotypes that exhibit residual CFTR activity include patients homozygous for one of  
these classes or heterozygous with any other class of mutations, including class I mutations,  
class II mutations, or a mutation that lacks classification.

[0187] In one embodiment, a solid state form of Compound 1 described herein (e.g.,  
Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) or  
25 a pharmaceutically acceptable composition thereof is useful for treating or lessening the  
severity of cystic fibrosis in patients within certain clinical phenotypes, e.g., a moderate to mild  
clinical phenotype that typically correlates with the amount of residual CFTR activity in the  
apical membrane of epithelia. Such phenotypes include patients exhibiting pancreatic  
insufficiency or patients diagnosed with idiopathic pancreatitis and congenital bilateral absence  
30 of the vas deferens, or mild lung disease.

[0188] The exact amount required will vary from subject to subject, depending on the  
species, age, and general condition of the subject, the severity of the infection, the particular  
agent, its mode of administration, and the like. The compounds of the invention are preferably  
formulated in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. The  
35 expression "dosage unit form" as used herein refers to a physically discrete unit of agent

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 appropriate for the patient to be treated. It will be understood, however, that the total daily  
usage of the compounds and compositions of the present invention will be decided by the  
attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific effective dose  
level for any particular patient or organism will depend upon a variety of factors including the  
10 disorder being treated and the severity of the disorder; the activity of the specific compound  
employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and  
diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of  
the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or  
coincidental with the specific compound employed, and like factors well known in the medical  
arts. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, and most  
15 preferably a human.

[0189] The pharmaceutically acceptable compositions of this invention can be  
administered to humans and other animals orally, rectally, parenterally, intracisternally,  
intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments, or drops), buccally, as an  
oral or nasal spray, or the like, depending on the severity of the infection being treated. In  
20 certain embodiments, the compounds of the invention may be administered orally or  
parenterally at dosage levels of about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg and preferably from about  
1 mg/kg to about 25 mg/kg, of subject body weight per day, one or more times a day, to obtain  
the desired therapeutic effect.

[0190] Liquid dosage forms for oral administration include, but are not limited to,  
25 pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and  
elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents  
commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and  
emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl  
alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (in  
30 particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol,  
tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures  
thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as  
wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming  
agents.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0191]** Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may  
10 be employed are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables.

15           **[0192]** The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium prior to use.

20           **[0193]** In order to prolong the effect of a compound of the present invention, it is often desirable to slow the absorption of the compound from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the compound then depends upon its rate of dissolution that, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered compound form is  
25 accomplished by dissolving or suspending the compound in an oil vehicle. Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the compound in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of compound to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of compound release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and  
30 poly(anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the compound in liposomes or microemulsions that are compatible with body tissues.

**[0194]** Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 solid at ambient temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

[0195] Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, 10 and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption 15 accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

20 [0196] Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally 25 contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as 30 high molecular weight polyethylene glycols and the like.

[0197] The active compounds can also be in microencapsulated form with one or more excipients as noted above. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings, release controlling coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. In such solid 35 dosage forms the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice,  
additional substances other than inert diluents, e.g., tableting lubricants and other tableting aids  
such a magnesium stearate and microcrystalline cellulose. In the case of capsules, tablets and  
pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. They may optionally contain  
opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s)  
10 only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner.  
Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and  
waxes.

[0198] Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this  
invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants  
15 or patches. The active component is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically  
acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic  
formulation, eardrops, and eye drops are also contemplated as being within the scope of this  
invention. Additionally, the present invention contemplates the use of transdermal patches,  
which have the added advantage of providing controlled delivery of a compound to the body.  
20 Such dosage forms are prepared by dissolving or dispensing the compound in the proper  
medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across  
the skin. The rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane or by  
dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

[0199] It will also be appreciated that the solid state form of Compound 1 described  
25 herein (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a  
dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof can be employed in  
combination therapies, that is, Form A or Form B or a pharmaceutically acceptable  
composition thereof can be administered concurrently with, prior to, or subsequent to, one or  
more other desired therapeutics or medical procedures. The particular combination of therapies  
30 (therapeutics or procedures) to employ in a combination regimen will take into account  
compatibility of the desired therapeutics and/or procedures and the desired therapeutic effect to  
be achieved. It will also be appreciated that the therapies employed may achieve a desired  
effect for the same disorder (for example, an inventive compound may be administered  
concurrently with another agent used to treat the same disorder), or they may achieve different  
35 effects (e.g., control of any adverse effects). As used herein, additional therapeutic agents that

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 are normally administered to treat or prevent a particular disease, or condition, are known as "appropriate for the disease, or condition, being treated".

[0200] In one embodiment, the additional agent is selected from a mucolytic agent, bronchodilator, an anti-biotic, an anti-infective agent, an anti-inflammatory agent, a CFTR modulator other than a compound of the present invention, or a nutritional agent.

10 [0201] The amount of additional therapeutic agent present in the compositions of this invention will be no more than the amount that would normally be administered in a composition comprising that therapeutic agent as the only active agent. Preferably the amount of additional therapeutic agent in the presently disclosed compositions will range from about 50% to 100% of the amount normally present in a composition comprising that agent as the  
15 only therapeutically active agent.

[0202] A solid state form of Compound 1 described herein (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof may also be incorporated into compositions for coating an implantable medical device, such as prostheses, artificial valves, vascular grafts, stents and  
20 catheters. Accordingly, the present invention, in another aspect, includes a composition for coating an implantable device comprising a solid state form of Compound 1 described herein (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof, and in classes and subclasses herein, and a carrier suitable for coating said implantable device. In still another aspect, the  
25 present invention includes an implantable device coated with a composition comprising a solid state form of Compound 1 described herein (e.g., Form A, or Form B, or amorphous Compound 1, e.g., neat or as a component in a dispersion) or a pharmaceutically acceptable composition thereof, and a carrier suitable for coating said implantable device. Suitable coatings and the general preparation of coated implantable devices are described in US Patents  
30 6,099,562; 5,886,026; and 5,304,121. The coatings are typically biocompatible polymeric materials such as a hydrogel polymer, polymethyldisiloxane, polycaprolactone, polyethylene glycol, polylactic acid, ethylene vinyl acetate, and mixtures thereof. The coatings may optionally be further covered by a suitable topcoat of fluorosilicone, polysaccharides, polyethylene glycol, phospholipids or combinations thereof to impart controlled release  
35 characteristics in the composition.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0203]** In order that the invention described herein may be more fully understood, the following examples are set forth. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting this invention in any manner.

**[0204] EXAMPLES**

10           **[0205] Methods & Materials**

**[0206] Differential Scanning Calorimetry (DSC)**

**[0207]** The Differential scanning calorimetry (DSC) data of Form A, Form B, and amorphous Compound 1 were collected using a DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE). Temperature was calibrated with indium and heat capacity was calibrated with sapphire. Samples of 3-6 mg were weighed into aluminum pans that were crimped using lids with 1 pin hole. The samples were scanned from 25°C to 350°C at a heating rate of 10°C/min and with a nitrogen gas purge of 50 ml/min. Data were collected by Thermal Advantage Q Series™ version 2.2.0.248 software and analyzed by Universal Analysis software version 4.1D (TA Instruments, New Castle, DE). The reported numbers represent single analyses.

**[0208] Thermogravimetric analysis (TGA)**

**[0209]** Thermal gravimetric analysis (TGA) was performed with a TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, New Castle, DE) was used for TGA measurement. Temperature was equilibrated by Curie point with nickel. Samples of 10-20 mg were scanned from 25°C to 350°C at a heating rate of 10°C/min. A nitrogen gas balance purge of 10 ml/min and a sample purge of 90 ml/min were used. Data were collected by Thermal Advantage Q Series™ software version 2.2.0.248 and analyzed by Universal Analysis software version 4.1D (TA Instruments, New Castle, DE). The reported numbers represent single analyses.

**[0210] XRPD (X-ray Powder Diffraction)**

30           **[0211]** The X-Ray diffraction (XRD) data of Form A, Form B, and amorphous Compound 1 were collected on a Bruker D8 DISCOVER with GADDS powder diffractometer with HI-STAR 2-dimensional detector and a flat graphite monochromator. Cu sealed tube with K $\alpha$  radiation was used at 40 kV, 35mA. The samples were placed on zero-background silicon wafers at 25°C. For each sample, two data frames were collected at 120 seconds each at 2

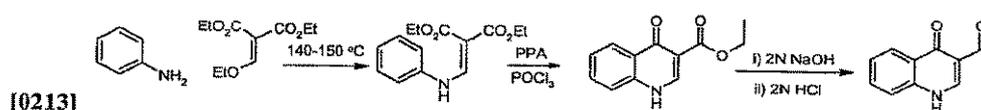
WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 different 2 $\theta$  angles: 8° and 26°. The frames data were integrated with GADDS software and merged with DIFFRACT<sup>plus</sup>EVA software.

**[0212] Synthesis of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide (Compound 1):**

10



**[0214] 2-Phenylaminomethylene-malonic acid diethyl ester**

15

**[0215]** A mixture of aniline (25.6 g, 0.275 mol) and diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate (62.4 g, 0.288 mol) was heated at 140-150 °C for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and dried under reduced pressure to afford 2-phenylaminomethylene-malonic acid diethyl ester as a solid, which was used in the next step without further purification. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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).

20

**[0216] 4-Hydroxyquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester**

25

**[0217]** A 1 L three-necked flask fitted with a mechanical stirrer was charged with 2-phenylaminomethylene-malonic acid diethyl ester (26.3 g, 0.100 mol), polyphosphoric acid (270 g) and phosphoryl chloride (750 g). The mixture was heated to 70 °C and stirred for 4 h. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The residue was treated with aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, filtered, washed with water and dried. 4-Hydroxyquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester was obtained as a pale brown solid (15.2 g, 70%). The crude product was used in next step without further purification.

30

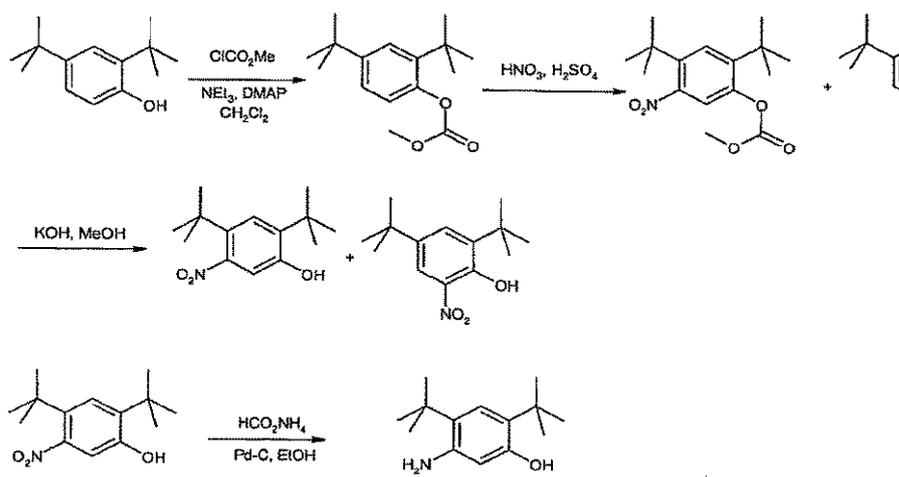
**[0218] 4-Oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid**

**[0219]** 4-Hydroxyquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester (15 g, 69 mmol) was suspended in sodium hydroxide solution (2N, 150 mL) and stirred for 2 h at reflux. After cooling, the mixture was filtered, and the filtrate was acidified to pH 4 with 2N HCl. The

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 resulting precipitate was collected via filtration, washed with water and dried under vacuum to give 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid as a pale white solid (10.5 g, 92 %). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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).



[0221] Carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-phenyl ester methyl ester

- 15 [0222] Methyl chloroformate (58 mL, 750 mmol) was added dropwise to a solution of 2,4-di-*tert*-butyl-phenol (103.2 g, 500 mmol), Et<sub>3</sub>N (139 mL, 1000 mmol) and DMAP (3.05 g, 25 mmol) in dichloromethane (400 mL) cooled in an ice-water bath to 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature while stirring overnight, then filtered through silica gel (approx. 1L) using 10% ethyl acetate – hexanes (~ 4 L) as the eluent. The combined filtrates were concentrated to yield carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-phenyl ester methyl ester as a yellow oil (132 g, quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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).
- 20

[0223] Carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-phenyl ester methyl ester and Carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-phenyl ester methyl ester

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5           **[0224]** To a stirring mixture of carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-phenyl ester methyl ester (4.76 g, 180 mmol) in conc. sulfuric acid (2 mL), cooled in an ice-water bath, was added a cooled mixture of sulfuric acid (2 mL) and nitric acid (2 mL). The addition was done slowly so that the reaction temperature did not exceed 50 °C. The reaction was allowed to stir for 2 h while warming to room temperature. The reaction mixture was then added to ice-water and  
10           extracted into diethyl ether. The ether layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), concentrated and purified by column chromatography (0 – 10% ethyl acetate – hexanes) to yield a mixture of carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-phenyl ester methyl ester and carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-phenyl ester methyl ester as a pale yellow solid (4.28 g), which was used directly in the next step.

15

**[0225] 2,4-Di-*tert*-butyl-5-nitro-phenol and 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitro-phenol**

**[0226]** The mixture of carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-phenyl ester methyl ester and carbonic acid 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-phenyl ester methyl ester (4.2 g, 14.0 mmol) was dissolved in MeOH (65 mL) before KOH (2.0 g, 36 mmol) was added. The mixture was stirred  
20           at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then made acidic (pH 2-3) by adding conc. HCl and partitioned between water and diethyl ether. The ether layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), concentrated and purified by column chromatography (0 – 5 % ethyl acetate – hexanes) to provide 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-phenol (1.31 g, 29% over 2 steps) and 2,4-di-*tert*-butyl-6-nitro-phenol. 2,4-Di-*tert*-butyl-5-nitro-phenol: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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-*tert*-butyl-6-nitro-phenol: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

25

**[0227] 5-Amino-2,4-di-*tert*-butyl-phenol**

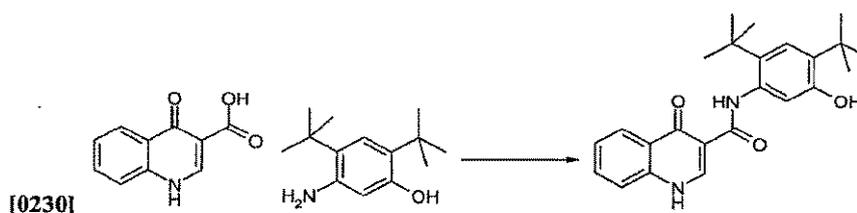
**[0228]** To a refluxing solution of 2,4-di-*tert*-butyl-5-nitro-phenol (1.86 g, 7.40 mmol) and ammonium formate (1.86 g) in ethanol (75 mL) was added Pd-5% wt. on activated carbon (900 mg). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 h, cooled to room temperature and filtered through Celite. The Celite was washed with methanol and the combined filtrates were concentrated to yield 5-amino-2,4-di-*tert*-butyl-phenol as a grey solid (1.66 g, quant.). <sup>1</sup>H  
30           NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>),  
35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 1.27 (m, 18H); HPLC ret. time 2.72 min, 10-99 % CH<sub>3</sub>CN, 5 min run; ESI-MS 222.4 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

10 [0229] N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide



[0231] To a suspension of 4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic acid (35.5 g, 188 mmol) and HBTU (85.7 g, 226 mmol) in DMF (280 mL) was added Et<sub>3</sub>N (63.0 mL, 451 mmol) at ambient temperature. The mixture became homogeneous and was allowed to stir for 10 min before 5-amino-2,4-di-tert-butylphenol (50.0 g, 226 mmol) was added in small portions. The mixture was allowed to stir overnight at ambient temperature. The mixture became heterogeneous over the course of the reaction. After all of the acid was consumed (LC-MS analysis, MH<sup>+</sup> 190, 1.71 min), the solvent was removed *in vacuo*. EtOH was added to the orange solid material to produce a slurry. The mixture was stirred on a rotovap (bath temperature 65 °C) for 15 min without placing the system under vacuum. The mixture was filtered and the captured solid was washed with hexanes to provide a white solid that was the EtOH crystalate. Et<sub>2</sub>O was added to the material obtained above until a slurry was formed. The mixture was stirred on a rotovapor (bath temperature 25 °C) for 15 min without placing the system under vacuum. The mixture was filtered and the solid captured. This procedure was performed a total of five times. The solid obtained after the fifth precipitation was placed under vacuum overnight to provide 8 N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide as a white powdery solid (38 g, 52%).

30 [0232] HPLC ret. time 3.45 min, 10-99% CH<sub>3</sub>CN, 5 min run; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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,

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 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 393.3 m/z [M+H]<sup>+</sup>.

[0233] Set forth below is the characterizing data for Compound 1:

10 [0242] Table 2

Ind No.	C-MS	C-RT
[0243]	+1	in
[0244]	93.2	.71

[0243]

[0244] The XRPD

spectrum of Compound 1 is

shown in FIG. 1.

15 [0245] <sup>1</sup>H NMR data for Compound 1 is shown in FIG. 2.

[0246] The DSC trace of Compound 1 is shown in FIG. 3.

[0247] **Preparation of Form A**

20 [0248] Form A was obtained by heating Compound 1 as a solid to 250°C and cooling  
to room temperature. The DSC thermogram on Compound 1 (See FIG. 6) shows that the  
compound undergoes a melt with an onset temperature of 195°C, followed by a re-  
crystallisation with onset at 220°C.

[0249] The XRPD spectrum of Form A is shown in FIG. 4.

[0250] The DSC data for Form A is shown in FIG. 5.

25 [0251] The TGA trace for Form A is shown in FIG. 6.

[0252] **Preparation of Form B**

30 [0253] Crude Compound 1 was a slurry in refluxing acetonitrile (27 volumes) for 24  
hours. After 24 hours, the mixture was allowed to cool to 20 °C. Form B was isolated by  
filtration as a white to off-white. The wet cake was rinsed with acetonitrile (5 volumes) and  
dried under vacuum at 50°C until a constant weight is attained, thereby providing Form B.

[0254] The XRPD spectrum of Form B is shown in FIG. 7.

[0255] The DSC trace of Form B is shown in FIG. 8.

[0256] The TGA trace for Form B is shown in FIG. 9.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 [0257] Single crystal data was obtained for Form B, providing detail additional detail about the crystal structure, including lattice size and packing.

[0258] Crystal preparation:

[0259] 1 g of Compound 1 was added to 10 ml of isopropanol acetate. The suspension was heated and remained at 60°C for 3 hours. The suspension was cooled to room temperature and remained stirred overnight. The suspended solid was filtered and washed with isopropanol acetate. The collected solid was dried under vacuum at room temperature. 300 mg of the dried solid was dissolved in 5 ml of 10% aqueous ethyl acetate solution. The solution was heated to 70°C for 10 minutes before it was cooled to room temperature. Over time, crystals grew in the vial.

15

[0260] Experimental:

[0261] A single crystal of Form B was mounted on a MicroMount loop and centered on a Bruker Apex II diffractometer that was equipped with a sealed copper X-ray tube and Apex II CCD detector. Initially, 3 sets of 40 frames were collected to determine a preliminary unit cell. Subsequently a full data set consisting of 15 scans and 6084 frames was acquired. Data collection was performed at 100 K. Data were integrated and scaled using Apex II software from Bruker AXS. Integration and scaling resulted in 7528 reflections, 3071 of which were unique [R(int) = 0.0466]. Structure was solved by direct methods in space group P2<sub>1</sub> using SHELXTL software. Refinement was performed with full-matrix least-square method on F<sup>2</sup> using SHELXTL software as well. Altogether 375 parameters were used in refinement resulting in reflection to parameter ratio of 8.19. The final refinement afforded a chiral structure with a Flack parameter of 0.0(3). The final refinement index was wR2 = 0.1242 and R1 = 0.0663 (wR2 = 0.1137 and R1 = 0.0482 for reflections with I > 2 sigma (I)).

20

25

[0262] A conformational picture of Form B is provided in **FIGURE 10**.

30

[0263]

Table 1. Crystal data and structure refinement for Compound 1.

Identification code	Compound 1
Empirical formula	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
35 Formula weight	392.48
Temperature	100(2) K

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5	Wavelength	1.54178 Å	
	Crystal system	monoclinic	
	Space group	P2 <sub>1</sub>	
	Unit cell dimensions	a = 11.8011(7) Å	α = 90°.
		b = 5.9819(3) Å	β = 105.110(4)°.
10		c = 14.7974(8) Å	γ = 90°.
	Volume	1008.48(10) Å <sup>3</sup>	
	Z	2	
	Density (calculated)	1.293 Mg/m <sup>3</sup>	
	Absorption coefficient	0.681 mm <sup>-1</sup>	
15	F(000)	420	
	Crystal size	0.20 x 0.08 x 0.08 mm <sup>3</sup>	
	Theta range for data collection	3.09 to 68.67°.	
	Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 17	
	Reflections collected	7528	
20	Independent reflections	3071 [R(int) = 0.0466]	
	Completeness to theta = 68.67°	94.6 %	
	Max. and min. transmission	0.9475 and 0.8758	
	Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
	Data / restraints / parameters	3071 / 1 / 375	
25	Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.001	
	Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.1137	
	R indices (all data)	R1 = 0.0663, wR2 = 0.1242	
	Absolute structure parameter	0.0(3)	
	Extinction coefficient	0.0008(6)	
30	Largest diff. peak and hole	0.200 and -0.218 e.Å <sup>-3</sup>	

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for Compound 1.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

		x	y	z	U(eq)
10	N(1)	11624(2)	-530(5)	8667(2)	33(1)
	C(3)	10407(3)	2650(6)	8133(2)	31(1)
	C(4)	10335(3)	2115(6)	7158(2)	30(1)
	C(5)	11006(3)	150(6)	7013(2)	31(1)
	C(2)	11034(3)	1269(6)	8830(2)	32(1)
15	C(8)	12233(3)	-3643(7)	6701(3)	38(1)
	C(7)	11610(3)	-2371(7)	5947(3)	37(1)
	C(6)	11015(3)	-530(6)	6093(2)	35(1)
	C(9)	12255(3)	-3039(7)	7618(2)	36(1)
	C(11)	9786(3)	4549(6)	8431(2)	32(1)
20	C(15)	6468(3)	9414(6)	7354(2)	30(1)
	C(19)	7049(3)	7025(6)	6127(2)	31(1)
	C(18)	8461(3)	8580(6)	8706(2)	32(1)
	C(13)	8275(3)	7448(6)	7859(2)	29(1)
	C(16)	6578(3)	10442(6)	8223(2)	31(1)
25	C(17)	7639(3)	10044(6)	8889(2)	30(1)
	C(14)	7271(3)	7965(6)	7130(2)	30(1)
	C(23)	5586(3)	11841(6)	8438(2)	34(1)
	C(21)	8075(3)	7722(7)	5705(2)	35(1)
	C(22)	5943(3)	8034(7)	5474(2)	35(1)
30	C(20)	6879(3)	4481(7)	6096(3)	37(1)
	C(24)	4478(3)	11888(7)	7605(3)	39(1)
	C(25)	5981(3)	14254(7)	8672(3)	39(1)
	C(26)	5207(3)	10760(7)	9264(3)	37(1)
	N(12)	9082(2)	5775(5)	7752(2)	31(1)
35	O(11)	9923(2)	4910(4)	9289(2)	37(1)
	O(4)	9748(2)	3206(4)	6485(2)	35(1)
	O(17)	7888(2)	11078(5)	9758(2)	37(1)
	C(10)	11644(3)	-1165(6)	7761(2)	32(1)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for Compound 1.

Bond	Length (Å)	Bond	Angle (deg)	Bond	Angle (deg)
N(1)-C(2)	1.337(5)	C(2)-N(1)-C(10)	122.0(3)	C(15)-C(16)-C(23)	122.4(3)
N(1)-C(10)	1.400(5)	C(2)-C(3)-C(4)	119.4(3)	C(18)-C(17)-O(17)	118.2(3)
C(3)-C(2)	1.377(5)	C(2)-C(3)-C(11)	116.6(3)	C(18)-C(17)-C(16)	120.9(3)
C(3)-C(4)	1.458(4)	C(4)-C(3)-C(11)	123.9(3)	O(17)-C(17)-C(16)	120.8(3)
C(3)-C(11)	1.481(5)	O(4)-C(4)-C(3)	123.8(3)	C(15)-C(14)-C(13)	116.3(3)
C(4)-O(4)	1.240(4)	O(4)-C(4)-C(5)	120.9(3)	C(15)-C(14)-C(19)	120.1(3)
C(4)-C(5)	1.465(5)	C(3)-C(4)-C(5)	115.3(3)	C(13)-C(14)-C(19)	123.5(3)
C(5)-C(10)	1.406(5)	C(10)-C(5)-C(6)	117.2(3)	C(25)-C(23)-C(16)	110.9(3)
C(5)-C(6)	1.423(5)	C(10)-C(5)-C(4)	122.2(3)	C(25)-C(23)-C(24)	107.9(3)
C(8)-C(7)	1.391(5)	C(6)-C(5)-C(4)	120.6(3)	C(16)-C(23)-C(24)	112.1(3)
C(8)-C(9)	1.398(5)	N(1)-C(2)-C(3)	123.4(3)	C(25)-C(23)-C(26)	110.5(3)
C(7)-C(6)	1.353(5)	C(7)-C(8)-C(9)	120.6(4)	C(16)-C(23)-C(26)	109.2(3)
C(9)-C(10)	1.379(5)	C(6)-C(7)-C(8)	120.3(4)	C(24)-C(23)-C(26)	106.1(3)
C(11)-O(11)	1.255(4)	C(7)-C(6)-C(5)	121.2(3)	C(11)-N(12)-C(13)	127.2(3)
C(11)-N(12)	1.343(4)	C(10)-C(9)-C(8)	118.7(3)	C(9)-C(10)-N(1)	120.5(3)
C(15)-C(14)	1.387(5)	O(11)-C(11)-N(12)	123.7(3)	C(9)-C(10)-C(5)	121.9(3)
C(15)-C(16)	1.399(5)	O(11)-C(11)-C(3)	119.4(3)	N(1)-C(10)-C(5)	117.6(3)
C(19)-C(22)	1.531(4)	N(12)-C(11)-C(3)	117.0(3)		
C(19)-C(20)	1.534(5)	C(14)-C(15)-C(16)	126.1(3)		
C(19)-C(14)	1.544(4)	C(22)-C(19)-C(20)	106.8(3)		
C(19)-C(21)	1.558(5)	C(22)-C(19)-C(14)	111.5(3)		
C(18)-C(17)	1.385(5)	C(20)-C(19)-C(14)	112.2(3)		
C(18)-C(13)	1.390(5)	C(22)-C(19)-C(21)	105.4(3)		
C(13)-C(14)	1.413(4)	C(20)-C(19)-C(21)	111.3(3)		
C(13)-N(12)	1.418(4)	C(14)-C(19)-C(21)	109.4(3)		
C(16)-C(17)	1.397(4)	C(17)-C(18)-C(13)	122.0(3)		
C(16)-C(23)	1.539(5)	C(18)-C(13)-C(14)	119.0(3)		
C(17)-O(17)	1.387(4)	C(18)-C(13)-N(12)	119.4(3)		
C(23)-C(25)	1.528(5)	C(14)-C(13)-N(12)	121.5(3)		
C(23)-C(24)	1.546(5)	C(17)-C(16)-C(15)	115.1(3)		
C(23)-C(26)	1.548(5)	C(17)-C(16)-C(23)	122.4(3)		

10 Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for Compound I. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

		U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
10	N(1)	42(1)	41(2)	14(2)	5(1)	4(1)	3(1)
	C(3)	34(2)	40(2)	16(2)	-1(1)	4(1)	-4(1)
	C(4)	34(2)	38(2)	17(2)	0(1)	4(1)	-1(1)
	C(5)	34(2)	42(2)	17(2)	-2(1)	6(1)	-6(1)
	C(2)	37(2)	42(2)	16(2)	1(1)	5(1)	1(2)
15	C(8)	44(2)	41(2)	30(2)	-4(2)	10(1)	5(2)
	C(7)	46(2)	44(2)	22(2)	-4(1)	9(1)	-5(2)
	C(6)	41(2)	40(2)	23(2)	1(2)	9(1)	-1(2)
	C(9)	41(2)	40(2)	24(2)	5(1)	4(1)	3(2)
	C(11)	35(2)	41(2)	18(2)	1(1)	4(1)	-4(2)
20	C(15)	37(2)	37(2)	15(2)	4(1)	3(1)	1(1)
	C(19)	38(2)	38(2)	14(2)	2(1)	5(1)	4(1)
	C(18)	36(2)	42(2)	14(2)	4(1)	0(1)	0(1)
	C(13)	39(2)	34(2)	16(2)	2(1)	9(1)	-3(1)
	C(16)	46(2)	29(2)	19(2)	1(1)	10(1)	-3(1)
25	C(17)	43(2)	33(2)	14(2)	-2(1)	7(1)	-6(1)
	C(14)	38(2)	38(2)	11(2)	1(1)	3(1)	-3(2)
	C(23)	46(2)	40(2)	20(2)	2(1)	13(1)	3(2)
	C(21)	51(2)	45(2)	8(2)	2(1)	7(1)	0(2)
	C(22)	44(2)	41(2)	16(2)	-7(1)	1(1)	2(2)
30	C(20)	40(2)	46(2)	20(2)	-1(2)	3(1)	1(2)
	C(24)	44(2)	49(2)	24(2)	-2(2)	10(1)	5(2)
	C(25)	52(2)	43(2)	24(2)	3(1)	12(2)	9(2)
	C(26)	48(2)	40(2)	24(2)	1(1)	14(1)	0(2)
	N(12)	40(1)	41(2)	12(2)	0(1)	5(1)	0(1)
35	O(11)	48(1)	47(1)	13(1)	1(1)	4(1)	5(1)
	O(4)	46(1)	46(2)	12(1)	3(1)	4(1)	7(1)
	O(17)	44(1)	45(2)	18(1)	-6(1)	4(1)	4(1)
	C(10)	37(2)	37(2)	21(2)	0(1)	8(1)	-2(2)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for Compound I.

	x	y	z	U(eq)	
10					
	H(7)	11560(30)	-2840(70)	5320(30)	35(10)
	H(9)	12670(30)	-3980(70)	8120(30)	38(10)
	H(8)	12680(30)	-4860(70)	6660(30)	36(10)
	H(6)	10550(30)	350(80)	5580(30)	51(13)
15	H(15)	5770(30)	9730(70)	6900(30)	30(9)
	H(18)	9150(20)	8310(50)	9160(20)	12(7)
	H(17)	8620(30)	10600(60)	10030(30)	25(9)
	H(20A)	7470(30)	3650(70)	6460(30)	32(10)
	H(20B)	6130(30)	4320(80)	6280(30)	43(11)
20	H(21A)	8840(30)	6840(70)	5980(30)	40(11)
	H(21B)	8160(30)	9370(80)	5790(30)	42(11)
	H(22B)	5990(30)	9620(70)	5480(30)	31(9)
	H(22A)	5790(30)	7200(80)	4820(30)	48(12)
	H(24A)	3800(40)	12810(90)	7750(30)	57(13)
25	H(24B)	4210(30)	10410(70)	7420(30)	34(10)
	H(25A)	5370(30)	15130(60)	8770(20)	24(9)
	H(25B)	6240(30)	15040(70)	8150(30)	41(11)
	H(25C)	6690(30)	14100(80)	9230(30)	44(11)
	H(26A)	4600(30)	11790(60)	9320(20)	17(8)
30	H(26B)	5000(30)	9350(70)	9090(30)	28(9)
	H(1)	12000(30)	-1450(70)	9140(30)	40(11)
	H(2)	11050(40)	1530(80)	9460(40)	56(13)
	H(26C)	5950(30)	10770(80)	9820(30)	51(12)
	H(24C)	4720(40)	12850(100)	7170(40)	69(15)
35	H(22C)	5150(40)	7470(70)	5610(30)	42(11)
	H(21C)	7820(40)	7310(90)	5040(40)	62(14)
	H(20C)	6780(30)	3790(70)	5480(30)	48(12)
	H(12)	9030(40)	5290(90)	7280(40)	62(16)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5

**[0264] Preparation of Amorphous Form from Form B****[0265]** A Buchi Spray drier was used in this method under the following conditions:

- 10 Inlet temperature set point : 130 °C  
Outlet Temperature (start of run) 55 °C  
Outlet temperature (end of run): 58 °C  
Nitrogen pressure: 120psi  
Aspirator: 100%
- 15 Pump: 40%  
Filter pressure 11 mbar  
Condenser Temperature: 10 °C  
Run Time 15 min  
Yield 86.5%
- 20 Dried in 25 °C vacuum over for 24 hours.  
4g of Form B was dissolved in 86.4g of acetone and 9.6 g water under the above  
conditions. The run time was 15 min. The product was dried under vacuum at 25 °C for over 24  
hrs to produce the Amorphous Form.
- [0266]** The XRPD spectrum of the Amorphous Form is shown in **FIG. 11**.
- 25 **[0267]** The TGA trace for Amorphous Form is shown in **FIG. 12**.  
**[0269]** The DSC trace for Amorphous Form is shown in **FIG. 13**.

**PK and solubility of different solid state forms of Compound 1**

- 30 **[0270]** Bioavailability of crystalline Form B, 85% amorphous Compound 1 and  
HPMCAS solid dispersion of Compound 1 were evaluated in rat, the results of which are  
provided in Table 4 below. These forms of the compound were dosed in an oral suspension  
with a vehicle containing 0.5% methyl cellulose/0.5% SLS/99% water. Bioavailability of  
various solid forms was evaluated as compared to a multicomponent IV solution of Compound
- 35 1. Bioavailability of crystalline polymorph B was 3-6%, compared to 61-95% for amorphous

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 material and 109-111% for solid dispersion. In FaSSIF, crystalline polymorph B has a measured solubility of 1.0 µg/ml, while the 85% amorphous material has a solubility of 67.4 µg/ml. The crystalline material showed 67-74% bioavailability when dosed as a PEG solution, indicating that absorption was solubility limited.

10

**Table 4**

Drug Form	Vehicle	Dose (mg/kg)	AUC (ug*hr/mL)		Tmax (h)		% F	
85% Amorphous	0.5% MC/0.5% SLS	50	135.5	27.6	6.0	0.0	95.0	20.0
85% Amorphous	0.5% MC/0.5% SLS	200	371.9	46.1	6.0	0.0	61.0	7.0
Crystalline	0.5% MC/0.5% SLS	50	8.0	1.2	4.0	0.0	5.5	0.8
Crystalline	0.5% MC/0.5% SLS	200	16.9	3.0	4.7	1.2	3.1	0.3
Crystalline	PEG	50	135.1	43.0	5.5	1.0	74.0	23.0
Crystalline	PEG	200	431.5	101.1	14.5	11.0	67.0	16.0
Solid Dispersion	0.5% MC/0.5% SLS	25	90.1	8.1	6.0	0.0	111.0	10.0
Solid Dispersion	0.5% MC/0.5% SLS	100	260.8	28.4	6.0	0.0	109.0	12.0

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 What is claimed is:

1. Solid amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 10 2. The solid amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide of claim 1, comprising less than about 15% crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 15 3. A preparation of amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
4. The preparation of claim 3, further comprising a surfactant, polymer, or inert pharmaceutically acceptable substance.
- 20 5. The preparation of claims 3 or 4, wherein the preparation comprises a solid dispersion, a mixture or a liquid dispersion.
6. The preparation of one of claims 3-5, wherein the preparation comprises solid particles.
- 25 7. The preparation of one of claims 3-6, comprising less than about 15% of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
8. The preparation of one of claims 3-7, wherein the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide has a particle size distribution of D10, less than 5  $\mu\text{m}$ .
- 30 9. The preparation of one of claims 3-8, wherein the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide have a particle size distribution of D50, less than 17  $\mu\text{m}$ .
- 35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5

10. The preparation of one of claims 3-9, wherein the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide have a particle size distribution of D90, less than 100  $\mu\text{m}$ .

10 11. A solid dispersion comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

12. The solid dispersion of claim 11, wherein the solid dispersion comprises less than about 40% of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

15

13. The solid dispersion of claims 11 or 12, wherein the solid dispersion is substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

20

14. The solid dispersion of one of claims 11-13, further comprising a surfactant, polymer, or inert pharmaceutically acceptable substance.

15. The solid dispersion of one of claims 11-14, comprising a polymer, and wherein the polymer is one or more than one water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.

25

16. The solid dispersion of one of claims 11-15, wherein the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide has improved physical or chemical stability relative to amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide without being in the presence of polymer.

30

17. The solid dispersion of one of claims 11-16, wherein the solid dispersion has a higher glass transition temperature than the glass transition temperature of neat amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 18. The solid dispersion of one of claims 11-17, wherein the polymer is hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
19. The solid dispersion of one of claims 11-17, wherein the polymer is hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS).
- 10 20. The solid dispersion of one of claims 11-17, wherein the polymer is vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (PVP/VA).
21. The solid dispersion of one of claims 11-20, wherein the polymer is present in an amount of  
15 from about 10% by weight to about 80% by weight.
22. The solid dispersion of claims 21, wherein the polymer is present in an amount of less than about 70% by weight.
- 20 23. The solid dispersion of claim 21, wherein the polymer is present in an amount of about 50% by weight.
24. The solid dispersion of claim 21, wherein the polymer is present in an amount of about 49.5% by weight.
- 25 25. The solid dispersion of one of claims 11-24, wherein the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of from about 10% by weight to about 80% by weight.
- 30 26. The solid dispersion of claim 24, wherein the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of less than about 70% by weight.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 27. The solid dispersion of claim 24, wherein the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is present in an amount of about 50% by weight.
28. The solid dispersion of one of claims 11-27, comprising a surfactant.
- 10 29. The solid dispersion of claim 28, wherein the surfactant is sodium lauryl sulfate.
30. The solid dispersion of one of claims 11-29, wherein the surfactant is present in an amount from about 0.1 to about 5%.
- 15 31. The solid dispersion of claim 30, wherein the surfactant is present in 0.5%.
32. The solid dispersion of one of claims 11-31, wherein at least about 80% by weight of the N N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide
- 20 is in an amorphous form.
33. The solid dispersion of one of claim 32, wherein substantially all the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is in an amorphous form.
- 25 34. The solid dispersion according to one of claims 11-33, wherein the solid dispersion is obtained by spray drying.
35. A pharmaceutical composition comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 30 36. The composition of claim 35, wherein the amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is substantially free of crystalline N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 37. A pharmaceutical composition comprising an amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide as a solid dispersion and one or more of a surfactant, polymer, inert pharmaceutically acceptable substance, or pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 38. The pharmaceutical composition of claim 37, comprising a polymer and wherein the polymer is one or more than one water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.
39. The pharmaceutical composition of claims 37 or 38, wherein the solid dispersion has a higher glass transition temperature than the glass transition temperature of neat amorphous N-
- 15 [2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
40. The pharmaceutical composition of one of claims 37-39, wherein the polymer is HPMC or HPMCAS.
- 20 41. The pharmaceutical composition of one of claims 37-39, wherein the polymer is PVP/VA.
42. A pharmaceutical composition comprising:  
an amorphous solid dispersion of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-
- 25 4-oxoquinoline-3-carboxamide wherein said N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprises about 30-75% wt/wt of the pharmaceutical composition,  
one or more polymer selected from the group of HPMC and HPMCAS, wherein said polymer is comprises about 30-75% wt/wt of the pharmaceutical composition, and
- 30 a surfactant, wherein said surfactant comprises about 0.25-1% wt/wt of the pharmaceutical composition.
43. The pharmaceutical composition of claim 42, wherein the polymer is HPMCAS.
- 35 44. The pharmaceutical composition of claim 42, wherein the polymer is HPMC.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5

45. The pharmaceutical composition of one of claims 42-44, wherein the surfactant is sodium laurel sulfate.

46. The pharmaceutical composition of one of claims 42-45, wherein:  
10 said N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprises about 50% wt/wt of the pharmaceutical composition,  
said polymer is HPMCAS and comprises about 49.5% wt/wt of the pharmaceutical composition,  
and  
a said surfactant is sodium laurel sulfate and comprises about 0.5 % wt/wt of the pharmaceutical  
15 composition.

47. A pharmaceutical composition comprising;  
an aqueous suspension comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-  
1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide particles and a pharmaceutically acceptable carrier.  
20

48. The pharmaceutical composition of claim 47, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a polymer in solution selected from the group of HPMC and HPMCAS.

49. The pharmaceutical composition of claim 47, wherein the pharmaceutically acceptable  
25 carrier is a polymer in solution is PVP/VA.

50. The pharmaceutical composition of one of claims 47-49, wherein the amorphous compound is in the form of a solid dispersion.

30 51. The pharmaceutical composition of one of claims 47-50, further comprising a surfactant, either in the solution or as a component of the solid dispersion.

52. The pharmaceutical composition of one of claims 47-51, wherein the surfactant is SLS.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 53. The pharmaceutical composition of one of claims 47-52, wherein the polymer is either in the solution or as a component of the solid dispersion particles or both.
54. The pharmaceutical composition of one of claims 47-53, wherein the aqueous suspension comprises from about 0.1% to about 20% by weight of the surfactant.
- 10 55. The pharmaceutical composition of claim 54, wherein the aqueous suspension comprises from about 0.1% to about 2.0% by weight of polymer.
56. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the aqueous suspension comprises about 1% by weight of polymer.
- 15 57. A process for preparing an amorphous form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide comprising spray-drying N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide to provide an amorphous form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 20 58. The process of claim 57, comprising combining N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and a suitable solvent to form a mixture and then spray-drying the mixture to obtain the amorphous form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 25 59. The process of claim 58, wherein the mixture is a solution N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and the suitable solvent.
- 30 60. The process of one of claims 58-59, wherein the suitable solvent comprises acetone or MEK.
61. The process of one of claims 58-60, wherein the suitable solvent comprises a mixture of solvents.
- 35

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5

62. The process of one of claims 58-61, wherein the solvent comprises a mixture of acetone and water or a mixture of MEK and water.

63. The process of one of claims 58-62, wherein the water in the solvent mixture is present at about 10% wt.

64. The process of one of claims 58-63, comprising  
a) forming a mixture comprising N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, a polymer, and a solvent; and  
b) spray-drying the mixture to form a solid dispersion comprising N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.

65. The process of claim 64, wherein the mixture comprises a solution of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, the polymer, and the solvent.

66. The process of claim 65, wherein the polymer is selected from HPMC and HPMCAS.

67. The process of claim 65, wherein the polymer is PVP/VA.

68. The process of one of claims 64-67, wherein the polymer is present in an amount of from about 30% to about 70% by weight in the solid dispersion.

69. The process of one of claims 64-68, wherein the mixture further comprises a surfactant.

70. The process according to one of claims 64-69, wherein the surfactant is sodium lauryl sulfate (SLS).

71. The process according to one of claims 64-70, wherein the solvent comprises acetone.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 72. The process of one of claims 64-71, wherein the solvent comprises a mixture of acetone and water.
73. The process of one of claims 64-72, wherein the solvent comprises from about 0% to about 20% water and from about 70% to about 100% acetone.
- 10 74. A solid dispersion prepared according to the process of one of claims 64-73.
75. A method for treating a CFTR-mediated disease in a mammal comprising administering amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-  
15 carboxamide.
76. The method of claim 75, comprising administering an amorphous solid dispersion of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
- 20 77. The method according to claims 75 or 76, wherein the method comprises administering an additional therapeutic agent.
78. A pharmaceutical pack or kit comprising amorphous N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide and a pharmaceutically acceptable  
25 carrier.
79. A crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, characterized by one or more peaks at about 5.0 and 15.6 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation.  
30
80. The crystal form of claim 79, wherein the crystal form of of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide further characterized by the following peak 7.8.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 81. The crystal form of one of claims 79-80, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 8.5.
82. The crystal form of one of claims 79-81, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
10 characterized by the following peak 9.2.
83. The crystal form of one of claims 79-82, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
15 characterized by the following peak 9.9.
84. The crystal form of one of claims 79-83, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
20 characterized by the following peak 11.9.
85. The crystal form of one of claims 79-84, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
characterized by the following peak 12.6.
- 25 86. The crystal form of one of claims 79-85, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
characterized by the following peak 13.9.
87. The crystal form of one of claims 79-86, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
30 characterized by the following peak 14.9.
88. The crystal form of one of claims 79-87, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
35 characterized by the following peak 16.5.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5
89. The crystal form of one of claims 79-88, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 18.1.
- 10 90. The crystal form of one of claims 79-89, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 18.5.
- 15 91. The crystal form of one of claims 79-90, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 20.7.
- 20 92. The crystal form of one of claims 79-91, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 22.0.
- 25 93. The crystal form of one of claims 79-92, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 23.5.
- 30 94. The crystal form of one of claims 79-93, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 25.3.
95. The crystal form of one of claims 79-94, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 28.0.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 96. The crystal form of one of claims 79-95, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 29.4.
97. The crystal form of one of claims 79-96, wherein the crystal form of of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide further  
10 characterized by the following peak 30.9.
98. The crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to claims 79-97, wherein said crystal form is  
15 characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 4**.
99. A pharmaceutical composition comprising the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to one  
20 of claims 79-98, and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier.
100. A process for preparing a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to claims 79-98, wherein  
said process comprises the step of heating N N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-  
25 1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide to about 250 °C and cooling to room temperature.
101. A method for treating a CFTR mediated disease in a mammal comprising administering N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide  
according to claims 79-98.  
30
102. The method of claim 101, wherein the N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is a component of a pharmaceutical composition.
103. The method according to claims 101 or 102, wherein the method comprises administering  
35 an additional therapeutic agent.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5
104. A pharmaceutical pack or kit comprising N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to claims 79-98 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 105. A crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, characterized by one or more peaks at 6.2, 7.6, 12.3, and 18.0 degrees in an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation.
106. The crystal form of claim 105, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
15 characterized by the following peak 8.40.
107. The crystal form of claims 105 or 106, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
20 characterized by the following peak 11.0.
108. The crystal form of one of claims 105-107, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
25 characterized by the following peak 14.8.
109. The crystal form of one of claims 105-108, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
30 characterized by the following peak 16.1.
110. The crystal form of one of claims 105-109, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
characterized by the following peak 17.1.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 111. The crystal form of one of claims 105-110, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 18.6.
112. The crystal form of one of claims 105-111, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
10 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 19.4.
113. The crystal form of one of claims 105-112, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
15 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 21.1.
114. The crystal form of one of claims 105-113, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
20 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 22.6.
115. The crystal form of one of claims 105-114, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
25 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 23.4.
116. The crystal form of one of claims 105-115, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
30 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 23.9.
117. The crystal form of one of claims 105-116, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
35 dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 24.9.
118. The crystal form of one of claims 105-117, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-  
dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further  
characterized by the following peak 25.5.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5

119. The crystal form of one of claims 105-118, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 26.7.

10 120. The crystal form of one of claims 105-119, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 27.5.

15 121. The crystal form of one of claims 105-120, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 29.6.

20 122. The crystal form of one of claims 105-121, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 33.5.

123. The crystal form of one of claims 105-122, wherein the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide is further characterized by the following peak 36.8.

25

124. The crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to one of claims 105-123, characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using Cu K alpha radiation substantially similar to **FIGURE 7**.

30

125. A pharmaceutical composition comprising the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to one of claims 105-124, and a pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier.

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

- 5 126. A process for preparing the crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to one of claims 105-124, wherein said process comprises the steps of alternatively heating and cooling a slurry of Compound 1 and acetonitrile.
- 10 127. The process according to claim 126, wherein said heating step comprises heating said slurry at about 50 C for about 12 hours.
128. The process according to claims 126 or 127, wherein said cooling step comprises placing said slurry at room temperature for about 12 hours, followed by cooling at about 0 °C overnight.
- 15 129. A crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide, having a monoclinic crystal system, a P2<sub>1</sub> space grouping, and the following unit cell dimensions:
- 20  $a = 11.8011(7) \text{ \AA}$       $\alpha = 90^\circ$   
 $b = 5.9819(3) \text{ \AA}$       $\beta = 105.110(4)^\circ$   
 $c = 14.7974(8) \text{ \AA}$       $\gamma = 90^\circ$ .
130. A method of treating a CFTR mediated disease in a patient comprising the step of administering to said patient a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide or a pharmaceutical composition comprising a crystal form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide according to one of claims 105-124 or 129.
- 25 131. The method according to claim 75, 101, or 130, wherein said disease is selected from cystic fibrosis, hereditary emphysema, hereditary hemochromatosis, coagulation-fibrinolysis deficiencies, such as protein C deficiency, Type 1 hereditary angioedema, lipid processing deficiencies, such as familial hypercholesterolemia, Type 1 chylomicronemia, abetalipoproteinemia, lysosomal storage diseases, such as I-cell disease/pseudo-Hurler, mucopolysaccharidoses, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II,
- 30 polyendocrinopathy/hyperinsulemia, Diabetes mellitus, Laron dwarfism, myeloperoxidase

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

5 deficiency, primary hypoparathyroidism, melanoma, glycanosis CDG type 1, hereditary  
emphysema, congenital hyperthyroidism, osteogenesis imperfecta, hereditary  
hypofibrinogenemia, ACT deficiency, Diabetes insipidus (DI), neurophyseal DI, neprogenic DI,  
Charcot-Marie Tooth syndrome, Perlizaeus-Merzbacher disease, neurodegenerative diseases  
such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive  
10 supranuclear palsy, Pick's disease, several polyglutamine neurological disorders asuch as  
Huntington, spinocerebellar ataxia type I, spinal and bulbar muscular atrophy, dentatorubal  
pallidoluyasian, and myotonic dystrophy, as well as spongiform encephalopathies, such as  
hereditary Creutzfeldt-Jakob disease, Fabry disease, Straussler-Scheinker syndrome, COPD, dry-  
eye disease, and Sjogren's disease.

15

132. The method according to claim 131, wherein said disease is cystic fibrosis.

20

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

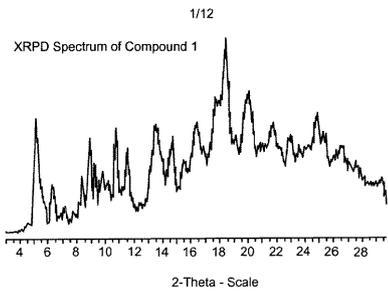


FIG. 1

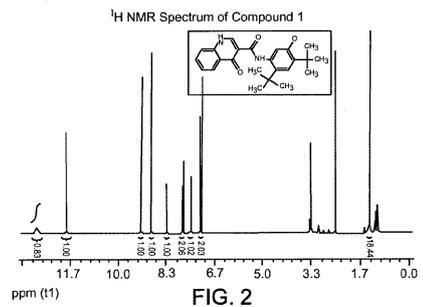


FIG. 2

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

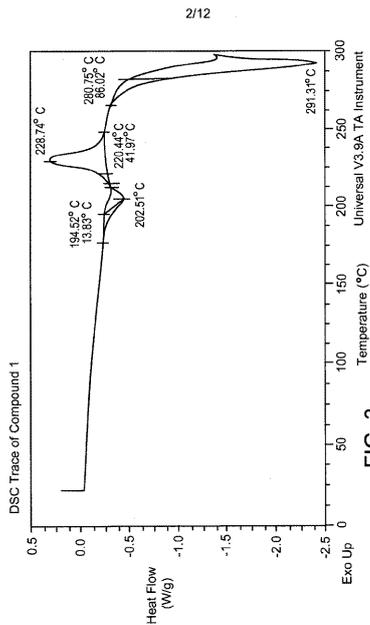


FIG. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

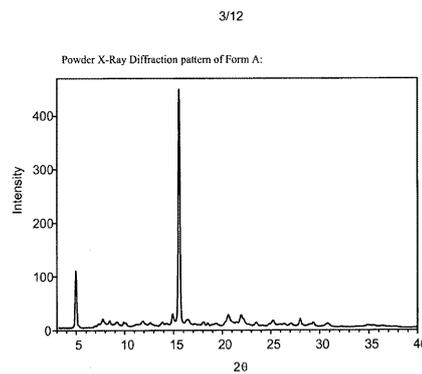


FIG. 4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

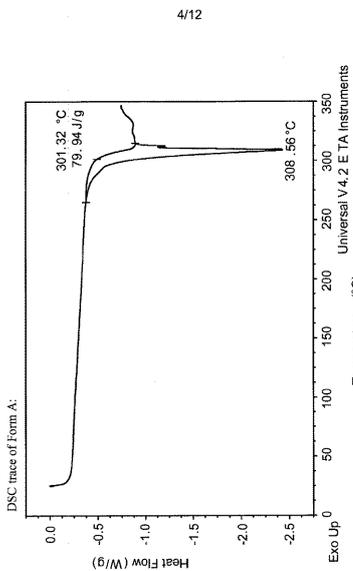


FIG. 5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

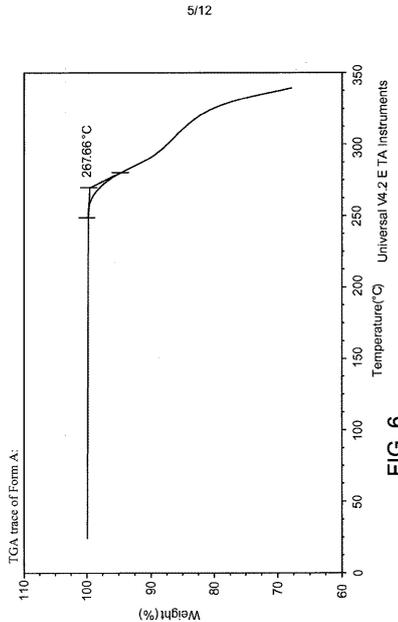


FIG. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

6/12

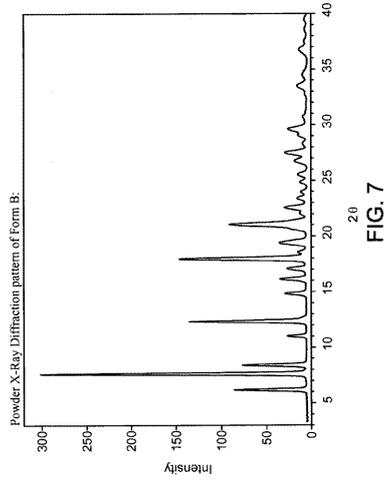


FIG. 7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

7/12

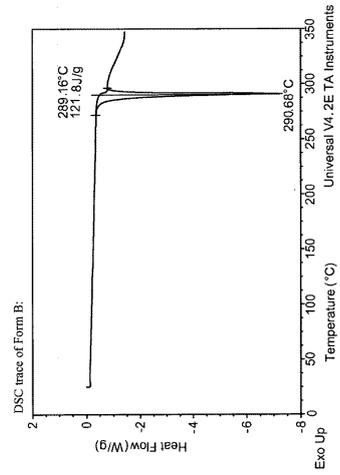


FIG. 8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

8/12

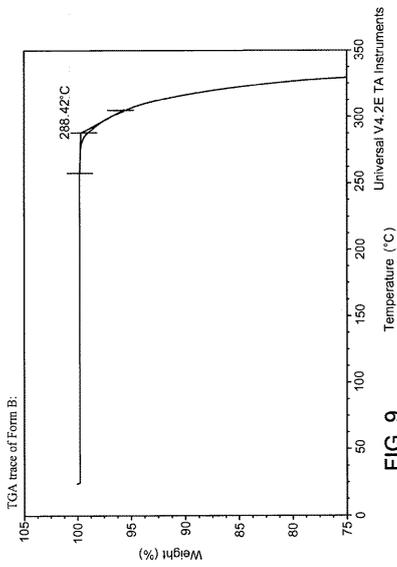


FIG. 9

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

9/12

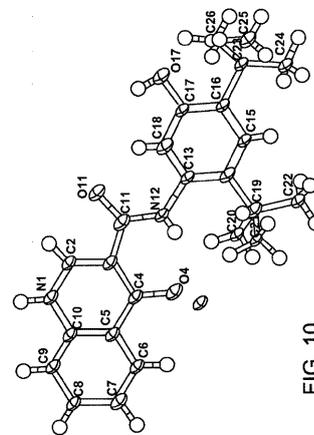


FIG. 10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

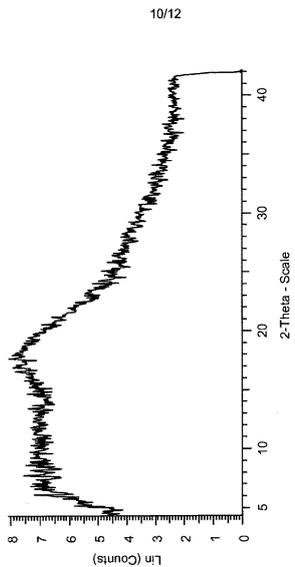


FIG. 11

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

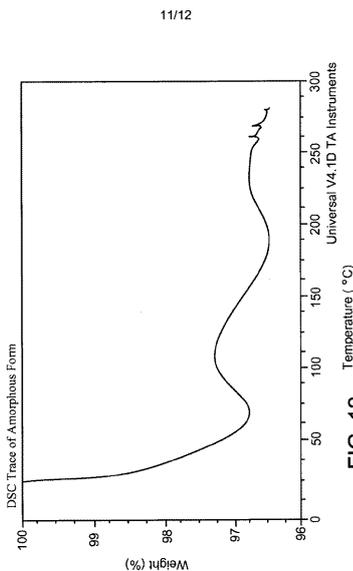


FIG. 12

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 2007/079139

PCT/US2006/049421

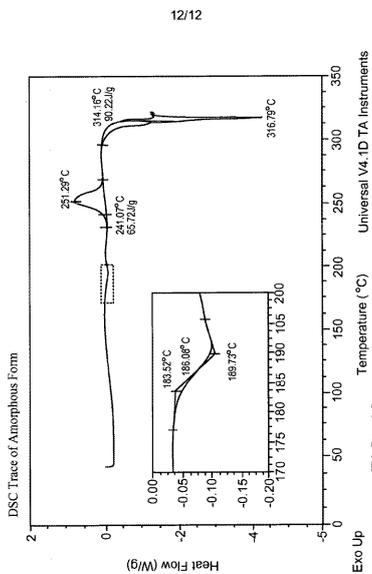


FIG. 13

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)