

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 788**

51 Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05852840 .7**
96 Fecha de presentación: **02.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1819700**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **SAL DE POTASIO DE UN INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH.**

30 Prioridad:
03.12.2004 US 633132 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.03.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US y
ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA
MOLECOLARE P. ANGELETTI S.P.A.

72 Inventor/es:
BELYK, Kevin, M.;
MORRISON, Henry, G.;
JONES, Philip y
SUMMA, Vincenzo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 788 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sal de potasio de un inhibidor de integrasa de VIH

Campo de la invención

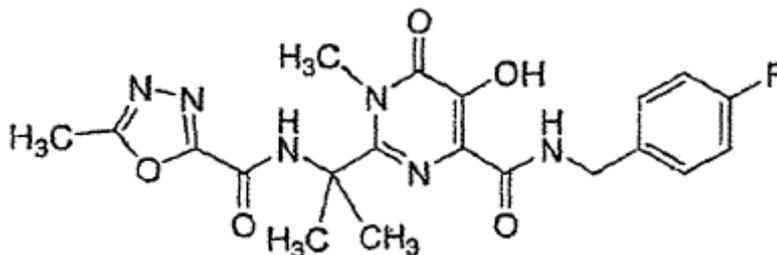
5 La presente invención está dirigida a sales de monopotasio cristalinas anhidras de un inhibidor de integrasa de VIH, el compuesto A, como se define a continuación. La presente invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen las sales y a procedimientos para usar las sales.

Antecedentes de la invención

10 El retrovirus VIH es el agente causante del SIDA. El retrovirus VIH-1 usa principalmente el receptor CD4 (una proteína transmembrana de 58 kDa) para conseguir la entrada en las células, mediante interacciones de alta afinidad entre la glucoproteína de cubierta vírica (gp120) y una región específica de la molécula CD4 encontrada en linfocitos T y linfocitos T auxiliares CD4(+) (Lasky L.A. *et al.*, *Cell* 1987, 50: 975-985). La infección por VIH se caracteriza por un periodo asintomático inmediatamente posterior a la infección que está desprovisto de manifestaciones clínicas en el paciente. La destrucción progresiva inducida por el VIH del sistema inmunitario conduce entonces a una sensibilidad aumentada a las infecciones oportunistas, que eventualmente producen un síndrome llamado CRS (complejo relacionado con el SIDA) caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía persistente generalizada, fiebre y pérdida de peso, seguido del SIDA totalmente desarrollado.

20 Después de la entrada del retrovirus en una célula, se convierte el ARN vírico en ADN, que se integra entonces en el ADN de la célula hospedadora. La integración del ADN vírico es una etapa esencial en el ciclo vital vírico. Se cree que la integración está mediada por una integrasa, una enzima de 32 kDa, en tres etapas: ensamblaje de un complejo nucleoproteico estable con secuencias de ADN vírico, escisión de dos nucleótidos de los extremos 3' del ADN provírico lineal y unión covalente de los extremos 3' OH cortados del ADN provírico en un corte escalonado realizado en el sitio diana hospedador. La cuarta etapa del proceso, la síntesis de reparación del hueco resultante, puede llevarse a cabo por enzimas celulares.

25 El compuesto *N*-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida (designado de aquí en adelante como "compuesto A") es un potente inhibidor de integrasa de VIH. La estructura del compuesto A es como sigue:



compuesto A

El compuesto A se da a conocer en la publicación internacional nº WO 03/035077, que incluye una lista de compuestos útiles como inhibidores de integrasa de VIH.

Sumario de la invención

30 Se dan a conocer sales de potasio, particularmente sales cristalinas, del compuesto A. Las sales de potasio del compuesto A son significativamente más solubles en agua en comparación con la base libre, y una forma cristalina (identificada en la presente memoria como forma 1) ha exhibido una farmacocinética mejorada en modelos animales frente a la base libre. Se observa adicionalmente que los intentos de preparar una sal de Na cristalina del compuesto A no han sido exitosos, dando como resultado solo material amorfo.

Se describen en la presente memoria procedimientos de uso de las sales del compuesto A para inhibir la integrasa de VIH para el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, y para el tratamiento, profilaxis o retardo del inicio del SIDA.

40 Las anteriores realizaciones y otras realizaciones, aspectos y rasgos de la presente invención se describen adicionalmente o resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de potasio del compuesto A como se prepara en el ejemplo 2.

La Figura 2 es la curva de DSC de la sal de potasio del compuesto A como se prepara en el ejemplo 2.

La Figura 3 es el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de potasio del compuesto A como se prepara en el ejemplo 4.

La Figura 4 es la curva de DSC de la sal de potasio del compuesto A como se prepara en el ejemplo 4.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una sal de monopotasio cristalina anhidra del compuesto A, composiciones farmacéuticas que contienen la sal y usos de la sal. Las sales de potasio del compuesto A y las composiciones farmacéuticas que contienen las sales son útiles para la inhibición de integrasa de VIH, la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH, el retardo del inicio del SIDA, la profilaxis del SIDA y el tratamiento del SIDA en adultos, niños o lactantes. El retardo del inicio del SIDA, la profilaxis del SIDA, el tratamiento del SIDA o el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH se definen por incluir, pero sin limitación, tratar un amplio intervalo de estados de infección por VIH: SIDA, CRS tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, las sales de potasio del compuesto A y las composiciones farmacéuticas de las mismas son útiles en el tratamiento de infección por VIH después de una sospecha de exposición previa al VIH, por ejemplo, mediante transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, punción accidental con agujas o exposición a la sangre del paciente durante cirugía. Las sales pueden usarse también como terapia de último recurso, concretamente, una sal de potasio del compuesto A puede usarse para tratar infección por VIH, SIDA o CRS en sujetos positivos de VIH cuya carga vírica alcanzó niveles indetectables mediante terapias convencionales (por ejemplo, terapias que emplean inhibidores de proteasa conocidos en combinación con uno o más inhibidores de transcriptasa inversa conocidos), y que recayeron entonces debido a la emergencia de mutantes de VIH resistentes a los inhibidores conocidos.

El compuesto A es un inhibidor de la integrasa de VIH. El compuesto A se ha ensayado en un ensayo de inhibición de integrasa en que se cataliza la transferencia de hebra por integrasa recombinante, y se ha encontrado que es un inhibidor potente. El ensayo de transferencia de hebra se describe en el ejemplo 193 del documento WO 02/30930. Se ha encontrado también que el compuesto A es activo en un ensayo para la inhibición de la infección aguda por VIH de linfocitos T realizado según Vacca *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91: 4096-4100.

Se da a conocer una sal de potasio cristalina del compuesto A. Se da a conocer adicionalmente una sal de potasio cristalina anhidra del compuesto A. La presente invención es una sal de potasio cristalina anhidra del compuesto A que es una sal de potasio cristalina en forma 1 del compuesto A, en la que la sal de forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación K_{α} de cobre (concretamente, la fuente de radiación es una combinación de radiación $K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$ de cobre) que comprende valores de 2Θ (concretamente, reflexiones a los valores de 2Θ) de 5,9, 20,0 y 20,6 grados. En un aspecto de esta realización, la sal de potasio cristalina de forma 1 del compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación K_{α} de cobre que comprende valores de 2Θ de 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6 grados. En otro aspecto de esta realización, la sal de K cristalina de forma 1 del compuesto A es como se define originalmente o como se define en el aspecto anterior, y se caracteriza adicionalmente por una curva de calorimetría de barrido diferencial, obtenida a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en un recipiente cerrado en atmósfera de nitrógeno, que exhibe una sola endotermia con una temperatura máxima de aproximadamente 279°C. La sal de K cristalina de forma 1 es una sal de monopotasio. La sal de potasio cristalina de forma 1 del compuesto A ha exhibido una biodisponibilidad oral superior y una farmacocinética mejorada (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$ y AUC mejorados) en ratas y perros respecto al compuesto A tal cual.

Se da a conocer adicionalmente una sal de potasio cristalina del compuesto A que es una sal de K cristalina hidratada. La sal de potasio cristalina hidratada es una sal de potasio cristalina hidratada de forma 2 del compuesto A en la que la sal de forma 2 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación K_{α} de cobre que comprende valores de 2Θ de 7,9, 13,8 y 24,5 grados. La sal de potasio cristalina de forma 2 del compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación K_{α} de cobre que comprende valores de 2Θ de 7,9, 13,8, 15,7, 24,5 y 31,5 grados. La sal de K cristalina de forma 2 del compuesto A es como se define originalmente o como se define en el aspecto anterior, y se caracteriza adicionalmente por una curva de calorimetría de barrido diferencial, obtenida a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en un recipiente cerrado en atmósfera de nitrógeno, que exhibe dos amplias endotermias con temperaturas máxima de aproximadamente 146°C y 239°C y una tercera endotermia estrecha con una temperatura máxima de aproximadamente 276°C.

Se dan a conocer también composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de potasio del compuesto A como se define originalmente, o como se expone en cualquiera de las realizaciones o aspectos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

55 Se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden el producto realizado combinando una sal de potasio del compuesto A como se define originalmente o como se expone en cualquiera de las realizaciones o aspectos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Se dan a conocer adicionalmente combinaciones farmacéuticas de (i) una sal de potasio del compuesto A como se define originalmente o como se expone en cualquiera de las realizaciones o aspectos anteriores y (ii) un agente anti-VIH seleccionado del grupo constituido por agentes antivíricos de VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos; en las que la sal de K del compuesto A y el agente anti-VIH se emplean cada uno en una cantidad que vuelva la combinación eficaz para inhibir la integrasa de VIH para el tratamiento o profilaxis de infección por VIH, o para el tratamiento o profilaxis o retardo del inicio del SIDA. En una realización, las combinaciones farmacéuticas incluyen una sal de potasio del compuesto A y un agente anti-VIH que es un antivírico seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH.
- 10 Una combinación farmacéutica (concretamente, una sal de potasio del compuesto A en combinación con otro agente anti-VIH) puede administrarse separada o conjuntamente, y cuando se administra separadamente, los compuestos activos pueden administrarse simultáneamente o en diferentes momentos (por ejemplo, alternadamente). Cuando los compuestos activos se administran conjuntamente (tal cual o más típicamente en una composición farmacéutica), pueden ser parte de una composición individual (por ejemplo, una mezcla de los compuestos que incluye opcionalmente uno o más excipientes) o pueden estar en composiciones separadas (por ejemplo, composiciones encapsuladas que contienen respectivamente uno de los compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes) que pueden envasarse conjunta o separadamente.
- 15 Se da a conocer adicionalmente lo siguiente:
- 20 (a) Un procedimiento de tratamiento o profilaxis de infección por VIH en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A.
- (b) Un procedimiento de retardo del inicio del SIDA en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A.
- (c) Un procedimiento de tratamiento o profilaxis del SIDA en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A.
- 25 (d) Un procedimiento de inhibición de la integrasa de VIH en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A.
- (e) Un procedimiento de tratamiento o profilaxis de infección por VIH en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 (f) Un procedimiento de retardo del inicio del SIDA en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.
- (g) Un procedimiento de tratamiento o profilaxis del SIDA en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 (h) Un procedimiento de inhibición de la integrasa de VIH en un sujeto necesitado de ello, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable.
- (i) El procedimiento de (a), (b), (c) o (d), en el que la sal de potasio del compuesto A se administra en combinación con al menos un agente anti-VIH seleccionado del grupo constituido por agentes antivíricos del SIDA, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos, en el que la sal de K del compuesto A y el agente anti-VIH se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz en dicho procedimiento.
- 40 (j) El procedimiento de (a), (b), (c) o (d), en el que la sal de potasio del compuesto A se administra en combinación con al menos un agente antivírico seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, en el que la sal de K del compuesto A y el agente antivírico se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz en dicho procedimiento.
- 45 (k) El procedimiento de (e), (f), (g) o (h), en el que la composición farmacéutica que comprende la sal de K del compuesto A se administra en combinación con al menos un agente anti-VIH seleccionado del grupo constituido por agentes antivíricos del SIDA, inmunomoduladores y agente antiinfecciosos, en el que la sal de K del compuesto A y el agente anti-VIH se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz en dicho procedimiento.
- 50 (l) El procedimiento de (e), (f), (g) o (h), en el que la composición farmacéutica que comprende la sal de K del compuesto A se administra en combinación con al menos un agente antivírico seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores

nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, en el que la sal de K del compuesto A y el agente antivírico se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz en dicho procedimiento.

5 Las realizaciones adicionales dadas a conocer incluyen los procedimientos expuestos en (a)-(i) anteriormente, en las que la sal de potasio del compuesto A empleada en la presente memoria es una sal de potasio del compuesto A como se expone en una de las diversas realizaciones y aspectos descritos anteriormente.

10 Se da a conocer en la presente memoria una sal de potasio del compuesto (A) (i) para uso en, (ii) para uso como medicamento para, o (iii) para uso en la preparación de un medicamento para: (a) la inhibición de la integrasa de VIH, (b) el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH o (c) el tratamiento, profilaxis o retardo del inicio del SIDA. En estos usos, la sal de K del compuesto A puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti-VIH seleccionados de agentes antivíricos de VIH, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores. Estos usos incluyen los usos recién descritos en los que la sal de potasio del compuesto A empleada en ellos es una sal de potasio del compuesto A como se expone en una de las diversas realizaciones y aspectos descritos anteriormente.

15 Un proceso para la preparación de una sal de potasio cristalina del compuesto A (designada como alternativa en la presente memoria como "proceso P1") comprende:

(A1-1) mezclar una solución acuosa de una base de potasio con una mezcla que comprende compuesto A, agua y una primera cantidad de un alcohol, formando una solución básica de compuesto A, y filtrar opcionalmente la solución; y

20 (A1-2) sembrar la solución formada en la etapa A1-1 y diluir opcionalmente la solución sembrada con una segunda cantidad del alcohol; o

(B1-1) sembrar una mezcla que comprende compuesto A y una primera cantidad de un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por un alcano halogenado, dialquiléter, dialcoxialcano, éter cíclico o diéter, trialquilamina, amida terciaria, N-alquilpirrolidona, dialquilsulfóxido y alcanonitrilo; y

(B1-2) añadir una solución acuosa de una base de potasio a la mezcla sembrada de la etapa B1-1; y

25 (C1) envejecer la solución sembrada resultante de la etapa A1-2 o de la etapa B1-2, proporcionando la sal de potasio cristalina del compuesto A

Todas las etapas del proceso P1 se realizan opcional, aunque preferiblemente, con remoción (por ejemplo, agitación).

30 El compuesto A tiene una solubilidad limitada en agua y en el alcohol (por ejemplo etanol) y por consiguiente el compuesto A puede ser difícil de disolver completamente en la mezcla de alcohol-agua. Por consiguiente, la mezcla de compuesto A-alcohol-agua empleada en la etapa A1-A está típicamente en forma de una suspensión densa antes de la adición de la base acuosa. Durante la etapa A1-1, la base reacciona con el compuesto A suspendido convirtiéndolo en la sal de K, que es relativamente bastante soluble en la mezcla de alcohol-agua, teniendo como resultado que la suspensión densa se transforme típicamente en una solución salina relativamente transparente. El fin de la filtración opcional de la etapa A1-1 es eliminar cualquier compuesto A no disuelto o precipitado de la solución y/o clarificar la solución antes de la siembra.

35 El compuesto A puede emplearse en la etapa A1-1 en cualquier cantidad que dé como resultado en última instancia la formación de al menos algo de la sal de K cristalina deseada. Sin embargo, se prefiere emplear una cantidad de compuesto A que proporcione una solución altamente supersaturada de la sal de K tras la terminación de la adición de base acuosa en la etapa A1-1 y antes de la siembra, de modo que pueda maximizarse la producción de sal de K cristalina del proceso

40 El fin de la dilución opcional con alcohol en la etapa A1-2 es proporcionar condiciones favorables para la cristalización de la sal de K, concretamente, la sal de K es menos soluble en alcohol que en agua.

45 El alcohol empleado en la etapa A1-1 puede ser cualquier alcohol que, en las condiciones empleadas, esté en fase líquida, sea químicamente inerte y que disuelva, suspenda y/o disperse el compuesto A para poner en contacto el compuesto A y la base de potasio y permitir la cristalización de la sal de K deseada del compuesto A. El alcohol es típicamente aquel en que el compuesto A tenga una mayor solubilidad que la sal de K del compuesto A, para proporcionar condiciones favorables para la cristalización de la sal de K del compuesto A. Los alcoholes adecuados para uso en la etapa A1-1 incluyen alcoholes alquílicos y alcoholes cicloalquílicos tales como alcoholes alquílicos C₁₋₆ y alcoholes cicloalquílicos C₄₋₆. Los alcoholes adecuados incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ciclobutanol y ciclopentanol. En una realización, el alcohol es un alcohol alquílico C₁₋₄. En otra realización, el alcohol es metanol o etanol. Es un alcohol preferido para uso en la etapa A1-1 el etanol.

50 El disolvente orgánico empleado en la etapa B1-1 puede ser cualquier alcano halogenado, dialquiléter, dialcoxialcano, éter cíclico o diéter, trialquilamina, amida terciaria, N-alquilpirrolidona, dialquilsulfóxido o alcanonitrilo

que, en las condiciones empleadas, esté en fase líquida, sea químicamente inerte y disuelva, suspenda y/o disperse el compuesto A para poner en contacto el compuesto A y la base de potasio y permitir la cristalización de la sal de K deseada del compuesto A. El estado físico de la mezcla de disolvente orgánico-compuesto A antes de la siembra dependerá de factores tales como la elección del disolvente, la cantidad de compuesto A empleada y la temperatura.

5 La mezcla puede ser, por ejemplo, una solución en que el compuesto A se disuelve completamente en el disolvente orgánico o una suspensión densa en que parte (de minoritaria a mayoritaria) del compuesto A permanece sin disolver. Algunos disolventes (por ejemplo, DMSO, acetonitrilo, NMP y DMF) forman típicamente soluciones con el compuesto A (concretamente, disuelven esencialmente todo el compuesto A) a las concentraciones de compuesto A y en las condiciones empleadas típicamente en la etapa B1-1. El compuesto A sin disolver en la mezcla B1-1 se

10 disolverá típicamente durante la adición de la base acuosa en la etapa B1-2 y posteriormente cristalizará o permanecerá en solución como la sal de K.

El disolvente orgánico de la etapa B1-1 es también típicamente aquel en que el compuesto A tenga una mayor solubilidad que la sal de K del compuesto A, para proporcionar condiciones favorables para la cristalización de la sal de K del compuesto A.

15 Los ejemplos representativos de disolventes adecuados para uso en la etapa B1-1 incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, éter etílico, MTBE, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, trietilamina, tri-*n*-propilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina, DMF, DMAC, *N*-metilpirrolidona, *N*-etilpirrolidona, DMSO, acetonitrilo y propionitrilo.

20 Una realización del proceso P1 es el proceso como se expone originalmente antes, en el que el disolvente orgánico empleado en la etapa B1-1 es un alcano halogenado C₁₋₈ lineal o ramificado, un dialquiléter en el que cada alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄, un alcano C₁₋₄ lineal o ramificado sustituido con dos grupos -O-alquilo C₁₋₄ (que son iguales o diferentes), un éter cíclico o diéter C₄₋₆, una trialquil C₁₋₄-amina, una *N,N*-dialquil C₁₋₄-alquil C₁₋₄-amida, una *N*-alquil C₁₋₄-pirrolidona, un dialquil C₁₋₄-sulfóxido o un alcano C₂₋₄-nitrilo.

25 En otra realización, el disolvente orgánico empleado en la etapa B1-1 es acetonitrilo, propionitrilo, THF, DMF, DMAC, *N*-metilpirrolidona o *N*-etilpirrolidona. En una realización preferida, el disolvente es acetonitrilo o NMP.

La sal de potasio empleada en la etapa A1-1 o la etapa B1-2 comprende adecuadamente hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o alcóxido de potasio. El término "alcóxido de potasio" designa una sal de potasio de un alcohol alquílico. El alcóxido de potasio es adecuadamente la sal de un alcohol alquílico C₁₋₆ (concretamente, KOR en que R es alquilo C₁₋₆), y es típicamente la sal de un alcohol alquílico C₁₋₄. Los alcóxidos de

30 potasio adecuados incluyen, por ejemplo, metóxido de potasio, etóxido de potasio, propóxido de potasio e isopropóxido de potasio. Una realización del proceso P1 es el proceso como se expone originalmente antes o como se expone en una realización anterior en el que, cuando se emplea un alcóxido de potasio en la etapa A1-1, el alcohol tiene el mismo grupo alquilo que la base alcóxido; concretamente, se emplea MeOH con KOMe, se emplea EtOH con KOEt, se emplea iso-PROH con isopropóxido de potasio y así.

35 Otra realización del proceso P1 es el proceso como se expone originalmente antes o como se expone en una realización anterior, en la que la base de potasio empleada en la etapa A1-1 o la etapa B1-2 comprende KOH, KOMe y KOEt. En un aspecto de esta realización, la base de potasio es KOH.

La base de potasio (por ejemplo KOH) puede emplearse en cualquier proporción con respecto al compuesto A que dé como resultado la formación de al menos algo de la sal de potasio deseada. La base puede añadirse

40 adecuadamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 equivalentes por equivalente de compuesto A. La base se añade típicamente en una proporción que, en las condiciones de reacción empleadas (por ejemplo, temperatura, grado de remoción, etc.) permita la conversión de al menos una porción mayoritaria (concretamente, de más de un 50%) del compuesto A en la sal deseada. El uso de cantidades en exceso de base puede conducir a la formación de productos de hidrólisis, mientras que el uso de cantidades

45 subequivalentes de base puede limitar indebidamente el nivel de conversión, dando como resultado cantidades excesivas de compuesto A no reaccionado. Por consiguiente, la base se añade típicamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,1 equivalentes por equivalente de compuesto A, y se añade más típicamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,90 a aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente de compuesto A.

50 Puede emplearse cualquier cantidad de cristal de semilla en la etapa A2 o la etapa B1-2 que induzca o ayude a la cristalización de la forma cristalina deseada de la sal de K del compuesto A. No se emplean típicamente cantidades relativamente muy bajas de cristal, puesto que pueden ser mínimamente eficaces en la inducción o ayuda de la cristalización. Por otro lado, no se emplean típicamente cantidades muy grandes de cristal porque es un malgasto de material superar la cantidad necesaria para efectuar la cristalización. Por consiguiente, los cristales de siembra se

55 emplean adecuadamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso) basado en el peso del compuesto A (por ejemplo, 10% en peso significa que se emplean 10 g de semilla por 100 g de compuesto A), y se emplea típicamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso, basado en el peso del compuesto A.

- 5 Las etapas A1-1 y A1-2 o las etapas B1-1 y B1-2 pueden realizarse en un intervalo amplio de temperatura, en el que la temperatura de la etapa A1-1 o la etapa B1-2 es tal que el compuesto A sea soluble en el medio de reacción (concretamente, una solución sembrada que contiene base de un disolvente orgánico adecuado como se expone anteriormente y agua) y la sal cristalina del compuesto A sea al menos parcialmente insoluble en el medio. Cada etapa se realiza adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C, se realiza típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C, y se realiza más típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C).
- 10 El envejecimiento de la etapa C1 puede realizarse a cualquier temperatura que conduzca a la formación de la forma cristalina deseada de la sal de K del compuesto A. La etapa C1 se realiza adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C, se realiza típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50°C), y se realiza más típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C).
- 15 Una realización del proceso P1 es el proceso como se expone originalmente antes o como se expone en una realización anterior, en el que las etapas A1-1, A1-2 y C1 o las etapas B1-1, B1-2 y C1 se realizan todas en el mismo intervalo de temperatura. En un aspecto de esta realización, se realiza cada una de las etapas a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C).
- 20 Es otra realización del proceso P1 el proceso como se expone originalmente antes o como se expone en una realización anterior, en el que las etapas A1-1 y A1-2 o las etapas B1-1 y B1-2 se realizan cada una en el mismo intervalo de temperatura, pero la etapa C1 se realiza a menor temperatura. En un aspecto de esta realización, las etapas A1-1 y A1-2 o las etapas B1-1 y B1-2 se realizan cada una a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C) y la etapa C1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20°C (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C). En otro aspecto de esta realización, las etapas A1-1 y A1-2 o las etapas B1-1 y B1-2 se realizan cada una a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C) y la etapa C1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5°C).
- 25 El tiempo de envejecimiento puede variar en un intervalo amplio dependiendo, entre otras cosas, de la temperatura de envejecimiento, la elección del disolvente, la elección de la base y las cantidades relativas y concentraciones de compuesto A, base y semilla cristalina. El envejecimiento se realiza típicamente durante un tiempo suficiente para obtener un 50% o más (y preferiblemente un 90% o más) del rendimiento teórico de la sal de K de las aguas madre.
- 30 En cualquier caso, el tiempo de envejecimiento está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 24 horas, y está más típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas. Es típicamente deseable evitar tiempos de envejecimiento relativamente largos (por ejemplo, de más de aproximadamente 12 horas), puesto que se ha observado que el nivel de impurezas que se incorporan al producto cristalino puede aumentar al aumentar el tiempo de envejecimiento.
- 35 La proporción de agua a alcohol empleada en la etapa A1-1 puede variar en un intervalo amplio. Por otro lado, la sal de potasio del compuesto A es comparativamente bastante soluble en agua, y por tanto puede ser deseable limitar la proporción de agua empleada para aumentar el rendimiento de cristalización de las aguas madre. La relación de volumen a volumen de alcohol a agua puede estar adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 20:80, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 30:70, y está más típicamente en el intervalo de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60 (por ejemplo, de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 45:55).
- 40 En la etapa A1-2, puede diluirse la solución sembrada con una cantidad adicional del alcohol. Como se observó anteriormente, la sal de K del compuesto A es menos soluble en el alcohol que en agua, y por tanto la dilución con el alcohol tiende a proporcionar condiciones favorables para la cristalización de la sal de K. La relación de volumen a volumen del alcohol disolvente a agua en la solución sembrada diluida puede ser adecuadamente de al menos aproximadamente 60:40, es típicamente de al menos aproximadamente 80:20 (por ejemplo, de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 80:20), y es más típicamente de al menos de aproximadamente 90:10 (por ejemplo, de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 90:10).
- 45 El disolvente orgánico y el agua pueden estar presentes en la etapa B1-2 en cualquier proporción entre sí que dé como resultado la formación de al menos algo de sal de K cristalina del compuesto A. Como se observa anteriormente, el compuesto A tiene una mayor solubilidad en el disolvente orgánico que la sal de K del compuesto A, y por tanto aumentar la proporción del disolvente orgánico tiende a favorecer la cristalización de la sal de K. Por otro lado, la sal de K del compuesto A es típicamente más soluble en agua que en disolvente orgánico, y por tanto es deseable limitar la cantidad de agua introducida en el sistema mediante la adición de la base acuosa, para
- 50 minimizar la cantidad de sal dejada en las aguas madre durante la cristalización. La relación de volumen a volumen
- 55
- 60

de disolvente orgánico a agua en la solución de la etapa B1-2 puede ser adecuadamente de al menos aproximadamente 70:30, es típicamente de al menos aproximadamente 80:20 (por ejemplo, de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 80:20) y es más típicamente de al menos aproximadamente 90:10 (por ejemplo, de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 90:10).

- 5 Otras realizaciones del proceso P1 incluyen el proceso como se expone originalmente y como se expone en cada una de las realizaciones anteriores, en el que cada uno de los procesos comprende adicionalmente:

(D1) recuperar la sal de K cristalina del compuesto A de la solución envejecida. En un aspecto de esta realización, la sal de K cristalina se recupera mediante filtración obteniéndose una torta cristalina, lavando opcionalmente la torta con otro disolvente orgánico que es el mismo o diferente que el alcohol empleado en la etapa A1-1 o el disolvente orgánico empleado en la etapa B1-1, y secando.

10

Otra realización del proceso P1 es el proceso que comprende:

(A1-1) mezclar una solución acuosa de KOH con una mezcla que comprende compuesto A, agua y una primera cantidad de etanol formando una solución básica de compuesto A y, opcionalmente, filtrar la solución;

15

(A1-2) sembrar la solución formada en la etapa A1-1 y diluir la solución sembrada con una segunda cantidad de etanol para obtener una solución sembrada diluida; y

(C1) envejecer la solución sembrada diluida de la etapa A1-2 proporcionando la sal de K cristalina del compuesto A.

Los aspectos de la realización anterior incluyen el proceso como se acaba de describir, que incorpora uno o más de los siguientes rasgos (i) a (viii):

20

(i) La etapa A1-1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C);

(ii) la etapa A1-2 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C);

(iii) la etapa C1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 30° C (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20°C, o de aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C);

25

(iv) en la etapa A1-1, la solución básica tiene una relación de volumen a volumen de etanol a agua en el intervalo de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 30:70;

(v) en la etapa A1-2, la solución sembrada diluida tiene una relación de volumen a volumen de etanol a agua de al menos aproximadamente 80:20;

30

(vi) se emplean cristales de siembra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso) basada en el peso total del compuesto A;

(vii) se emplea KOH en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente de compuesto A; y

35

(viii) el proceso comprende adicionalmente la etapa D1, que es recuperar la sal de K cristalina del compuesto A (por ejemplo, separando la sal de K cristalina de la solución envejecida mediante filtración, obteniéndose una torta cristalina, lavando opcionalmente la torta con una tercera cantidad de etanol, y secando).

Es aún otra realización del proceso P1 el proceso que comprende:

(B1-1) sembrar una solución que comprende compuesto A y acetonitrilo;

(B1-2) añadir una solución acuosa de KOH a la solución sembrada formada en la etapa B1-1; y

(C1) envejecer la solución de la etapa B1-2, proporcionando la sal de K cristalina del compuesto A.

40

Los aspectos de la realización anterior incluyen el proceso recién descrito, que incorpora uno o más de los siguientes rasgos (i) a (viii):

(i) la etapa B1-1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C);

45

(ii) la etapa B1-2 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C);

(iii) la etapa C1 se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30°C);

(iv) la solución sembrada obtenida en la etapa B1-2 tiene una relación de volumen a volumen de acetonitrilo a agua de al menos aproximadamente 90:10;

(v) se emplean los cristales de siembra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso) basada en el peso total del compuesto A; y

5 (vi) se emplea KOH en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente del compuesto A; y

(vii) el proceso comprende adicionalmente la etapa D1, que es recuperar la sal de K cristalina del compuesto A (por ejemplo, separando la sal de K cristalina de la solución envejecida mediante filtración, obteniéndose una torta cristalina, lavando la torta con acetonitrilo y secando).

10 Las realizaciones adicionales del proceso P1 incluyen el proceso como se expone originalmente y como se expone en cada una de las realizaciones anteriores, en el que el cristal de siembra empleado en el proceso comprende la sal de potasio cristalina del compuesto A de forma 1 y la sal cristalina resultante del proceso comprende la sal de potasio cristalina del compuesto A de forma 1.

15 La etapa de siembra expuesta anteriormente en el proceso P1 es opcional en el sentido de que la sal de K cristalina del compuesto A puede obtenerse sin siembra. Sin embargo, se prefiere la siembra como medio para inducir o ayudar a la cristalización en general y para preparar formas cristalinas específicas (por ejemplo la forma 1) en particular.

20 Como se observa anteriormente, se da a conocer en la presente memoria la administración de una cantidad eficaz de una sal de potasio del compuesto A (sola o como componente activo de una composición farmacéutica) para la inhibición de integrasa de VIH, para el tratamiento o la profilaxis de infección por VIH, o para el tratamiento, profilaxis o retardo del inicio del SIDA en un sujeto necesitado de dicha inhibición, tratamiento, profilaxis o retardo. Se da a conocer en la presente memoria el uso de una sal de potasio del compuesto A en combinación con un agente anti-VIH.

25 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) con respecto a una sal de K del compuesto A, significa proporcionar la sal al individuo necesitado de inhibición, tratamiento o profilaxis. Cuando se proporciona una sal de potasio del compuesto A en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, agentes antivíricos útiles para el tratamiento o la profilaxis de infección por VIH o SIDA), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada una la provisión del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo (separada o conjuntamente) o en momentos diferentes.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "composición" se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

Se entiende por "farmacéuticamente aceptable" que los ingredientes de la composición farmacéutica deban ser compatibles entre sí y no nocivos para el receptor de los mismos.

35 El término "sujeto" como se usa en la presente memoria designa un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

40 El término "cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. La cantidad eficaz puede ser una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. La cantidad eficaz puede ser también una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. El término incluye también en la presente memoria la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la integrasa de VIH y desencadenar así la respuesta que se está buscando (concretamente, "una cantidad eficaz para inhibición"). El ingrediente activo (concretamente compuesto A) se administra en forma de una sal de potasio, y las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma fenólica libre del compuesto A.

45 El término "agente anti-VIH" significa un agente que es eficaz en uno o más de los siguientes usos: inhibir la integrasa u otra enzima necesaria para la replicación o infección de VIH, la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH, el retardo del inicio del SIDA, la profilaxis del SIDA o el tratamiento del SIDA. Los agentes anti-VIH adecuados incluyen agentes antivíricos de VIH/SIDA, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores. Los agentes anti-VIH adecuados incluyen aquellos enumerados en la Tabla 1 como sigue:

50

ES 2 375 788 T3

ANTIVÍRICOS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante (marca comercial y/o localización)</u>	<u>Indicación (actividad)</u>
abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Welcome (ZIAGEN®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
abacavir + lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa)
acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
ACH 126443	Achillion Pharm.	Infecciones por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
dipivoxilo de adefovir GS480	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa)
AL-721	Ethigen (Los Ángeles, CA)	CRS, LGP, positivo de VIH, SIDA
interferón α	GlaxoSmithKline	Sarcoma de Kaposi, VIH, en combinación con Retrovir
AMD3100	AnorMed	Infección por VIH, SIDA, CRS (antagonista de CXCR4)
amprenavir 141 W94	GlaxoSmithKline (AGENERASE®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
GW 141		
VX478 (Vertex)		
ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
anticuerpo que neutraliza interferón α aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharma	Infección por VIH, SIDA, CRS
β -fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
capravirina (AG-1549, S-1153)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1

ES 2 375 788 T3

(cont.)

cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	Infección por VIH
inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
citoveno	Syntex	CMV con pérdida de visión, retinitis periférica por CMV
ganciclovir		
delavirdina	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivo de VIH asintomático
ddC (zalcitabina, didesoxicitidina)	Hoffmann-La Roche (HIVID®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
ddI (didanosina, didesoxiinosina)	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
DPC 681 y DPC 684	DuPont	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidores de proteasa)
DPC 961 y DPC 083	Bristol-Myers Squibb (de DuPont Pharma)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa)
EL10	Elan Corp PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
efavirenz (DMP266)	Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de TI)
famciclovir	Novartis (FAMVIR®)	Herpes zóster, herpes simple
emtricitabina	Gilead (EMTRIVA®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
FTC	Emory University	
emivirina	Gilead (de Triangle Pharmaceuticals) (COACTINON®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
enfuvirtida	Trimeris & Roche (FUZEON®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la fusión)
T20		
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
fosamprenavir	Glaxo Smith Kline	Infección por VIH, SIDA, CRS (profármaco de amprenavir)
hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
interferón β recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón α-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
indinavir (sal sulfato)	Merck (CRIXIVAN®)	Infección por VIH, SIDA, CRS, positivo de VIH asintomático (inhibidor de proteasa)

ES 2 375 788 T3

(cont.)

ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
JE2147/AG1776	Agouron	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline (EPIVIR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline (COMBIVIR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH
lopinavir (ABT-378)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS, (inhibidor de proteasa)
lopinavir + ritonavir (ABT-378/r)	Abbott (KALETRA®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
nelfinavir	Agouron (VIRACEPT®)	Infección por VIH, SIDA, CRS, (inhibidor de proteasa)
nevirapina	Boehringer Ingelheim (VIRAMUNE®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs. (Belmont, CA)	SIDA
PRO 140	Progenics	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor del correceptor CCR5)
PRO 542	Progenics	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la unión)
fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS
ritonavir (ABT-538)	Abbott (NORVIR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
saquinavir	Hoffmann-La Roche (FORTOVASE®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
estavudina, d4T dideshidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
T-1249	Trimeris	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de fusión)

ES 2 375 788 T3

(cont.)

TAK-779	Takeda	Infección por VIH, SIDA, CRS (antagonista de receptor de CCR5 inyectable)
tenofovir	Gilead (VIREAD®)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleotídico de transcriptasa inversa)
tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
TMC-120 y TMC-125	Tibotec	Infecciones por VIH, SIDA, CRS (inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa)
TMC-126	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
valaciclovir	GlaxoSmithKline	Infecciones genitales por HSV y CMV
virazol	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Positivo de VIH asintomático, LAS, CRS
ribavirina		
zidovudina, AZT	GlaxoSmithKline (RETROVIR®)	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi en combinación con otras terapias (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)

INMUNOMODULADORES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246.738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión de VIH con células CD4+
Interferón γ	Genentech	CRS en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Hoeschst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de partícula nuclear de VIH	Rorer	Seropositivo de VIH
IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
interleucina 2		
IL-2	Hoffmann-La Roche	SIDA, CRS, VIH en combinación con AZT
interleucina 2	Immunex	

ES 2 375 788 T3

(cont.)

IL-2 interleucina 2 (aldesleucina)	Chiron	SIDA, aumento del recuento de células CD4
inmunoglobulina intravenosa (humana)	Quate Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
EVIREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
dietilditiocarbamato Imuthiol	Merieux Institute	SIDA, CRS
interferón $\alpha 2$	Schering-Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
metioninencefalina	TNI Pharmaceuticals (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Tripéptido de muramilo del factor estimulante de colonia de granulocitos	Amgen	SIDA en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapia
CD4 humanas solubles recombinantes rCD4	Genentech	SIDA, CRS
híbridos de rCD4-IgG		SIDA, CRS
CD4 humanas solubles recombinantes	Biogen	SIDA, CRS
interferón $\alpha 2a$	Hoffmann-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS en combinación con AZT
SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
T4 soluble		
timopentina	Immunobiology Research Institute	Infección por VIH
factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	CRS en combinación con interferón γ
etanercept	Immunex Corp (ENBREL®)	Artritis reumatoide
infliximab	Centocor (REMICADE®)	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn

ANTIINFECCIOSOS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
fluconazol en pastilla	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
nistatina en pastilla	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
eflornitina de ornidilo en pastilla	Merrell Dow.	PCP
isetionato de pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
trimetoprim		Antibacteriano

(cont.)

trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea por criptosporidia
intraconazol R51211	Janssen Pharm.	Histoplasmosis, meningitis criptocócica
trimetrexato	Warner-Lambert	PCP

OTROS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia con AZT
hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Caquexia consuntiva relacionada con el SIDA
antagonista de receptor de leucotrieno B4		Infección por VIH
acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb.	Tratamiento de anorexia asociada al SIDA
proteína C4 soluble y derivados		Infección por VIH
testosterona	Alza, Smith Kline	Consunción relacionada con el SIDA
nutrición entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

- Con fines de inhibición de integrasa de VIH, tratamiento o profilaxis de la infección por VIH o tratamiento, profilaxis o retardo del inicio del SIDA, puede administrarse una sal de potasio del compuesto A mediante cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. La sal de potasio puede administrarse mediante cualquier medio convencional disponible para uso junto con los productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Puede administrarse sola, pero se administra típicamente con un portador farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica estándar. Una sal de K del compuesto A puede administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión), mediante pulverizador de inhalación o por vía rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de la sal de K y portadores, coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) pueden prepararse según técnicas conocidas en la materia y pueden emplearse cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse según técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, agentes lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse según técnicas conocidas en la materia y emplean típicamente agua estéril como portador y opcionalmente otros ingredientes tales como un auxiliar de solubilidad. Las soluciones inyectables pueden prepararse según procedimientos conocidos en la materia en los que el portador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Se proporciona una descripción adicional de los procedimientos adecuados para uso en la preparación de las composiciones farmacéuticas dadas a conocer y de los ingredientes adecuados para uso en dichas composiciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.
- En una realización preferida, se administra la sal de potasio del compuesto A por vía oral en una composición farmacéutica que comprende la sal de K del compuesto A e hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC 2910), en la que la composición se comprime en un comprimido. En otra realización preferida, se administra la sal de potasio del compuesto A por vía oral en una composición farmacéutica que comprende la sal de K del compuesto A, un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K4M) y lactosa (por ejemplo, lactosa hidratada secada por pulverización), comprimiéndose la composición en un comprimido.

Puede administrarse una sal de potasio del compuesto A por vía oral en un intervalo de dosificación (todas las dosis dadas a conocer en la presente memoria se basan en un ingrediente activo) de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo ser humano) al día en una dosis única o en dosis divididas. Es un intervalo de dosificación preferido de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día en una dosis única o en dosis divididas. Es otro intervalo de dosificación preferido de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en dosis única o divididas. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 840, 900 y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Es una dosificación preferida de la sal de potasio del compuesto A (por ejemplo, forma 1) para seres humanos adultos la administración oral en forma de cápsulas o comprimidos en una cantidad de 100 mg a 600 mg dos veces al día. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y momento de la administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria incluyen las siguientes: SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida; CRS= complejo relacionado con el SIDA; AUC= área bajo la curva para una representación de concentración plasmática frente al momento del último muestreo (por ejemplo, 24 horas); Bz = benzoílo; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración plasmática máxima; DIEA = diisopropiletilamina; DMAC = *N,N*-dimetilacetamida; DMADC = dicarboxilato de dimetilacetileno; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; DSC = calorimetría de barrido diferencial; Eq. = equivalente(s); AcOEt= acetato de etilo; EtOH = etanol; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; iso-Pr = isopropilo; IPA = alcohol isopropílico; KF= valoración Karl Fisher del agua; KOEt= etóxido de potasio; CL= cromatografía líquida; LCAP = porcentaje en superficie de la CL; LCWP = porcentaje en peso de la CL; Me = metilo; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; MSA = ácido metanosulfónico; MTBE = metil-*tert*-butiléter; PM= peso molecular; NMM = *N*-metilmorfolina; NMP = *N*-metilpirrolidona; RMN = resonancia magnética nuclear; *tert*-Bu = *tert*-butilo; TG = termogravimétrico; THF = tetrahidrofurano; XRPD = difracción de rayos X en polvo.

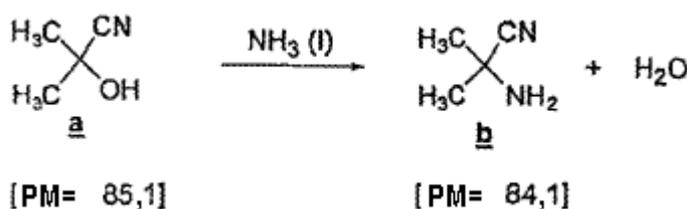
A menos que se afirme expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en la presente memoria son incluyentes. Por ejemplo, un intervalo de temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 80°C significa que la temperatura puede ser de aproximadamente 15°C o de aproximadamente 80°C o de cualquier valor entre medias.

Una referencia en la presente memoria a "equivalente" significa equivalente(s) molar(es).

Ejemplo 1

Preparación de compuesto A y de su sal de potasio cristalina de forma 1

Etapas 1: Formación de amina de Strecker

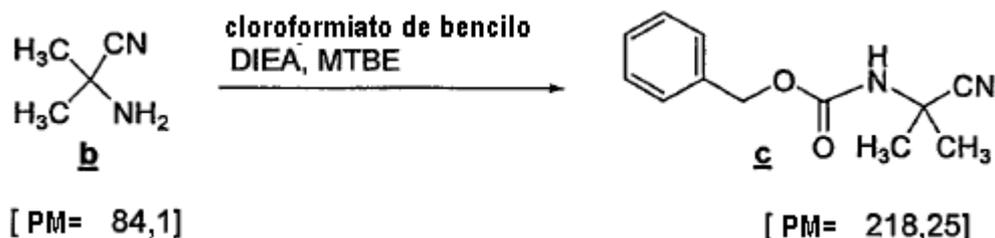


Material	PM	Eq.	Moles	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
Acetoncianhidrina (a)	85,1	1,0	129,3	11,0 kg	11,8 l	0,932
MTBE		4,0			44 l	
Amoniaco (g)	17,03	1,5	193,9	3,30 kg	4,9 l	0,674

Se cargó acetoncianhidrina (11,5 kg, 12,3 l) en un autoclave de 18,9 l y se dispuso el recipiente a presión de nitrógeno de 34,5 kPa. Se enfrió el autoclave a 10°C y se alimentó al recipiente gas amoniaco (~3,44 kg) a una presión de 207 kPa hasta que la reacción alcanzó la conversión completa, determinado por ensayo de CG (menos de un 0,5% de a). Se transfirió la suspensión resultante a una jarra de polietileno y se aclaró el autoclave con MTBE (aproximadamente 17 l). Se cargaron entonces la mezcla de reacción y el aclarado en un extractor de 100 l seguido de MTBE (15 l), se removió la mezcla y se separaron cuidadosamente las fases. Se reextrajo la fase acuosa con MTBE (5 l) y se separaron cuidadosamente las fases. Se combinaron las fases orgánicas y se cargaron en un matraz de 100 l equipado con un concentrador semicontinuo a través de un filtro en línea, y se concentró el lote (15-

20°C, bajo vacío) a aproximadamente 20 l para retirar cualquier amoniaco en exceso. Se obtuvo el aminonitrilo con 97% de rendimiento de ensayo (11,1 kg) por RMN en solución de MTBE.

Etapa 2: Adición del grupo protector benciloxicarbonilo (CBz)



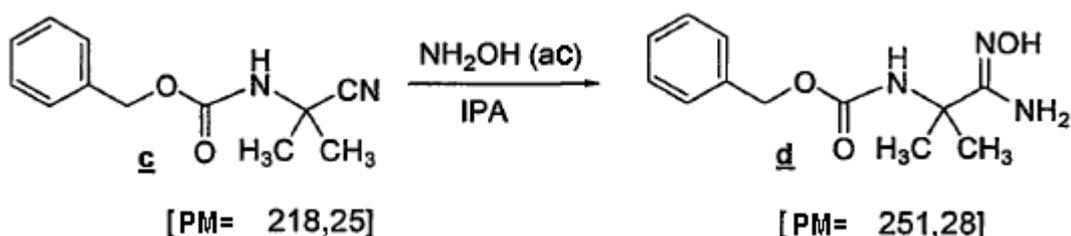
Material	PM	Eq.	Moles	Masa	Volumen
Aminonitrilo (b)	84,1		52,85	4,44 kg de ensayo	
Cloroformiato de bencilo	170,6	1,2	63,4	10,8 kg	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5 l

5

Se cargó en un matraz de 100 l limpio a simple vista que contenía un embudo de adición de 5 l, termopar y entrada de nitrógeno una solución al 59% en peso de cianoamina **b** en MTBE (4,44 kg de ensayo). Se diluyó adicionalmente la solución con MTBE (62,5 l) para llevar la concentración a aproximadamente 15 ml/g. Se cargó entonces cloroformiato de bencilo (1,20 eq., 10,42 kg, 61,10 mol) durante 15 min por el embudo de adición a una velocidad tal que se mantuviese la temperatura de lote por debajo de 35°C. Se añadió entonces DIEA (1,3 eq., 8,88 kg, 68,70 mol) durante 1,5 horas a la suspensión densa amarilla manteniendo la temperatura del lote por debajo de 35°C. La suspensión densa se volvió ligeramente más soluble al añadir DIEA, pero se observaron dos fases cuando se detuvo la agitación. Se envejeció la mezcla de reacción durante 16 horas a 20-25°C, después de lo cual se cargó agua destilada (20 l, 4,5 ml/g) al lote. Se transfirió entonces el lote a un extractor de 100 l y se separaron las fases. Se lavó entonces la fase orgánica con 3 x 10 l de agua y entonces con 15 l de salmuera. Se transfirió la fase orgánica mediante un filtro en línea de 10 µm a un matraz de fondo redondo de 100 l y se cambió posteriormente el disolvente a heptano:MTBE 90:10. Apareció cristalización durante el cambio de disolvente y el producto cristalino blanco resultante se filtró y lavó con 3 x 5 l de heptano:MTBE 90:10. Se obtuvo un total de 10,1 kg de producto (88% de rendimiento) con más de un 99% de A por HPLC. Se obtuvo un total de 26,7 kg de producto en 3 lotes con un rendimiento de aislamiento medio de un 86%.

20

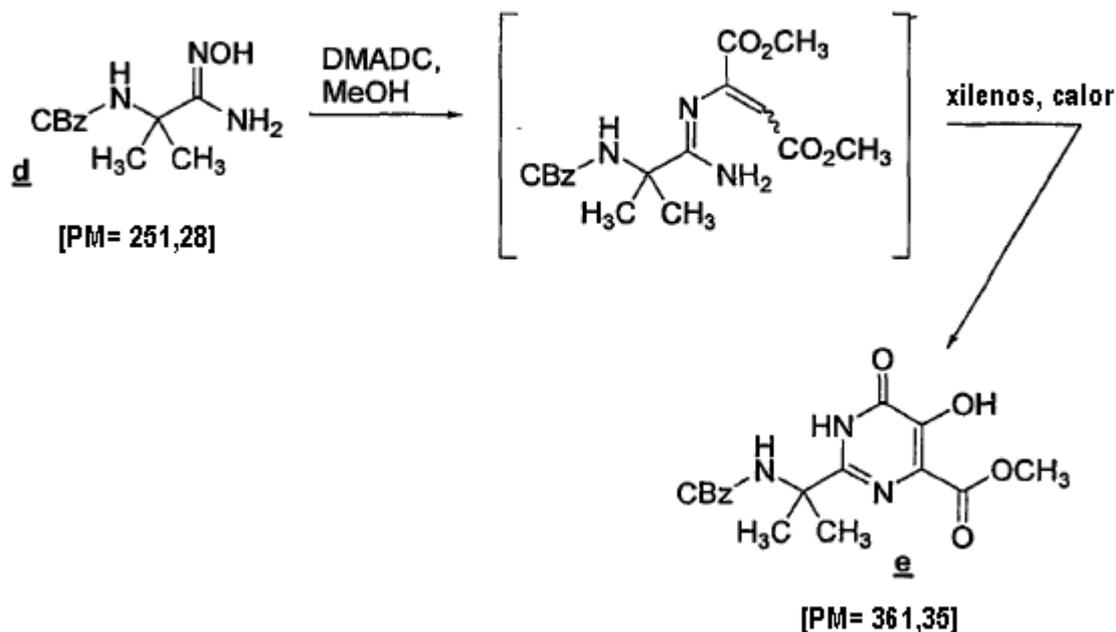
Etapa 3: Formación de amidoxima



Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
Aminonitrilo protegido (c)	218,25	1	15 g	
NH ₂ OH (al 50% en peso en agua)		1,2		5,05 ml
IPA				40 ml + 10 ml
n-heptano				40 ml + 50 ml

5 Se calentó a 60°C una solución de aminonitrilo (15 g) en IPA (40 ml) con agitación y se añadió NH₂OH en agua (5,05 ml) a esta temperatura durante el transcurso de 20 minutos. Se envejeció entonces la mezcla transparente durante 3 horas a 60°C, empezando a cristalizar producto de la solución a esta temperatura después de 2 horas. Se enfrió entonces la suspensión densa a 0-5°C y se añadió gota a gota n-heptano (40 ml) durante 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas a 0-5°C, se filtró la suspensión densa, se lavó la torta con IPA al 20% en solución de heptano (60 ml) y se secó entonces a vacío con corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, dando la amidoxima pura con un 88% de rendimiento.

Etapa 4: Formación de hidroxipirimidinona



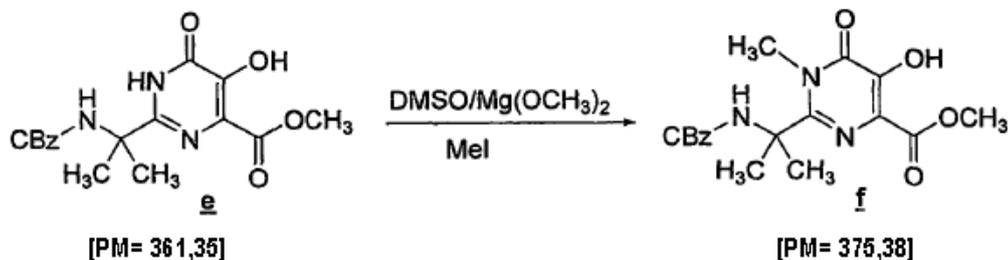
Material	PM	Eq.	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
Amidoxima (d)	251,28	1	2,9 kg		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12 l + 6 l	
Xilenos				15 l	
MTBE				9 l	

10 Se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (1,77 kg) a una suspensión densa de amidoxima (2,90 kg) en metanol (12 l) durante 20 minutos. Siguió una lenta exotermia tal que la temperatura de la suspensión densa aumentó de 20°C a 30°C durante 15-20 minutos. Después de 1,5 horas, la HPLC indicó más de un 95% de conversión en los aductos cis/trans intermedios. Se cambió entonces el disolvente a xilenos a presión reducida (temperatura máxima= 50°C), añadiéndose 2 volúmenes [2 x 7,5 l] y reduciéndose a un volumen final de 7,5 l. Se calentó entonces la mezcla de reacción a 90°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas, eliminando el MeOH restante con un barrido de nitrógeno. La temperatura se aumentó entonces en incrementos de 10°C durante 3,5 horas hasta 125°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Se aumentó finalmente la temperatura a 135°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 60°C y se añadió MeOH (2,5 l). Después de 30 minutos, se añadió lentamente MTBE (9 l) para formar un lecho de siembra. Se enfrió entonces el lote a 0°C durante 14 horas, se enfrió adicionalmente entonces a -5°C y se envejeció durante 1 hora antes de la filtración. Se lavaron los sólidos por desplazamiento con 10% de MeOH/MTBE (6 l y entonces 4 l; preenfriado a 0°C) y se secaron en el recipiente de filtro bajo barrido de nitrógeno, proporcionando 2,17 kg (51,7% de rendimiento corregido, 99,5% en peso).

25 Procedimiento de HPLC: columna: Zorbax C-8 4,6 mm x 250 mm; 40% de ACN/ 60% de H₃PO₄ al 0,1% a 90% de ACN/10% de H₃PO₄ al 0,1% durante 12 minutos, se mantiene 3 minutos y entonces de nuevo a 40% de ACN durante 1 minuto. Tiempos de retención: amidoxima d – 2,4 minutos, DMAD- 6,7 minutos, aductos intermedios – 8,4

y 8,6 minutos (el pico de 8,4 se cicla más rápido), producto e – 5,26 minutos, xilenos – varios picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

Etapa 5: N-Metilación



Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
Pirimidindiol (e)	361,35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ al 8% en peso en MeOH		2	11,95 kg	13,4 l
MeI		4	3,14 kg	1,38 l
DMSO				16 l
HCl 2 M				20 l
MeOH				14 l
Bisulfito de sodio al 5% en peso en agua				2 l
Agua				60 l

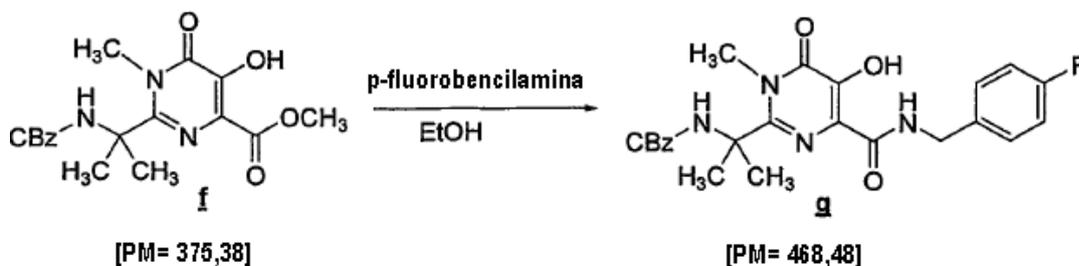
5

Se añadió una solución de Mg(OMe)₂ en MeOH (11,95 kg) a una solución de pirimidindiol e (2 kg) en DMSO (16 l), después de lo cual se evaporó el MeOH en exceso a vacío (4 kPa) a 40°C durante 30 minutos. Se enfrió entonces la mezcla a 20°C, después de lo cual se añadió MeI (1,38 ml) y se agitó la mezcla a 20-25°C durante 2 horas, y entonces a 60°C durante 5 horas a presión en un matraz cerrado. La HPLC mostró que la reacción se había completado. Se enfrió entonces la mezcla a 20°C, después de lo cual se añadió MeOH (14 l), seguido de la lenta adición de HCl 2 M (20 l) [exotermia] durante 60 minutos. Se añadió entonces bisulfito de sodio (al 5% en peso, 2 l) para inactivar el I₂ en exceso, volviéndose blanca la solución. Se añadió entonces agua (40 ml) durante 40 minutos y se agitó la suspensión densa durante 40 minutos en un baño de hielo y se filtró entonces. Se lavó la torta de filtrado en primer lugar con agua (20 l) y entonces con MTBE:MeOH 9/1 (30 l), eliminando el subproducto O-metilado. La HPLC mostró menos de un 0,5% de producto A O-metilado después del lavado. Se secó el sólido durante una noche a temperatura ambiente a vacío con corriente de N₂, dando 1,49 kg de N-metilpirimidona (70% de rendimiento, corregido para la pureza del material de partida y producto).

10

15

Etapa 6: Acoplamiento de amina

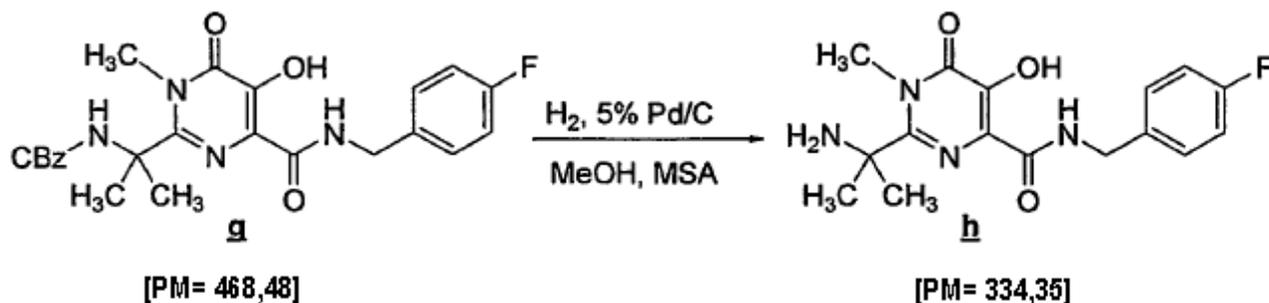


20

Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
<i>N</i> -metilpirimidinona (f)	375,38	1	1,4 kg	
4-fluorobencilamina	125,15	2,2	1,05 kg	
EtOH				14 l
Agua				14 l
Ácido acético				0,55 l

Se añadió lentamente 4-fluorobencilamina (1,05 kg) durante 15 minutos a una suspensión densa de la pirimidinona *N*-metilada f (1,4 kg) en EtOH (14 l) a 4°C, observándose una exotermia de 9°C durante la adición del primer equivalente molar de la amina. La suspensión densa se volvió muy espesa y fue necesaria una agitación vigorosa. Se calentó la reacción a 72°C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y 45 minutos. Se volvió extremadamente viscosa la solución a 45°C, observándose una pequeña exotermia a 50°C, después de la cual se clarificó lentamente la suspensión densa y se volvió homogénea después de 1 hora a 72°C. Un ensayo de muestra de HPLC (el procedimiento de HPLC fue similar al empleado en la etapa 4 anterior) al final de la reacción mostró menos de un 0,5% de pirimidinona *N*-metilada A. Se enfrió entonces la reacción a 60°C y se añadió ácido acético (0,55 l) durante 30 minutos, seguido de la adición de agua (6,7 l) durante 30 min y la adición entonces de semilla (3,0 g) para iniciar la cristalización. Después de 30 min a 60°C, se añadió más agua (7,3 l) durante 30 minutos y se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de 13 horas, la temperatura era de 20°C, en cuyo punto se filtró la mezcla de reacción y se lavó la suspensión densa con 50% de agua/EtOH (2 x 4 l). Se secaron los sólidos en un recipiente de filtrado a vacío/flujo de N₂ hasta peso constante, proporcionando un producto sólido blanco (1,59 kg, 90% de rendimiento corregido, 99% de LCWP y 99,7% de LCAP determinados por un procedimiento HPLC similar al empleado en la etapa 4 anterior).

Etapa 7: Hidrogenación de Cbz-amida



Material	PM	Mmoles	Masa	Volumen
Cbz-amida (g)	468,48	21,33	10 g	
MeOH				80 ml
5% de Pd/C (50% en húmedo)			0,15 g	
MSA	96,1	22,4		1,45 ml
Agua				8 ml
Lavado de torta (MeOH:H ₂ O 4:1)				20 ml
NaOH 1 N		22,4		22,4 ml
Lavado de torta final (agua)				30 ml

20

Se preconditionó un recipiente de hidrogenación de acero inoxidable con MeOH, catalizador Pd/C y MSA en las condiciones de reacción descritas a continuación. Se suspendió entonces la Cbz-amida g (10 g) en MeOH (80 ml) en el recipiente preconditionado. Se añadió MSA (1,45 ml) a la suspensión densa en una porción a temperatura

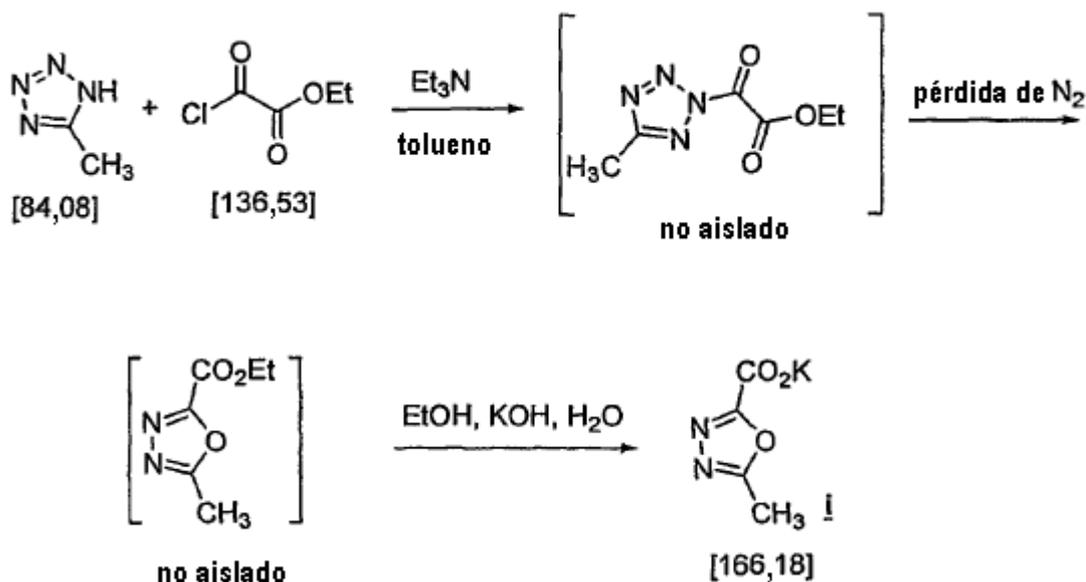
ambiente. Se añadió también 5% de Pd/C (0,15 g, 50% de humedad) al recipiente de hidrogenación. Se cargó hidrógeno en el recipiente en tres ciclos de purga sucesivos de vacío/hidrógeno, después de lo cual se hidrogenó la mezcla a 276 kPa durante 3-4 horas a 50°C. Después de la hidrogenación, se añadió agua (8 ml) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla, se filtró el catalizador y se lavó con MeOH:agua 4:1 (20 ml). Se ajustó el pH de los filtrados combinados a pH 7 a 8,0 mediante la lenta adición de NaOH 1 N (22,4 ml), precipitando un sólido. Se agitó la suspensión densa a 0-5°C durante 4 horas y se filtró el sólido, se lavó con agua (30 ml), se recogió y se secó a vacío a 50°C. Se obtuvo el producto de amina (en forma de hidrato) en forma de un sólido cristalino blanco (7,7 g) con 96% de rendimiento (corregido para KF), 89% de LCWP, 99,8% de LCAP, KF=11% en peso.

Procedimiento de HPLC A (ensayo de producto): columna: 25 cm x 4,6 mm Zorbax RX-C8; fase móvil: A = H₃PO₄ al 0,1%, B = CH₃CN, 0 minutos (80% de A/ 20% de B), 20 minutos (20% de A/ 80% de B), 25 minutos (20% de A/ 80% de B); flujo: 1,0 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de columna: 40°C; tiempos de retención: subproducto de desfluoroamina – 5,5 min, producto de amina – 5,85 minutos, tolueno – 16,5 minutos, Cbz-amida – 16,82 minutos.

Procedimiento de HPLC B (pureza de producto): columna: 25 cm x 4,6 mm YMC-básica; fase móvil: A = KH₂PO₄ 25 mmol ajustada a pH= 6,1, B = CH₃CN, 0 minutos (90% de A/10% de B), 30 minutos (30% de A/70% de B), 35 minutos (30% de A/70% de B); flujo: 1 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de columna: 30°C; tiempos de retención: desfluoroamina – 9,1 minutos, amina – 10,1 minutos, tolueno – 24,2 minutos, Cbz-amida – 25,7 minutos.

Etapa 8. Acoplamiento de oxadiazol

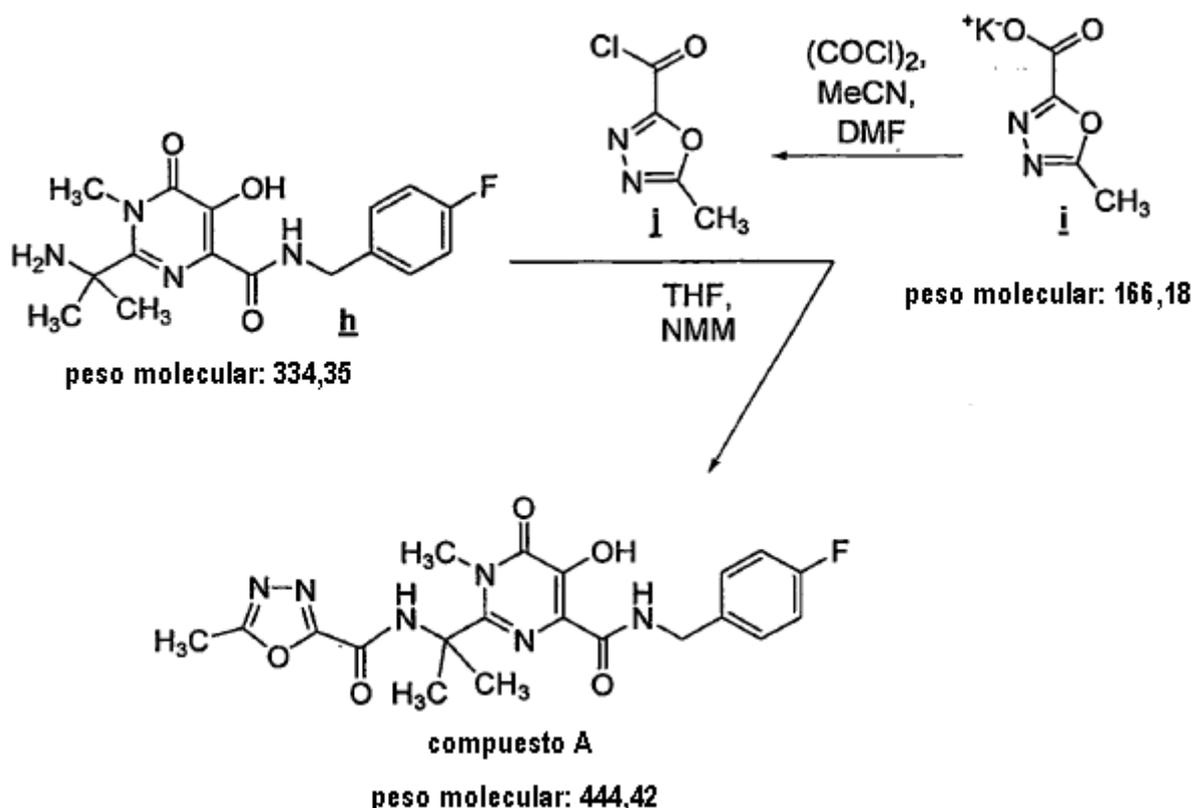
20 Parte A: Preparación de la sal de K de oxadiazol



Material	Eq.	Mol	Masa	Volumen	Densidad
5-Metiltetrazol (al 96% en húmedo)	1,0	28,54	2,5 kg (2,4 kg)		
Cloruro de etiloxalilo	1,03	29,4	4,014 kg	329 l	1,22
Trietilamina	1,05	29,97	3,033 kg	4,21 l	0,72
Tolueno				74 l	
EtOH (anhidro)				61 l	
MTBE				15 l	
KOH ac. (20% en peso)				8 l	
Salmuera al 10%				5 l	

Se añadió lentamente cloruro de etiloxalilo (4,01 kg) a una mezcla de 5-metiltetrazol (2,50 kg), trietilamina (3,03 kg) en tolueno (32 l) a 0°C a una velocidad tal que la temperatura permaneciera por debajo de 5°C. Se agitó la suspensión densa resultante durante 1 hora a 0-5°C y se separó entonces la sal de trietilamina/HCl por filtración. Se lavó el sólido con 27 l de tolueno frío (5°C). Se mantuvieron los filtrados combinados a 0°C y se añadieron lentamente a una solución caliente de tolueno (50°C, 15 l) durante 40-50 minutos (desprendimiento de gas N₂), se envejeció entonces la solución a 60-65°C durante 1 hora. Después de enfriar a 20°C, se lavó la solución de tolueno con 5 l de salmuera al 10%, se cambió entonces el disolvente a etanol (se redujo 8 l, se añadieron entonces 17 l de EtOH y se concentró hasta 8 l, se añadieron entonces 33 l de EtOH para ajustar un volumen final de 41 l). Se enfrió la solución de etanol a 10°C, se añadió KOH ac. (8,0 l) durante 30 minutos y se agitó entonces la suspensión densa resultante durante 40 minutos a temperatura ambiente mientras cristalizaba la sal de K de oxadiazol. Se separó el sólido por filtración, se lavó con 11 l de EtOH y finalmente con 15 l de MTBE. Se secó el sólido durante una noche a vacío a 20°C con corriente de nitrógeno, proporcionando 4,48 kg (90,8%) de la sal de K *i*.

Parte B: Acoplamiento de oxadiazol



Reactivo	Masa	Ml	Moles	Eq.
Sal de K de oxadiazol <i>i</i>	33,8 g (96,1% en peso)		0,20	2,2
MeCN		280 ml		
DMF	0,33			
Cloruro de oxalilo	23,7 g	16,3 ml	0,19	2,1
Amina libre <i>h</i>	30 g (99% en peso)		0,089	1
THF		821 ml		
NMM	21,56 g	23,4 ml	0,21	2,4
NH ₄ OH (al 30% en H ₂ O)	62,3 g	69 ml	0,53	6
HCl (2 N)		500 ml		
IPA		920 ml		
Agua		400 ml		
MeOH		300 ml		

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con sal de K de oxadiazol *i* (33,8 g) seguido de MeCN (280 ml) y DMF (0,33 ml) con agitación fuerte. Se enfrió entonces la suspensión densa resultante a 0-5°C y se añadió cloruro de oxalilo (23,7 g) durante el transcurso de 20 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. Se envejeció entonces la suspensión que contenía cloruro de acilo resultante durante 1 hora.

Se añadió la amina libre **h** (30 g) a un matraz de fondo redondo de 2 l, seguido de THF (821 ml). Se enfrió la suspensión densa resultante a 0-5°C, después de lo cual se añadió NMM (21,56 g) y se agitó la suspensión densa así obtenida durante 10 minutos a temperatura fría. Se añadió lentamente la suspensión densa que contenía cloruro de acilo anteriormente preparada a la suspensión densa de amina libre durante el transcurso de 20 minutos de tal modo que la temperatura no superara los 5°C. Se envejeció entonces la suspensión densa durante 1,5 horas a 0-5°C. En ese momento, la HPLC no mostró más amina **h** (<0,5% de LCAP, 100% de conversión). Se inactivó entonces la mezcla de reacción con NH₄OH (al 30% en agua) (69 ml), que se añadió durante el transcurso de 3 minutos. Se agitó entonces la suspensión densa amarilla resultante durante 1 hora adicional a temperaturas menores de 10°C. Se acidificó entonces la suspensión densa amarilla a pH 2-3 con HCl (2 N) (500 ml). Se añadió IPA (920 ml) a la solución de color rojo vino resultante. Se evaporaron entonces los disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición a presión reducida (5,33 kPa) a temperatura ambiente hasta un volumen de solución final de 1100 ml, a cuyo volumen empezó a precipitar el compuesto A cristalino. Se añadió entonces agua (400 ml) a esta nueva suspensión densa durante el transcurso de 10 minutos y se envejeció la suspensión densa durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión densa envejecida y se lavó el sólido obtenido con agua (170 ml), seguido de un lavado rápido con MeOH frío (300 ml, enfriado anteriormente en un baño de hielo) y finalmente de un lavado rápido con agua (700 ml). Se secó el sólido así obtenido durante una noche a vacío y corriente de nitrógeno, dando 35,5 g del compuesto A (91% de rendimiento).

Etapa 9: Formación de una sal de potasio cristalina del compuesto A

Se cargaron acetonitrilo (50 ml) y compuesto A anhidro (5,8 g, 97,4% en peso) a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo de 125 ml con camisa equipado con un agitador mecánico y equipado con una entrada de nitrógeno (concretamente, la cristalización se realizó en atmósfera de nitrógeno). Se agitó la suspensión densa resultante a 45°C hasta que los sólidos se disolvieron completamente. Se cargó entonces la sal de K cristalina del compuesto A de forma 1 en la solución en forma de semilla (0,184 g, 3% en peso de la sal de K teórica). Se añadió entonces una solución acuosa al 30% p/v de KOH (0,98 eq., 2,33 ml, 0,0125 mol) con el siguiente perfil de carga manteniendo el lote a 45°C:

0,466 ml durante 5 horas, 0,0932 ml/h (20% en moles)

1,864 ml durante 7 horas, 0,2663 ml/h (80% en moles)

Se enfrió la suspensión densa resultante a 20°C y se envejeció a 20°C hasta que la concentración de compuesto A en las aguas madre medida fue menor de 4 g/l. Se filtró el lote, se lavó la torta con MeCN (3 x 12 ml) y se secó entonces a vacío a 45°C, con un pequeño barrido de nitrógeno, hasta que la cantidad de MeCN y agua presente determinada por análisis termogravimétrico fue menor de un 1% en peso. Se obtuvo la sal de K del compuesto A a >99% de A por análisis de HPLC.

Ejemplo 2

Sal de potasio cristalina en forma 1 del compuesto A

Parte A: Preparación

Se cargaron etanol (147 ml), agua (147 ml) y compuesto A (ensayo de 97,9 g por HPLC) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno (concretamente, proceso realizado en atmósfera de nitrógeno) y termopar. Se añadió KOH acuoso (al 45% p/p, 0,98 eq., 18,5 ml, 216 mmol) a la suspensión durante 10 minutos a 21°C. Se removió la suspensión resultante durante 0,5 h, dando como resultado la disolución de la mayoría de los sólidos, después de lo cual se filtró el lote a través de un filtro de 1 µm directamente a un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno y termopar. Se aclaró el matraz de 1 l con agua/EtOH (1:1, v) (48 ml) y se filtró el aclarado en el recipiente de cristalización de 5 l. Se sembró la solución filtrada con sal de K cristalina del compuesto A de forma 1 (200 mg) a temperatura ambiente y se envejeció entonces durante 1 h para formar un buen lecho de siembra, después de lo cual se diluyó la suspensión con EtOH (1,57 l) a 20°C durante 1,5 horas. Se enfrió entonces el lote a aproximadamente 4°C y se envejeció hasta que se midió que la concentración del compuesto A en las aguas madre era de 4,7 g/l. Se filtró el lote, se aclaró el recipiente de cristalización con 50 ml de EtOH en el filtro, se lavó la torta con EtOH (4 x 100 ml) y se secó entonces a vacío y en campana de nitrógeno hasta que la cantidad de EtOH presente por RMN era de aproximadamente un 0,4% en moles respecto a la sal de potasio. Se obtuvo la sal de potasio del compuesto A con 88% de rendimiento (ensayo de 91,5 g por HPLC, 99% de área por el análisis de HPLC).

Parte B: Caracterización

- Se generó un patrón de XRPD de una sal de K preparada de la manera descrita en la parte A en un difractómetro de rayos X en polvo X'Pert Pro de Philips Analytical usando un barrido continuo de 2,5 a 40 grados 2Θ durante aproximadamente 12 minutos (concretamente, aproximadamente 0,02° de tamaño de paso con 40 segundos/paso), rotación escalonada de 2 rps y un eje de barrido goniométrico. Se usó radiación $K_{\alpha 1}$ de cobre ($K_{\alpha 1}$) y radiación $K_{\alpha 2}$ ($K_{\alpha 2}$) como fuente. Se realizó el experimento en condiciones ambientales. Se muestra en la Figura 1 el patrón de XRPD. Los valores de 2Θ y los correspondientes espaciamentos d incluyen los siguientes:

Nº de pico	Espaciamiento d (Å)	2θ
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

- Se analizó también una sal de K preparada de la manera descrita en la parte A mediante un calorímetro de barrido diferencial DSC 2910 de TA Instruments a una velocidad de calentamiento de 10°C/min desde temperatura ambiente a 350°C en una cubeta de aluminio ondulado perforado en atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC, mostrada en la Figura 2, exhibía una sola endotermia estrecha con una temperatura máxima de aproximadamente 279°C y un calor de fusión asociado de aproximadamente 230,0 J/g. Se cree que la endotermia es debida a la fusión.
- Se efectuó un análisis termogravimétrico con un modelo TGA 7 de Perkin-Elmer en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 250°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso de un 03% durante el calentamiento a 250°C.

- Se obtuvieron los datos de higroscopicidad en un VTI Symmetrical Vapor Sorption Analyzer modelo SGA-1. Se recogieron los datos a temperatura ambiente desde una humedad relativa de 5-95% y a la inversa, con un cambio de humedad relativa de un 5% por paso. Las condiciones de equilibrio fueron un cambio de 0,01% en peso en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos. Los datos indicaron que el material tenía un aumento de un 1,8% en peso cuando se equilibraba a 95% de HR a 25°C. Cuando se volvía a equilibrar a 5% de HR, el material volvía a aproximadamente su peso seco. Un análisis de XRPD del material después del experimento de higroscopicidad mostró que el material no había cambiado de fase.
- Se ensayó también una sal de K preparada como se describe en la parte A mediante valoración con HCl usando un Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrimo. Los resultados del ensayo indicaron que la sal era una sal de monopotasio.

Ejemplo 3Sal de potasio cristalina del compuesto A en forma 1

- Se disolvió el compuesto A (45 g) en EtOH:MeCN 50:50 v/v (434 ml) a 35°C, dando una solución con una concentración de 96 g/l. Se mezcló una solución de KOEt en EtOH (38 g, 24% en peso de KOEt) con EtOH (342 g), dando una solución al 2,4% en peso del etóxido en etanol. Se preparó un lecho de semilla (sal de K cristalina del compuesto A de forma 1) añadiendo la sal de K (9,1 g) a etanol:acetonitrilo 70:30 (177 ml), después de lo cual se molieron las semillas en húmedo durante 30 minutos usando un molino en húmedo modelo T50 de IKA, proporcionando un lecho de semilla de aproximadamente 48.600 recuentos de partícula (concretamente, un intervalo de tamaño de partícula de 1 a 500 μm) y un tamaño medio de partícula de 10,4 μm .

- Se cargó la suspensión densa de semilla (186 ml) en un cristalizador, y se cargó toda la solución de compuesto A en EtOH:MeCN en una bomba de jeringa con camisa. Se mantuvo la camisa de la bomba de jeringa a 45°C y se mantuvo la camisa del cristalizador a 37°C, proporcionando una temperatura de lote de 35°C. Se añadieron entonces simultáneamente la solución de compuesto A y la solución de KOEt al cristalizador manteniendo la temperatura de lote a 35°C. Durante las primeras 5 horas de la adición, se añadió la solución de compuesto A a una velocidad de 0,29 ml/minuto, y se añadió la solución de KOEt a una velocidad de 0,23 ml/minuto, después de lo cual se cambiaron las velocidades de carga durante las siguientes 7 horas a 0,83 ml por minuto para la solución de compuesto A y a 0,66 ml/minuto para la solución de KOEt. Al final de las 7 horas (12 horas de tiempo de adición total), se había cargado toda la solución de compuesto A, y se continuó la adición de KOEt a 0,66 ml/minuto hasta que se cargó toda la solución. Después de la adición, se enfrió el lote de 35°C a 20°C durante 3 horas, se envejeció entonces a 20°C durante 2,5 horas y se filtró. Después de la filtración, se lavó la torta resultante con EtOH (3 x 45

ml) en una secuencia de desplazamiento/suspensión densa/desplazamiento, se purgó entonces con nitrógeno durante 1 hora y se secó entonces durante una noche en una estufa a vacío a 45°C, proporcionando un rendimiento de aislamiento de sal de K cristalina del compuesto A de un 94%.

Ejemplo 4

5 Sal de potasio cristalina del compuesto A de forma 2

Se añadieron KOH sólido (47,9 mg) y compuesto A (402,4 mg) a acetona (8 ml) y se sometió la solución resultante a sonicación usando un Ultrasonic Model FS3OH de Fisher Scientific a 40 kHz durante varios minutos hasta que se formó un precipitado. Se filtró entonces la muestra por succión hasta sequedad.

10 Se obtuvo un patrón de XRPD de la sal de potasio cristalina aislada preparada de la manera recién descrita usando el mismo instrumento y ajustes empleados en el ejemplo 2. Se muestra el patrón de XRPD en la Figura 3. Los valores de 2θ y los correspondientes espaciamentos d incluyen los siguientes:

Nº de pico	Espaciamiento d (Å)	2θ
1	11,2	7,9
2	6,4	13,8
3	5,7	15,7
4	3,6	24,5
5	2,8	31,5

15 Se analizó una sal de K preparada de la manera recién descrita mediante un calorímetro de barrido diferencial DSC 2920 de TA Instruments a una velocidad de calentamiento de 10°C/min desde temperatura ambiente hasta 350°C en una cubeta de aluminio ondulado perforado en atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC, mostrada en la Figura 4, exhibía una amplia exotermia a aproximadamente 146°C que se cree que es debida a la desolvatación (calor de fusión asociado= 9,66 J/g), una amplia endotermia a aproximadamente 238°C que se cree que es debida a un cambio de fase a la forma 1 (calor de fusión = 21,16 J/g), seguida de una endotermia estrecha a aproximadamente 276°C que se cree que es debida a la fusión de la forma 1 (calor de fusión= 124,6 J/g). La diferencia en la temperatura máxima y el calor de fusión aquí en comparación con los correspondientes valores obtenidos para la forma 1 en el ejemplo 2 puede ser debida, entre otras cosas, a diferencias en las muestras cristalinas (por ejemplo, diferencias en el nivel de impurezas o imperfecciones cristalinas) y/o a una conversión incompleta en la forma 1 en este barrido de DSC y a cierta descomposición posterior durante la fusión de la forma 1.

25 Se realizaron los análisis termogravimétricos efectuados de la manera descrita en el ejemplo 2 en varias muestras de la sal de K cristalina preparada de la manera descrita en este ejemplo. Los resultados indican que el material (forma cristalina 2) es un solvato variable que pierde de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 3,5% de productos volátiles durante el calentamiento hasta 200°C. La TG-espectroscopia de masas y valoraciones de KF realizadas en las muestras indican que la forma 2 contiene agua. La fuente del agua encontrada en la forma 2 podría ser agua presente como impureza en la acetona y/o KOH sólido usados en el procedimiento de cristalización. Cuando se calentó la forma 2 más allá de la temperatura de desolvatación y se dejó envejecer, se rehidrató fácilmente. Los estudios de XRPD han mostrado que, cuando se calienta la forma 2 más allá de la temperatura de desolvatación pero por debajo de la temperatura de transición para la conversión en la forma 1, la fase no cambiaba, indicando que la forma 2 puede ser isomorfa. Se encontró que las muestras de forma 2 calentadas a más de 240°C y analizadas entonces por XRPD se habían convertido parcialmente en forma 1.

Ejemplo 5

Formulación de comprimido que contiene sal de potasio cristalina del compuesto A de forma 1

Parte A

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (% en peso)
Sal de K del compuesto A ¹	111,2	27,8
(en base al fenol libre)	(100)	(25,0)
Celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	189,6	47,4
Lactosa monohidratada	63,2	15,8
Croscarmelosa de sodio	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20,0	5,0
Estearato de magnesio (intragranular)	2,0	0,5
Estearato de magnesio (extragranular)	2,0	0,5

¹Sal de monopotasio cristalina del compuesto A de forma 1; factor de conversión (incluyendo pureza)= 1,112

- 5 Se prepararon comprimidos por compresión que contenían 100 mg de compuesto A basándose en el fenol libre combinando todos los ingredientes enumerados anteriormente, excepto el estearato de magnesio extragranular, en un mezclador (agitador-mezclador Turbula® de tipo T2F, Basilea, Suiza) durante 10 minutos. Se comprimieron porciones del material combinado de aproximadamente 1 g de peso en conglomerados (o pastillas) en una prensa de mesa (modelo Auto "C" de Auto Carver, n° de catálogo 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) usando una herramienta rectangular de 2,54 x 1,27 cm a 12 MPa (4 kN). Se conformaron entonces las pastillas en gránulos pasándolas a través de un tamiz con orificios de 1 mm. Se combinaron los gránulos con el estearato de magnesio extragranular en el mezclador Turbula durante 5 minutos, y se comprimieron los gránulos lubricados a comprimidos usando la prensa Auto Carver con herramienta redonda estándar de 10,32 mm.

Parte B

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (% en peso)
Sal de K del compuesto A ¹	110	27,5
(en base al fenol libre)	(100)	(25,0)
Celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	175,2	43,8
Celulosa microcristalina (AVICEL PH-105)	9,2	2,3
Lactosa monohidratada	61,6	15,4
Croscarmelosa de sodio	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20,0	5,0
Estearato de magnesio (intragranular)	4,0	1,0
Estearato de magnesio (extragranular)	8,0	2,0

¹Sal de monopotasio cristalina del compuesto A de forma 1; factor de conversión (incluyendo pureza)= 1,112

- 15 Se prepararon comprimidos por compresión que tienen la composición expuesta en la tabla anterior usando un procedimiento similar al expuesto en la parte A.

Ejemplo 6Formulación de comprimido que contiene sal de potasio del compuesto A de forma 1

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (% en peso)
Sal de K del compuesto A ¹	434,4	50,0
(en base al fenol libre)	(400)	(46,0)
Celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	112,9	13,0
Lactosa hidratada secada por pulverización	26,06	3,0
Fosfato de calcio dibásico anhidro	73,85	8,50
HPMC K4M	26,06	3,0
Poloxámero 407 (pureza micronizada) ²	173,8	20,0
Estearilfumarato de sodio	8,69	1,0
Estearato de magnesio	13,03	1,50

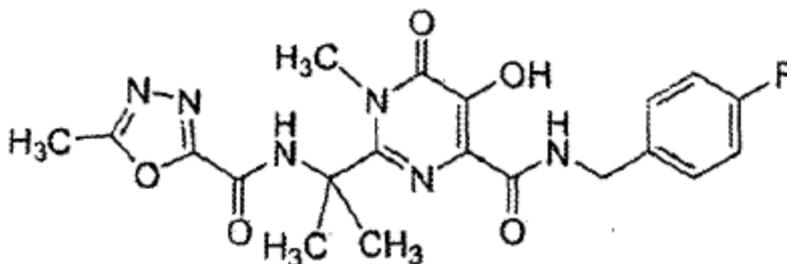
¹Sal de monopotasio cristalina del compuesto A de forma 1; factor de conversión= 1,086

²Obtenido de BASF. Tamaño medio de partícula= 50 µm

5 Se prepararon comprimidos por compresión que contenían 400 mg de compuesto A basados en el fenol libre mediante compactación por rodillo y sistema de procesamiento de compresión de comprimido. Se precibaron poloxámero 407, estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio a través de tamices de tamaños de malla nº 30 y nº 60 sucesivamente, y se combinaron entonces con todos los demás ingredientes, excepto el estearato de magnesio extragranular, en un mezclador en V de Patterson-Kelly (PK) durante 5 minutos. Se tamizó entonces el material combinado a través de un tamiz de malla nº 35 para deshacer los aglomerados y se combinó entonces adicionalmente el material tamizado en el mismo mezclador PK durante aproximadamente 15-20 minutos. Se compactó por rodillo entonces la combinación usando un minicompactador de rodillo de tipo TF de Freund a una presión de rodillo de 40 kgf/cm², una velocidad de rodillo de 3 rpm y una velocidad de husillo de 10 rpm. Se molió la cinta resultante en un Quadro Comil pequeño dotado de un impulsor redondo, tamaño de tamiz 39R (concretamente, tamaño del orificio redondo 0,1 mm; tamaño de malla aproximado nº 20) y se accionó a 1700 rpm. Se combinaron entonces los gránulos resultantes con estearato de magnesio extragranular al 0,5% en el mezclador PK durante 5 minutos para producir la combinación final. Se comprimieron entonces los gránulos lubricados a comprimidos usando una prensa de comprimidos rotativa con herramienta de forma oval plana a la fuerza de compresión necesaria para conseguir una dureza de comprimido de 16 a 20 kp (concretamente, 156,9 a 196,1 N) medida usando un medidor de dureza modelo HT-300 de Key.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de monopotasio cristalina anhidra del compuesto A, que se **caracteriza** por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación de cobre K α que comprende valores de 2θ de 5,9, 20,0 y 20,6 grados, en el que el compuesto A es de fórmula:



- 5
2. La sal de potasio cristalina anhidra del compuesto A según la reivindicación 1, que se **caracteriza** por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación de cobre K α que comprende valores de 2θ de 3,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6 grados.
- 10 3. La sal de potasio cristalina anhidra del compuesto A según la reivindicación 2, que se **caracteriza** adicionalmente por una curva de calorimetría de barrido diferencial, obtenida a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en un recipiente cerrado en atmósfera de nitrógeno, que exhibe una sola endotermia con una temperatura máxima de aproximadamente 279°C.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de monopotasio del compuesto A como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. Una sal de monopotasio del compuesto A según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en terapia.
6. Una sal de monopotasio para uso en terapia según la reivindicación 5, en la que la terapia es el tratamiento o la profilaxis de infección por VIH o el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición del SIDA.
- 20 7. Uso de una sal de monopotasio del compuesto A según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de infección por VIH o el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición del SIDA.

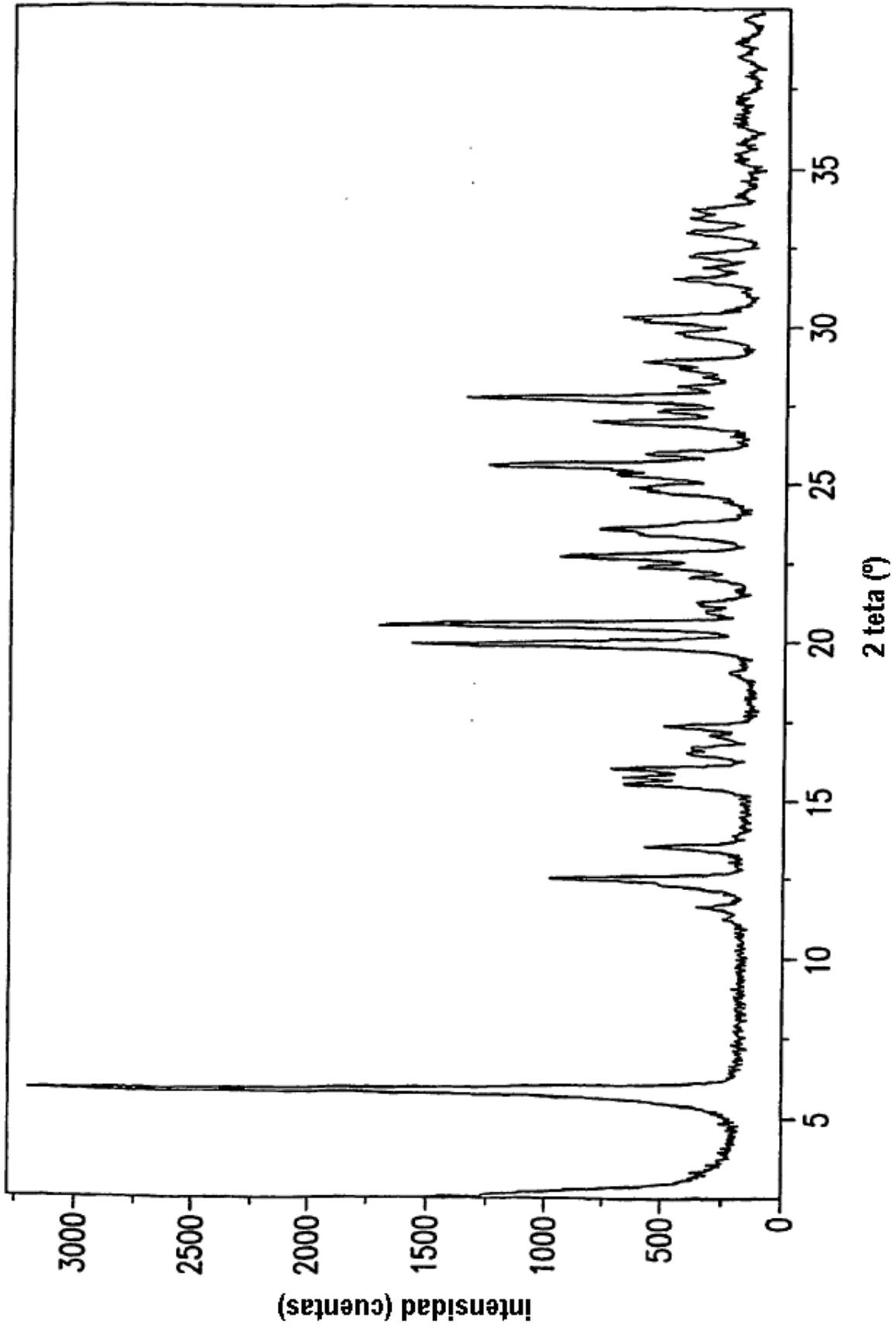


FIG.1

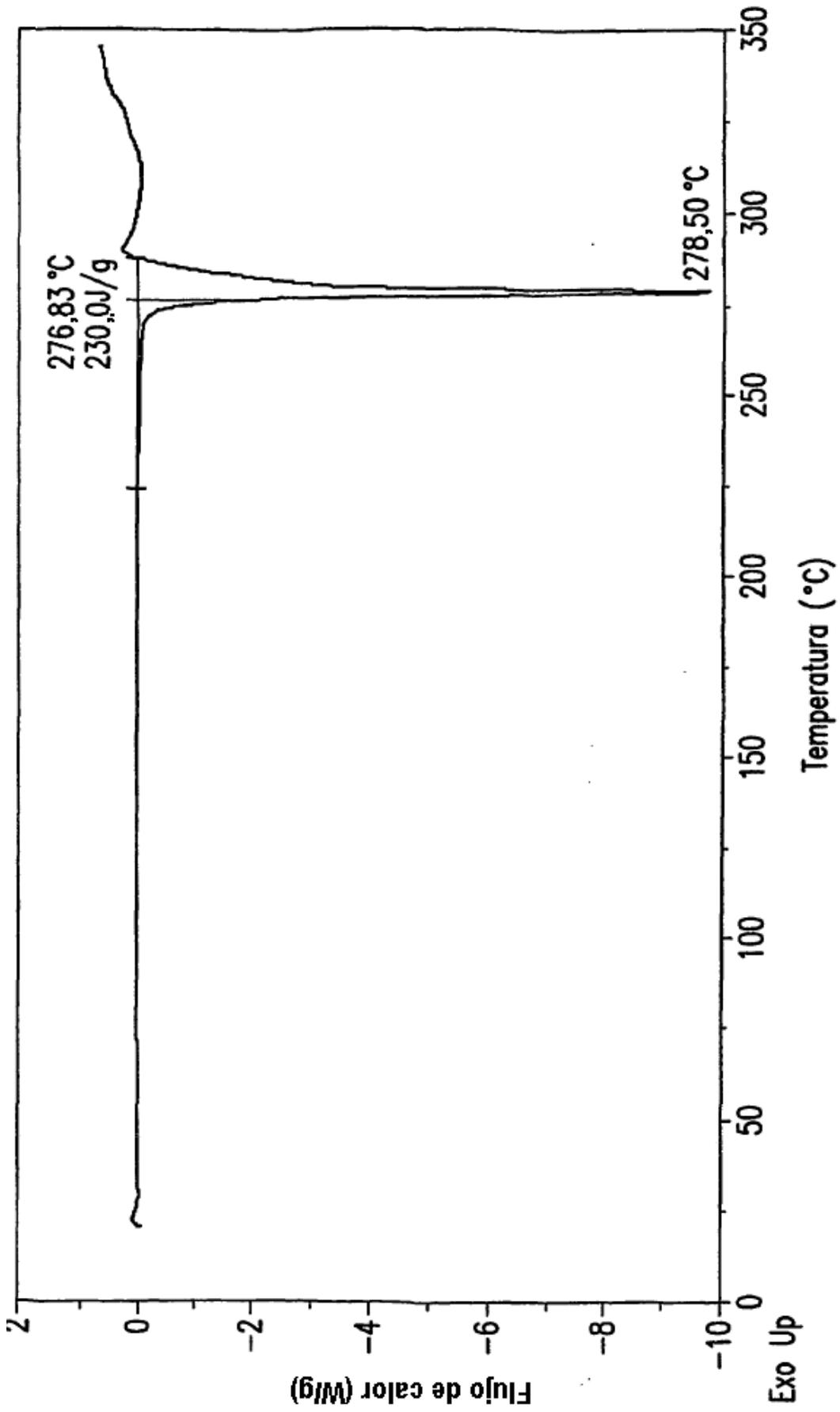


FIG.2

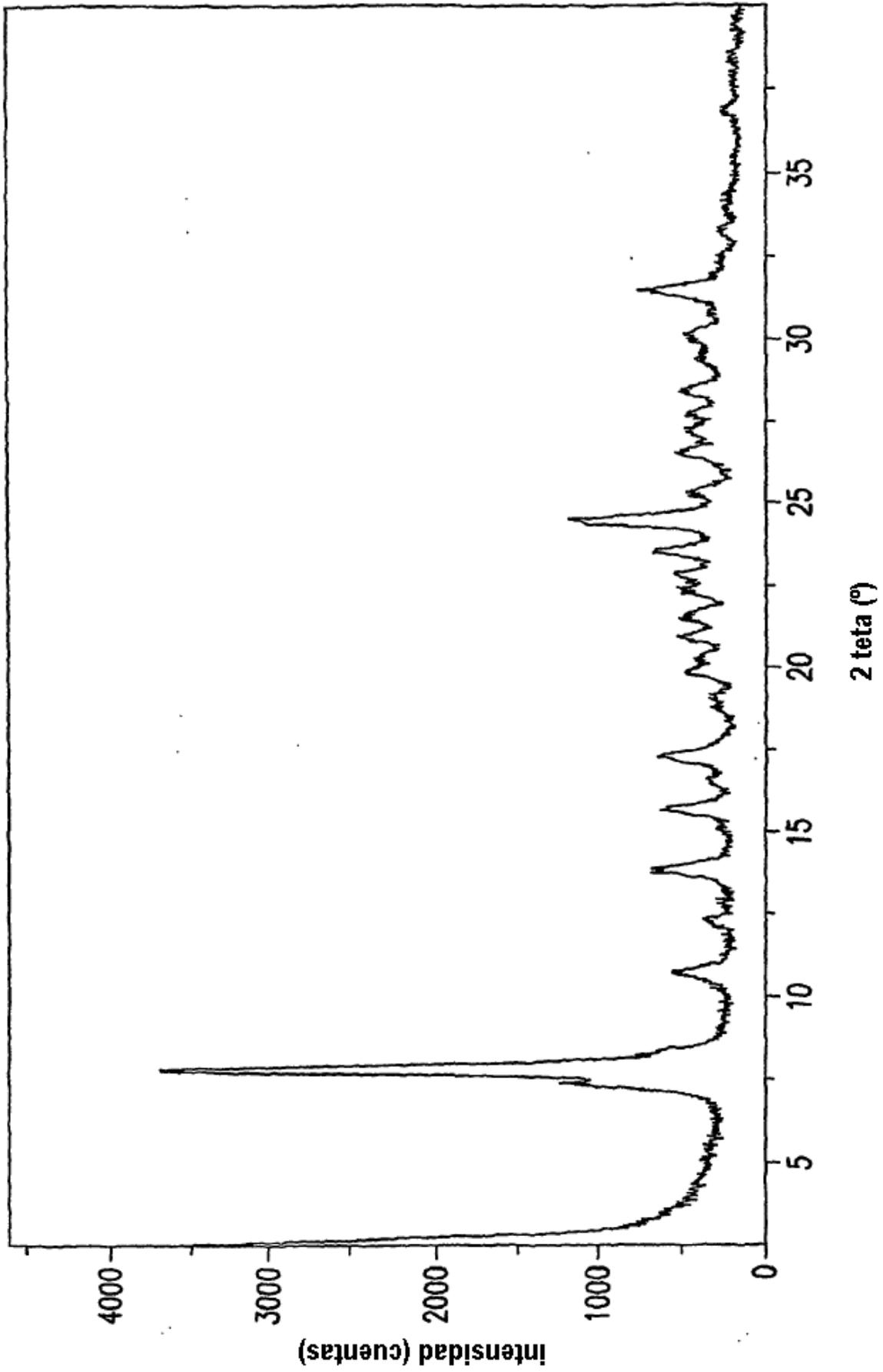


FIG.3

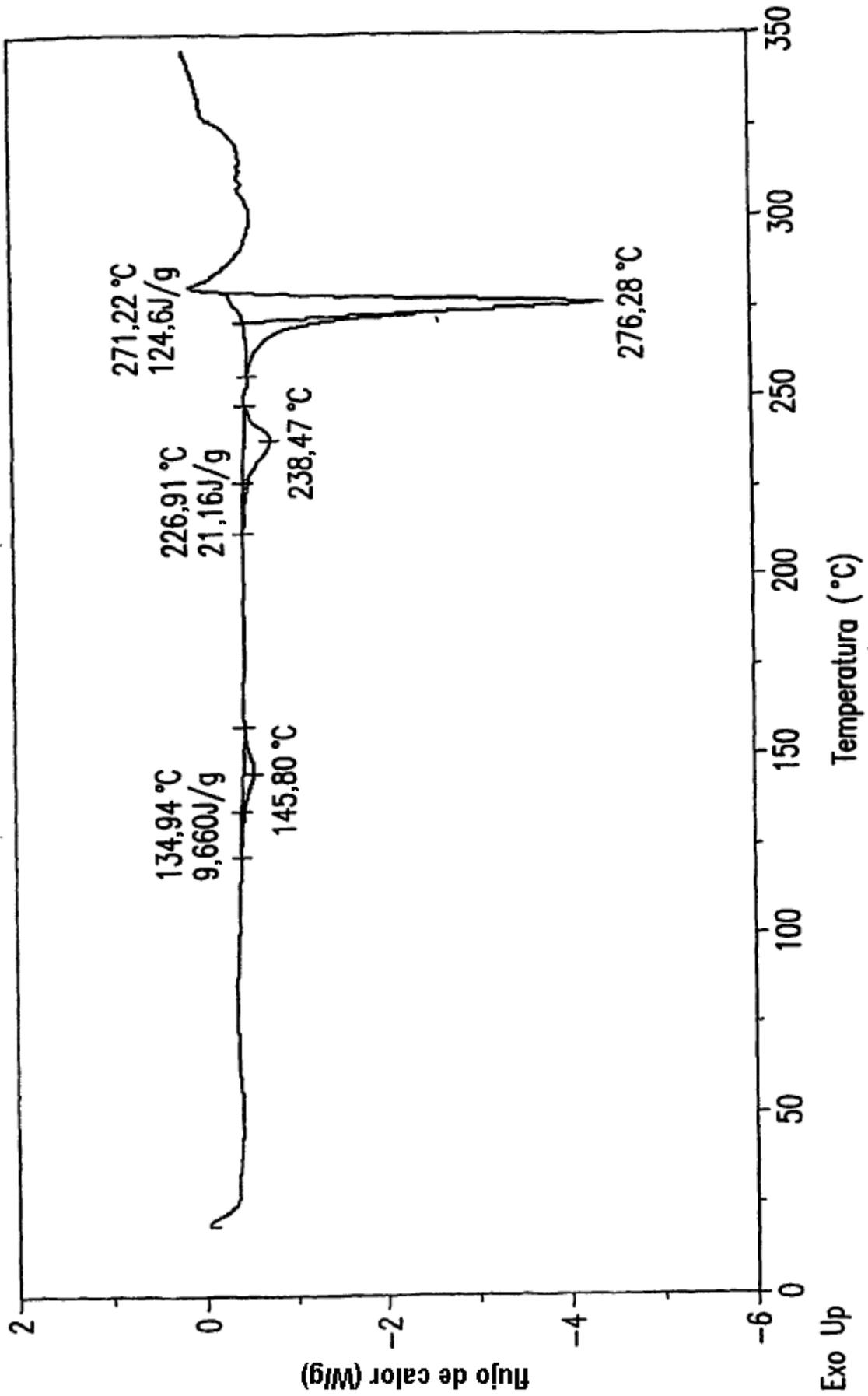


FIG.4