

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 467**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07858940 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2104680**

54 Título: **Polimorfos de motilida**

30 Prioridad:

05.12.2006 US 873101 P

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

19.04.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08540 , US**

72 Inventor/es:

**LICARI, PETER;
GALAZZO, JORGE;
BUCHANAN, GREG;
ERBERLIN, ALEXANDER REDVERS y
EDDLESTON, MARK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 467 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

Polimorfos de motilida

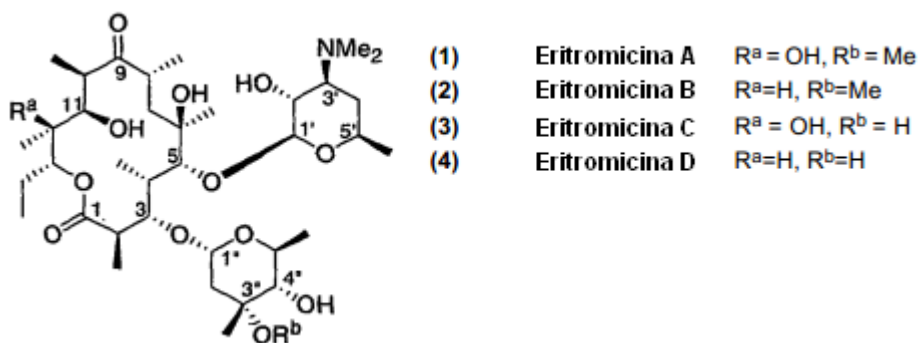
La presente invención se refiere a polimorfos de una motilida y a procedimientos para la preparación y uso de dichos polimorfos.

- 5 La motilidad gastrointestinal ("GI") regula el movimiento ordenado del material ingerido a través del intestino para asegurar la absorción adecuada de nutrientes, electrolitos, y fluidos. El tránsito adecuado de los contenidos GI a través del esófago, estómago, intestino delgado, y colon depende del control regional de la presión intraluminal y de varios esfínteres, que regulan su movimiento hacia delante y previenen el reflujo. El patrón de motilidad GI normal se puede alterar mediante una diversidad de circunstancias, que incluyen la enfermedad y la cirugía.
- 10 Los trastornos de motilidad GI incluyen gastroparesia y enfermedad por reflujo gastroesofágico ("GERD"). La gastroparesia, cuyos síntomas incluyen malestar estomacal, acidez gástrica, náuseas, y vómitos, es el retraso en el vaciado de los contenidos del estómago. GERD se refiere a las manifestaciones clínicas variadas del reflujo de los contenidos del estómago y del duodeno en el esófago. También se sabe que los síntomas más comunes que se producen son acidez gástrica y disfagia, con pérdida de sangre por la erosión esofágica. Otros ejemplos de
- 15 trastornos GI en los que está implicada la alteración de la motilidad GI incluyen anorexia, inmovilidad de la vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, gastritis, emesis, y estreñimiento crónico (inercia colónica).

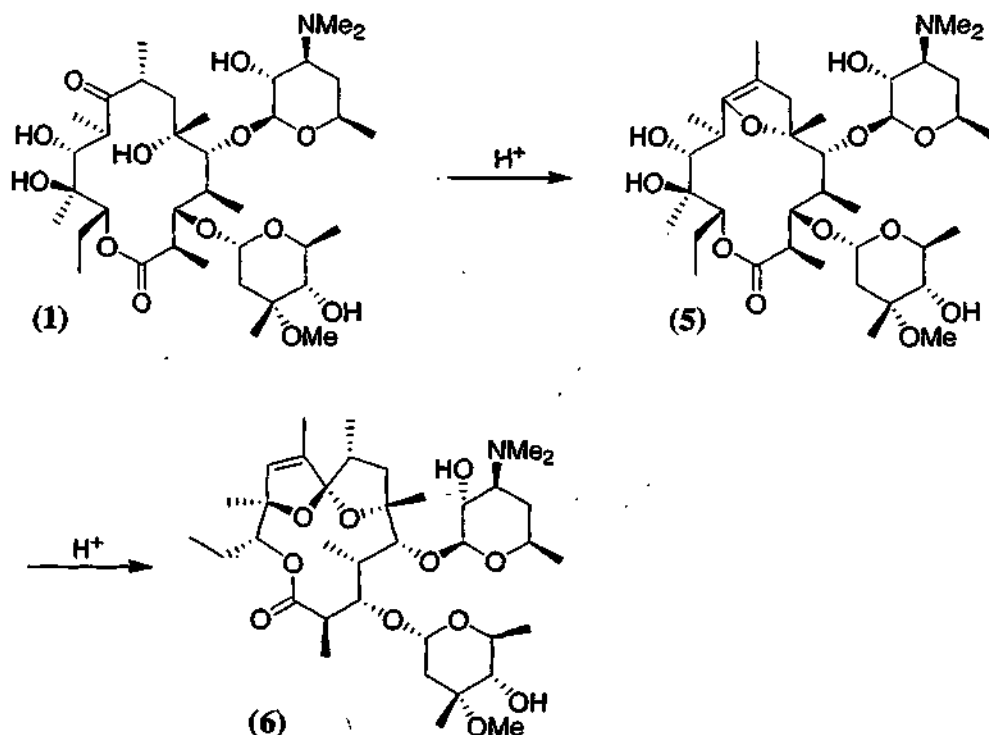
La motilina es una hormona peptídica de 22 aminoácidos secretada por las células endocrinas en la mucosa intestinal. Su unión al receptor de la motilina en el tracto GI estimula la motilidad GI. La administración de agentes terapéuticos que actúan como agonistas de la motilina ("agentes procinéticos") se ha propuesto como un tratamiento

20 para trastornos GI.

Las eritromicinas son una familia de antibióticos macrólidos preparados mediante la fermentación de los actinomicetos *Saccharopolispora erythraea*. La eritromicina A, un antibiótico de uso común, es el miembro más abundante e importante de la familia.



25 Los efectos secundarios de la eritromicina A incluyen náuseas, vómitos, y malestar abdominal. Estos efectos se han relacionado con la actividad agonista de la motilina en la eritromicina A (1) y, más aún, su producto de degradación inicial catalizado por ácido (5). (El producto de degradación secundario, espiroacetálico (6), es inactivo.)

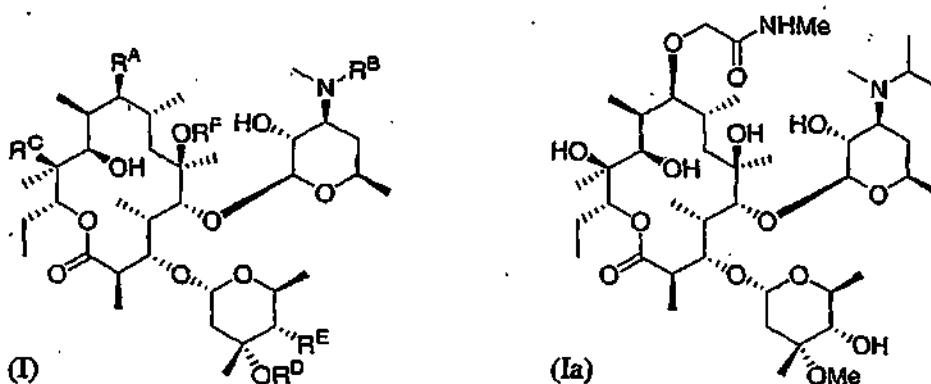


Estimulados por el descubrimiento de la actividad agonista de la motilina en la eritromicina A y el producto de degradación 5, los investigadores se han esforzado en descubrir nuevas motilidas, como son llamados los macrólidos con actividad procinéctica. Gran parte de la investigación se ha centrado en la generación de nuevos análogos de eritromicina, mediante transformación química posterior a la fermentación de una eritromicina producida de forma natural o mediante la modificación (que incluye ingeniería genética) del proceso de fermentación. Las divulgaciones ilustrativas que se refieren a las motilidas incluyen: Omura y col., Patente de Estados Unidos N° 5.008.249 (1991) y Patente de Estados Unidos N° 5.175.150 (1992); Harada y col., Patente de Estados Unidos N° 5.470.961 (1995); Freiberg y col., Patente de Estados Unidos N° 5.523.401 (1996); Patente de Estados Unidos N° 5.523.418 (1996); Patente de Estados Unidos N° 5.538.961 (1996); y Patente de Estados Unidos N° 5.554.605 (1996); Lartey y col., Patente de Estados Unidos N° 5.578.579 (1996); Patente de Estados Unidos N° 5.654.411 (1997); Patente de Estados Unidos N° 5.712.253 (1998); y Patente de Estados Unidos N° 5.834.438 (1998); Koga y col., Patente de Estados Unidos N° 5.658.888 (1997); Miura y col., Patente de Estados Unidos N° 5.959.088 (1998); Premchandran y col., Patente de Estados Unidos N° 5.922.849 (1999); Keyes y col., Patente de Estados Unidos N° 6.084.079 (2000); Ashley y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2002/0025936 A1 (2002); Ashley y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2002/0094962 A1 (2002); Carreras y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2002/0192709 A1 (2002); Ito y col., documento de Patente de Japón JP 60-218321 (1985) (correspondiente al Chemical Abstracts, resumen N° 104: 82047); Santi y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2004/138150 A1 (2004); Carreras y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2005/0113319 A1 (2005); Carreras y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2005/0119195 A1 (2005); Liu y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2005/0256064 A1 (2005); Omura y col., J. Antibiotics 1985, 38, 1631-2; Faghieh y col., Biorg. & Med. Chem. Lett., 1998, 8, 805-810; Faghieh y col., J. Med. Chem., 1998, 41, 3402-3408; Faghieh y col., Synlett., Jul. 1998, 751; y Lartey y col., J. Med. Chem., 1995, 38, 1793-1798.

También son potencialmente adecuados otros compuestos de matriz de eritromicina, incluso cuando no están diseñados para ser agonistas de la motilina, siendo divulgaciones ilustrativas: Krowicki y col., Patente de Estados Unidos N° 3.855.200 (1974); Radobolja y col., Patente de Estados Unidos N° 3.939.144 (1976); Kobrehel y col., Patente de Estados Unidos N° 3.983.103 (1976); Toscano, Patente de Estados Unidos N° 4.588.712 (1986); Agouridas y col., Patente de Estados Unidos N° 5.444.051 (1995); Agouridas y col., Patente de Estados Unidos N° 5.561.118 (1996); Agouridas y col., Patente de Estados Unidos N° 5.770.579 (1998); Asaka y col., Patente de Estados Unidos N° 6.169.168 B1 (2001); Kobrehel y col., documento de Patente DE 2.402.200 (1974); Pliva Pharmaceuticals, Patente del Reino Unido GB 1.416.281 (1975); Pliva Pharmaceuticals, Patente del Reino Unido GB 1.461.032 (1977); Asaga y col., documento de Patente de Japón JP 2002/241391 (2002); Ryden y col.; J. Med. Chemistry, 1973, 16 (9), 1059-1060; Naperty y col., Roczniki Chemii, 1977, 51 (6), 1207-10; Kobrehel y col., Eur. J. Med. Chemistry, 1978, 13 (1), 83-7; Egan y col., J. Antibiotics, 1978, 31 (1), 55-62; Matijasevic y col., Croatica Chemica Acta, 1980, 53 (3), 519-24; Radobolja y col., Croatica Chemica Acta, 1985, 58 (2), 219-25; Hunt y col., J. Antibiotics, 1989, 42 (2), 293-298; Myles y col., J. Org. Chem., 1990, 55, 1636-1648.

Los expertos en la materia entenderán que son relevantes un número de parámetros para el desarrollo de las motilidas. En primer lugar, la evolución de la matriz de eritromicina en los organismos que se producen de forma natural ha sido impulsada por la eficacia antibacteriana y no por la eficacia procinética. Por lo tanto, queda un margen considerable para la optimización de la relación estructura-actividad de los agonistas de la motilina. En segundo lugar, de hecho no se desea que una motilida tenga actividad antibacteriana. El tracto GI es huésped de una gran población de bacterias, cuya exposición a una motilida que tenga actividad antibacteriana puede inducir el desarrollo en ellas de resistencia a los antibióticos de eritromicina. O, una motilida que tenga actividad antibacteriana puede destruir las bacterias intestinales beneficiosas. De este modo, una motilida tiene deseablemente actividad procinética potenciada diseñada mediante ingeniería y actividad antibacteriana no diseñada mediante ingeniería. En tercer lugar, un inconveniente que se encuentra comúnmente entre las motilidas evaluadas hasta la fecha es su propensión a desensibilizar el receptor de motilida, lo que significa que, después de la dosis inicial, las dosis posteriores de una motilida provocan una respuesta más débil o ninguna respuesta (taquifilaxia). En cuarto lugar, la estabilidad y la biodisponibilidad son preocupaciones - testigo de la rápida degradación de la eritromicina A en el estómago y la falta de actividad de su producto de degradación secundario. En quinto lugar, se ha informado que algunos compuestos de la familia de la eritromicina tienen efectos pro-arritmicos no deseados, que incluyen la aprobación del intervalo de QT y la inducción de arritmias ventriculares. Se desea la limitación de estos efectos hasta un nivel aceptable. De este modo, existe una continua necesidad de desarrollar nuevas motilidas, que equilibren los diversos requisitos de diferentes rendimientos.

Liu y col., documento de Patente de Estados Unidos N° 2006/0270616 A1 (2006) (en lo sucesivo en el presente documento la "Solicitud 616 de Liu"), desvela una familia de motilidas representada mediante la fórmula general I, en la que R^A , R^B , R^C , R^D , y R^E son variables estructurales. Un compuesto específico que se desvela ahí es el compuesto (Ia), que posee un equilibrio de propiedades atractivo para una motilida.



Una vez que se ha seleccionado un compuesto para su desarrollo como un posible candidato clínico, se debe tener en consideración su formulación en una formulación farmacéutica apropiada. A su vez, esto se refiere a que se debe tener en consideración la posible existencia de polimorfos. Si existen polimorfos, pueden diferir en sus propiedades farmacéuticamente relevantes, que incluyen solubilidad, estabilidad de almacenamiento, higroscopicidad, densidad, y biodisponibilidad; un polimorfo se puede convertir en otro polimorfo más o menos espontáneamente durante el almacenamiento. Como resultado de dicha conversión, una formulación diseñada para repartir un polimorfo en particular puede acabar conteniendo un polimorfo diferente que es incompatible con la formulación. Un polimorfo higroscópico puede captar agua durante el almacenamiento, introduciendo errores en las operaciones de pesada y afectando la capacidad de manipulación. Un procedimiento de preparación diseñado para su uso con un polimorfo en particular puede ser inadecuado para su uso con un polimorfo diferente. Incluso si no se produce la interconversión, puede ser más fácil formular un polimorfo que otro, haciendo crítica la selección del polimorfo correcto. De este modo, la elección del polimorfo es un factor importante en el diseño de una formulación farmacéutica. (Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" incluye formas amorfas y formas cristalinas no solvatadas y solvatadas, como se especifica en la directriz Q6A (2) de la ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano)).

La presente invención se refiere a un polimorfo del compuesto la que es especialmente deseable para su uso en formulaciones farmacéuticas.

El compuesto la, cuando se prepara de acuerdo con la Solicitud 616 de Liu, se obtiene en una forma que no está optimizada para el desarrollo de la formulación (esta forma se denomina en el presente documento como Polimorfo I - véase el Ejemplo 3 que sigue a continuación). Hemos descubierto polimorfos adicionales del compuesto la, incluyendo uno (mencionado en el presente documento como Polimorfo IV) que tiene propiedades mejoradas para su uso en una formulación farmacéutica. Otro polimorfo, denominado Polimorfo II, también tiene propiedades adecuadas para su uso en una formulación farmacéutica. De este modo, la presente invención proporciona un

polimorfo IV purificado del compuesto la.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el Polimorfo IV del Compuesto la, que comprende someter al polimorfo del Compuesto la mencionado en el presente documento como Polimorfo II a múltiples ciclos de calefacción y de refrigeración en presencia de un medio seleccionado entre éter diisopropílico ("DIPE") y un alcano o alqueno C₅-C₇ (preferentemente heptano).

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el Polimorfo IV purificado del Compuesto la, que comprende la preparación de una solución del Compuesto la en acetato de etilo y la adición de un alcano o un alqueno C₅-C₇ a la solución para producir la cristalización del Compuesto la en forma del Polimorfo IV purificado.

En otra realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un Polimorfo IV purificado del Compuesto la y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente: un Polimorfo IV purificado del Compuesto la para su uso en forma de un medicamento; un Polimorfo IV purificado del Compuesto la para su uso en el tratamiento de una enfermedad con motilidad gástrica alterada; el uso de un Polimorfo IV purificado del Compuesto la para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de motilidad gástrica alterada; y una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad con motilidad gástrica alterada que contiene un Polimorfo IV purificado del Compuesto la.

Los ejemplos ilustrativos de trastornos que son enfermedades con motilidad gástrica alterada incluyen (sin limitación) gastroparesia, enfermedad por reflujo gastroesofágico ("GERD"), anorexia, inmovilidad de la vesícula biliar, íleo paralítico postoperatorio, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, gastritis, emesis, y estreñimiento crónico (inercia colónica). Los polimorfos de la invención son particularmente eficaces en el tratamiento de la GERD.

Las Figuras 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f y 1g son patrones representativos de difracción de rayos X por el método de polvo ("XRPD") para los Polimorfos I, II, III, IV, V, VI (forma de acetato de etilo), y VII, respectivamente, del Compuesto la.

Las Figuras 2a, 2b, 2c, 2d, 2e y 2f son barridos representativos de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") para los Polimorfos I, II, IV, V, VI (forma de acetato de etilo), y VII, respectivamente, del Compuesto la.

Las Figuras 3a, 3b, 3c, 3d, y 3e son barridos representativos de la absorción de vapor gravimétrica ("GVS") para los Polimorfos I, II, IV, VI (forma de acetato de etilo), y VII, respectivamente, del Compuesto la.

La Figura 4 muestra un esquema sintético para la preparación del compuesto la.

La Figura 5 es un barrido representativo de FT-IR (infrarrojo con transformada de Fourier) para el Polimorfo IV.

La Figura 6 es un barrido representativo de FT-Raman para el Polimorfo IV.

La Figura 7 es un barrido representativos de RMN ¹³C en el estado sólido para el Polimorfo IV.

La Figura 8 es un barrido representativo de RMN ¹⁵N en el estado sólido para el Polimorfo IV.

El Polimorfo I se caracterizó en forma de un polvo de color blanco que era amorfo en gran parte, siendo escasamente cristalino por XRPD. Era relativamente higroscópico, mostrando un aumento de un 8,5% en peso entre un 0 y un 90% de HR (humedad relativa). El análisis térmico mostró una endoterma entre la temperatura ambiente y 90 °C debido a la pérdida de disolvente. La pérdida de peso que acompañaba a la endoterma fue de un 3,0%, que corresponde a 1,4 moles de agua. Cuando se calentó a una temperatura entre 75 y 100 °C, el Polimorfo I perdió cristalinidad. En condiciones acuosas el Polimorfo I se convirtió en un segundo polimorfo, mencionado como Polimorfo II. Estas dos últimas observaciones influyen frente a la selección del Polimorfo I como un polimorfo para el desarrollo de la formulación. Los datos representativos de XRPD, DSC, y GVS para el Polimorfo I se muestran en las **Figuras 1a, 2a, y 3a**, respectivamente.

El Polimorfo II se caracterizó en forma de un polvo de color blanco con un tamaño de partícula pequeño (< 10 μm) y sin morfología discernible. XRPD mostró que era cristalino con cierto contenido amorfo. Cuando se mantuvo entre un 5 y un 0% de HR, el Polimorfo II mostró una pérdida de peso de un 4%, que equivale a 2 moles de agua por cada mol del compuesto (la). Hubo una pérdida de cristalinidad correspondiente como se evidencia por el re-análisis por XRPD en condiciones ambientales, lo que sugiere que el Polimorfo II es un dihidrato. El análisis térmico mostró una amplia endoterma entre la temperatura ambiente y 100 °C debido a la pérdida de disolvente (agua). Esta pérdida corresponde a una pérdida de peso de un 5,0%, que equivale a 2,5 moles de agua, siendo atribuible el contenido adicional de agua a que el Polimorfo II está siendo higroscópico. Hubo una pérdida de cristalinidad entre 50 y 75 °C. El Polimorfo II también pierde cristalinidad durante el secado al vacío a 30 °C durante 72 h. Los datos representativos de XRPD, DSC, y GVS para el Polimorfo II se muestran en las **Figuras 1b, 2b, y 3b**, respectivamente.

El Polimorfo IV se caracterizó en forma de un polvo de color blanco con un tamaño de partícula de hasta 50 μm y una morfología acicular. Era cristalino por XRPD. Su solubilidad en agua fue de 0,77 mg/ml. A un nivel de pureza de un 97,9%, no era altamente higroscópico, con una absorción de un 3,5% en peso entre un 0 y un 90% de HR. El aumento de peso no llevó a un cambio en el patrón de XRPD después de volver a hacer el análisis en condiciones ambientales. El análisis térmico mostró una amplia endoterma entre la temperatura ambiental y 65 °C debido a la pérdida de disolvente (agua) (pérdida de un 1,5% en peso). Hubo una transición de fusión con un inicio a 150 °C, sin cambio en el patrón de XRPD al calentar hasta la fusión. Ni el almacenamiento a 40 °C con un 75% de HR durante 10 semanas ni la manipulación durante el análisis de solubilidad produjo cambios significativos. Su retención de cristalinidad después de la calefacción y su estabilidad de almacenamiento hacen que el Polimorfo IV sea un buen candidato para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. Los datos representativos de XRPD, DSC, y GVS para el Polimorfo IV se muestran en las **Figuras 1d**, 2c, y 3c, respectivamente. Los datos representativos de FT-IR, FT-Raman, RMN ^{13}C en el estado sólido y RMN ^{15}N en el estado sólido para el Polimorfo IV se muestran en las **Figuras 5, 6, 7 y 8** respectivamente.

El Polimorfo IV se puede preparar a partir del Polimorfo II por maduración (ciclos repetidos de calefacción y de refrigeración) en éter diisopropílico. También se puede usar un alcano o un alqueno $\text{C}_5\text{-C}_7$, tal como heptano (preferentemente) - el material producido de este modo inicialmente contenía algo de Polimorfo II, que, sin embargo, se retiró (como se determina por XRPD) después de secar al vacío. El número de ciclos es de al menos dos, preferentemente 3, aunque se pueden usar números de ciclos más grandes (*por ejemplo*, hasta 12). El intervalo de temperatura para los ciclos esta típicamente entre 5 y 50 °C, preferentemente entre 25 y 50 °C durante un periodo de 24 h.

Adicionalmente, también descubrimos otros varios polimorfos del Compuesto la, siendo resumidas a continuación la preparación y las características de dichos otros polimorfos. Por diversas razones, estos polimorfos son menos deseables para el desarrollo de la formulación que los Polimorfos II y IV.

El Polimorfo III es un polimorfo obtenido después de la maduración (ciclos repetidos de calefacción y de refrigeración) de la sal del estearato amorfo del Compuesto la en DIPE. Este polimorfo no se pudo aislar a escala y no se investigó adicionalmente. La Figura 1c muestra los datos representativos de XRPD para el Polimorfo III.

El Polimorfo V se preparó por maduración en *t*-butilmetil éter ("TBME"). Se caracterizó en forma de un polvo de color blanco con un tamaño de partícula pequeño ($< 10 \mu\text{m}$) y sin morfología definible. Era cristalino por XRPD y su solubilidad acuosa fue de 0,72 mg/ml. El análisis térmico mostró una transición de fusión con un inicio en 100 °C. Esto guardaba correlación con una pérdida de un 8,7% en peso por TGA, que equivale a 1 mol de TBME, lo que sugiere que el Polimorfo V es un mono solvato de TBME. La cristalinidad del Polimorfo V disminuyó después de una semana de almacenamiento a 40 °C y un 75% de HR y se convirtió en el Polimorfo II durante el análisis de solubilidad. Que fuera un solvato influyó frente a su deseabilidad como un candidato para el desarrollo de la formulación. Los datos representativos de XRPD y DSC para el Polimorfo V se muestran en las **Figuras 1e** y **2d** respectivamente.

El Polimorfo VI es un polimorfo parcialmente cristalino obtenido a partir de acetato de etilo, acetato de isopropilo, o anisol. Se observaron pérdidas de peso pequeñas, en etapas durante el análisis termogravimétrico (TGA), lo que sugiere que es una familia de sus solvatos estructurales. El inicio de la endoterma para el acetato de etilo tuvo su origen en 107 °C; el inicio correspondiente para la forma de acetato de isopropilo fue 90 °C. La forma de anisol presentaba dos endotermas, con inicios a 98 y 110 °C. El Polimorfo VI se convirtió en el Polimorfo IV después del almacenamiento a 40 °C con un 75% de HR o en el Polimorfo IV o II durante el análisis de solubilidad. Su conversión en el Polimorfo IV sugiere que no es lo suficientemente estable para ser un candidato deseable para el desarrollo de la formulación.

Los datos representativos de XRPD, DSC, y GVS para el Polimorfo VI (forma de acetato de etilo) se muestran en las **Figuras 1f**, **2e**, y **3d**, respectivamente.

El Polimorfo VII se obtuvo después de maduración en tolueno. Se caracterizó en forma de un polvo de color blanco con un tamaño de partícula pequeño ($< 20 \mu\text{m}$) sin morfología discernible. Era parcialmente cristalino por XRPD. Su solubilidad acuosa fue de 0,75 mg/ml. Mostró una pérdida constante de peso mediante el análisis de absorción de vapor gravimétrica ("GVS"), con una pérdida de cristalinidad correspondiente de acuerdo con el reanálisis por XRPD en condiciones ambientales. El análisis térmico mostró una transición de fusión con un inicio a 103 °C acompañada de una pérdida de un 4,7% en peso por TGA, equivalente a 0,5 moles de tolueno. De este modo, parece que el Polimorfo VII es un hemisolvato de tolueno. El Polimorfo VII perdió cristalinidad después de un almacenamiento de una semana a 40 °C y un 75% de HR y se convirtió en una mezcla de los Polimorfos II y IV durante el análisis de solubilidad. Que fuera un solvato y su inestabilidad hicieron que fuera un candidato menos deseable para el desarrollo de la formulación. Los datos representativos de XRPD, DSC, y GVS para el Polimorfo VII se muestran en las **Figuras 1g**, **2f**, y **3e**, respectivamente.

La **Figura 1b** muestra un patrón representativo de XRPD para el Polimorfo II. La Tabla 1 es una tabulación de los picos principales en la **Figura 1b**. De este modo, en un aspecto, el Polimorfo II se puede definir por sus picos característicos de XRPD a $3,5 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, $9,2 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, y $10,4 \pm 0,1$ grados 2θ o por sus picos

característicos de XRPD a $3,5 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, $9,2 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$ y $18,0 \pm 0,1$ grados 2θ .

Nº de Pico	Ángulo 2θ (grados)	Intensidad Relativa (%)
1	3,5	22,5
2	6,2	12,7
3	6,9	100,0
4	7,9	18,0
5	8,5	12,7
6	9,2	26,2
7	9,6	47,7
8	10,4	23,4
9	11,0	14,2
10	11,9	13,0
11	12,4	16,5
12	13,8	19,2
13	14,7	15,4
14	15,2	17,9
15	18,0	22,9
16	19,5	31,4
17	21,8	29,4
18	22,6	17,5

5 La **Figura 1d** muestra un patrón representativo de XRPD para el Polimorfo IV. La Tabla 2 es una tabulación de los picos principales en la **Figura 1d**. De este modo, en un aspecto, el Polimorfo IV se puede definir por sus picos característicos de XRPD a $3,8 \pm 0,1$, $7,5 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, y $11,0 \pm 0,1$ grados 2θ o por sus picos característicos de XRPD a $3,8 \pm 0,1$, $7,5 \pm 0,1$, $16,1 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, y $17,1 \pm 0,1$ grados 2θ .

Nº de Pico	Ángulo 2θ (grados)	Intensidad Relativa (%)
1	3,8	52,3
2	6,5	20,7
3	7,5	33,3
4	8,1	45,7
5	8,9	15,9
6	9,6	100,0
7	11,0	83,0
8	11,3	28,1
9	12,2	27,2
10	13,0	25,8
11	13,3	31,8

(continuacion)

Tabla 2 Datos de XRPD para el Polimorfo IV Purificado del Compuesto la		
Nº de Pico	Ángulo 2θ (grados)	Intensidad Relativa (%)
12	13,6	25,0
13	14,4	25,6
14	15,4	25,5
15	16,1	37,4
16	16,5	43,2
17	17,1	39,5
18	17,4	38,5
19	19,3	31,4
20	20,2	28,6
21	21,1	38,0
22	21,8	20,9
23	22,2	23,7

- La **Figura 2c** muestra un barrido representativo de DSC para el Polimorfo IV. (En este ejemplo, la muestra del Polimorfo IV se preparó con DIPE de acuerdo con el Ejemplo 4). El Polimorfo IV presenta una amplia endoterma entre la temperatura ambiente y 110 °C, atribuible a la pérdida de disolvente, seguido de una endoterma de fusión con un inicio en 143-156 °C y un mínimo a 149-161 °C. Dicha endoterma está ausente en los otros polimorfos del Compuesto la identificados por nosotros. De este modo, en un aspecto, el Polimorfo IV se puede caracterizar como que tiene una endoterma de fusión con un inicio de la temperatura entre aproximadamente 143 y aproximadamente 156 °C, distinguiéndolo de los otros polimorfos del Compuesto la.
- La **Figura 3c** muestra un barrido representativo de GVS del Polimorfo IV a una temperatura constante de 25 °C. El Polimorfo IV presenta una absorción de masa de un 3,5% entre un 0 y un 90% de HR. La ganancia/pérdida de masa es muy uniforme después de múltiples ciclos de absorción y de desorción. Los Polimorfos I (**Figura 3a**), II (**Figura 3b**), y VI (**Figura 3d**) presentaron absorciones de masa de un 6-10% entre un 0 y un 90% de HR, y su ganancia/pérdida de masa cambió drásticamente después de múltiples ciclos de absorción y desorción. El Polimorfo VII (**Figura 3e**) presentó una absorción de masa de un 3% entre un 0 y un 90% de HR, pero su ganancia/pérdida de masa también cambió drásticamente después de múltiples ciclos de absorción y desorción. De este modo, en un aspecto, el Polimorfo IV se puede caracterizar por que tiene una absorción de masa de un 3,5% entre un 0 y un 90% de HR (a 25 °C) y una ganancia/pérdida de masa uniforme después de múltiples ciclos de absorción y desorción.
- La **Figura 5** muestra un barrido representativo de FT-IR del Polimorfo IV. Se pueden indicar las siguientes bandas principales de absorción (cm⁻¹) (f = fuerte, m = medio, d = débil, el error experimental es +/- 2cm⁻¹): 3381 (m), 2973 (m), 2936 (m), 1721 (m), 1674 (m), 1558 (d), 1450 (m), 1408 (d), 1375 (m), 1347 (m), 1325 (d), 1272 (d), 1250 (d), 1176 (f), 1167 (f), 1130 (d), 1108 (f), 1080 (d), 1053 (d), 1038 (d), 1029 (d), 993 (f), 982 (d), 958 (m), 930 (d), 898 (m), 864 (d), 844 (d), 833 (d), 804 (d), 778 (d), 753 (d), 724 (d), 701 (d) y 668 (d). Los siguientes picos son particularmente distintivos: 1558 (d), 1347 (m), 11130 (d), 1108 (f) y 993 (f).
- La **Figura 6** muestra un barrido representativo de FT-Raman del Polimorfo IV. Se pueden indicar los siguientes desplazamientos principales de Raman (cm⁻¹) (mf = muy fuerte, f = fuerte, m = medio, d = débil, el error experimental es +/- 2cm⁻¹): 2977 (mf); 2940 (mf), 2916 (m), 2848 (f), 2719 (m), 1726 (d), 1662 (d), 1463 (f), 1412 (d), 1374 (d), 1356 (m), 1330 (d), 1282 (d), 1249 (d), 1208 (d), 1160 (m), 1130 (d), 1109 (d), 1058 (d), 1037 (d), 1000 (d), 983 (d), 960 (d), 933 (d), 900 (d), 865 (m), 829 (d), 812 (d), 773(d), 753 (d), 736 (d), 670 (d), 615 (d), 527(d), 486 (d), 460 (d), 433 (d), 407 (d), 346 (d), 279 (d) y 226 (d). Los siguientes desplazamientos son particularmente distintivos: 1463 (f), 933 (d), 736 (d) y 615 (d).
- La **Figura 7** muestra un barrido representativo de RMN ¹³C en el estado sólido del Polimorfo IV. Se observan los siguientes desplazamientos químicos (ppm relativas a una muestra externa de adamantino a 29,5 ppm, intensidades equivalentes a las alturas del pico entre paréntesis): 177,6 (4,68), 177,3 (3,6), 171,7 (1,18), 170,8 (2,68), 103,2 (5,08), 101,2 (5,08), 97,1 (5,09), 95,7 (6,76), 85,6 (2,27), 80,3 (2,72), 78,2 (6,35), 77,4 (5,09), 77,1 (5,42), 76,4 (11,6), 74,7 (7,69), 74,1 (9,97), 73,9 (10,11), 73,4 (4,39), 72,1 (2,62), 71,6 (6,35), 71,2 (5,61), 69,8 (1,75), 69,5 (4,22), 68,8 (5,34), 68,4 (4,79), 66,0 (5,13), 65,3 (5,72), 62,0 (2,31), 52,9 (2,59), 51,2 (5,06), 49,5 (5,74), 45,7 (12), 44,4 (5,26), 39,9 (3,58), 36,6 (3,32), 35,6 (3,82), 35,5 (3,41), 34,6 (3,29), 34,0 (2,48), 33,5 (5,01), 32,9 (2,86), 32,8 (7,31), 32,2

(5,15), 29,4 (1,69), 28,4 (6,71), 27,1 (5,53), 26,2 (3,22), 23,6 (7,16), 23,3 (1,67), 22,6 (5,05), 22,3 (10,17), 22,1 (6,25), 21,9 (4,88), 21,4 (7,3), 21,2 (6,22), 20,6 (7,42), 20,5 (8,01), 19,9 (9,82), 19,5 (2,79), 19,2 (6,23), 18,9 (7,85), 18,4 (2,93), 17,8 (5,67), 12,7 (6,44), 11,6 (4,1), 11,3 (5,13), 9,6 (6,09) y 7,7 (7,11). Los siguientes desplazamientos químicos son particularmente distintivos: 177,6, 170,8, 45,7, 28,4, 12,7 y 7,7 ppm.

- 5 La **Figura 8** muestra un barrido representativo de RMN ¹⁵N en el estado sólido del Polimorfo IV. Se observan los siguientes desplazamientos químicos (ppm relativas a una muestra externa de DL-alanina a -331,5 ppm, intensidades equivalentes a las alturas del pico entre paréntesis): -270,8 (4,29), -273,4 (12), -342,4 (8,16) y -345,1 (9,27).

10 Los polimorfos de la invención se pueden usar en formulaciones del compuesto la, en combinación con los vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos habituales para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, supositorios vaginales, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. El Polimorfo IV es especialmente preferente para los fines de manipulación como sustancia fármaco y para su uso en formulaciones sólidas.

15 Los excipientes que se pueden usar incluyen vehículos, agentes tensioactivos, agentes espesantes o emulgentes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o de suspensión, solubilizantes, colorantes, agentes saborizantes, revestimientos, agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos, y combinaciones de los mismos. La selección y el uso de los excipientes adecuados se enseñan en Gennaro, ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2003), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

20 Los polimorfos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede usar la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente sanguíneo desde la boca. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo las rellenas de líquido), masticables, multi-
25 y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por
30 ejemplo, a partir de una bolsita.

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde un 1% en peso a un 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de un 5% en peso a un 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil
35 celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá de un 1% en peso a un 25% en peso. En una realización de la presente invención, el desintegrante comprenderá de un 5% en peso a un 20% en peso de la forma de dosificación. Los aglutinantes se usan generalmente para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de un comprimido. Los aglutinantes
40 adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa y hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales
45 como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de un 0,2% en peso a un 5% en peso del comprimido, y las sustancias de deslizamiento pueden comprender de un 0,2% en peso a un 1% en peso del comprimido. Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato
50 sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de un 0,25% en peso a un 10% en peso. En una realización de la presente invención, los lubricantes comprenden de un 0,5% en peso a un 3% en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para el enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80% del fármaco, de aproximadamente un 10%
55 en peso a aproximadamente un 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0% en peso a aproximadamente un 85% en peso de diluyente, de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 10% en peso de desintegrante, y de aproximadamente un 0,25% en peso a aproximadamente un 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas se pueden granular alternativamente en húmedo, seco, o fundido, solidificar en fundido, o extruir antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; incluso se puede encapsular. Las formulaciones de comprimidos se analizan en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, en H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Generalmente, el Polimorfo IV se purifica como resultado de un procedimiento de preparación que convierte otro polimorfo del Compuesto la en él. En dicho ejemplo, la cantidad de Polimorfo IV en una muestra se aumenta en relación con su cantidad (que podría ser cero) en la muestra antes del procedimiento de preparación. Adicionalmente, se pueden haber retirado otras impurezas como resultado de dicha purificación. Preferentemente, el Polimorfo IV purificado contiene una cantidad predominante de Polimorfo IV, hasta la exclusión de otros polimorfos del Compuesto la.

Un procedimiento preferente para elaborar el Polimorfo IV purificado es disolver el Compuesto la en acetato de etilo y después añadir un alcano o un alqueno C₅-C₇ para provocar la cristalización del Polimorfo IV. El alcano o el alqueno deberían tener un bajo nivel de agua, preferentemente inferior a un 0,005 % en v/v. Este procedimiento es en cierto modo sensible al contenido de agua en la solución del Compuesto la en acetato de etilo y a la temperatura de cristalización. El agua puede encontrar su camino en la solución mediante un par de rutas. El Compuesto la usado puede estar en forma de un polimorfo que tiene algún contenido de agua (por ejemplo, el Polimorfo II, un dihidrato). O, el acetato de etilo puede contener cantidades traza de agua. Preferentemente, el contenido de agua en la solución del compuesto la en acetato de etilo es inferior a un 3,6%, más preferentemente inferior a un 1,9%, y más preferentemente entre aproximadamente un 1,1 y aproximadamente un 1,9% (volumen/volumen, o v/v). El contenido de agua se puede mantener a los niveles bajos deseados mediante diversas técnicas, usadas individualmente o en combinación:

- (a) Usando un polimorfo del Compuesto la que no sea un hidrato.
- (b) Secando previamente el Compuesto la usado, por ejemplo, a 40 °C durante 17 h al vacío.
- (c) Usando acetato de etilo con bajo contenido de agua, de alta pureza o secando previamente el acetato de etilo.
- (d) Secando la solución de acetato de etilo antes de la adición del alcano o del alqueno C₅-C₇, por ejemplo con sulfato sódico anhidro.

Debido a la sensibilidad al contenido de agua en la solución de acetato de etilo, se recomienda que, antes de la adición del alcano o del alqueno C₅-C₇, se calcule o se ensaye su contenido de agua, y, si es superior a un 3,6%, el contenido de agua se reduzca antes de la adición del alcano o del alqueno C₅-C₇.

La temperatura de cristalización puede variar de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 36 °C. Generalmente, cuando el contenido de agua en la solución de acetato de etilo es de un 1,9% o inferior, se recomiendan temperaturas superiores a 25 °C (*por ejemplo*, de 25 a 36 °C) para la generación del Polimorfo IV.

Los ejemplos de alcano y de alquenos C₅-C₇ que se pueden usar en el procedimiento anterior (o en el procedimiento de maduración alternativo) incluyen: n-pentano, ciclopentano, 1-penteno, 2-penteno, isopentano, neopentano, n-hexano, 1-hexeno, ciclohexano, n-heptano, 1-hepteno, y similares. Es preferente el n-heptano.

La práctica de la presente invención se puede entender adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no de limitación.

Ejemplo 1 - Procedimientos Analíticos Generales

Se recogieron los patrones de XRPD en un difractómetro Bruker AXS con GADDS (Sistema de Difracción Detector del Área General) C2 usando radiación K α de Cu (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio video láser para colocación automática de la muestra y un detector de zona de dos dimensiones HiStar. Los dispositivos ópticos de rayos X consistían en un único espejo multicapas Göbel acoplado con un colimador con un agujero de tamaño de alfiler de 0,3 mm.

La divergencia del haz, es decir el tamaño eficaz del haz de rayos X en la muestra, fue aproximadamente de 4 mm. Se usó un modo de barrido continuo de θ - θ con una distancia muestra-detector de 20 cm que dio un intervalo de 2 θ eficaz de 3,2° a 29,7°. Típicamente la muestra se expondría al haz de rayos X durante 120 segundos.

Las muestras de XRPD se obtuvieron mediante Pharmorphix Ltd. (Cambridge, Reino Unido): los patrones de difracción de rayos X por el método de polvo para las muestras se adquirieron en un difractómetro Siemens D5000 usando radiación K α de Cu (40 kV, 40 mA), goniómetro de θ - θ , ranuras automáticas de divergencia y de recepción, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. Los datos se recogieron durante un intervalo angular de 2° a 42° a 2 θ en modos de barrido continuo usando un tamaño de paso de 0,02° a 2 θ y un tiempo de paso de 1 seg. Las muestras se secaron al vacío a 30 °C durante 24 h antes del análisis, aunque son aceptables otros regímenes de secado.

5 Las muestras de XRPD realizadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de placa plana usando polvo sin moler tal como se recibió. Se comprimieron suavemente aproximadamente 25-50 mg de la muestra en cavidades de profundidad de 0,5 mm, de 12 mm de diámetro formadas en discos de silicio pulido (510) de fondo cero, (The Gem Dugota, 1652 Princeton Drive, Pennsylvania State College, PA 16803, Estados Unidos). Todas las muestras se realizaron en modo estacionario.

10 También se recogieron los datos de GVS por Pharmorphix, Ltd. Todas las muestras se realizaron en un analizador de absorción de la humedad Hiden IGASorp que ejecutaba un software CFRSorp. Los tamaños de las muestras eran típicamente 10 mg. Se realizó una isoterma de adsorción-desorción de la humedad como se describe a continuación, con dos barridos que daban un ciclo completo. Se introdujeron y se extrajeron todas las muestras a una humedad y a una temperatura ambiental típica (ambiente) (40% de HR, 25 °C). Todas las muestras se analizaron por XRPD después del análisis por GVS. La isoterma patrón se realizó a 25 °C a intervalos de un 10% de HR sobre un intervalo de un 0 a un 90% de HR.

Barrido 1	Barrido 2	
Adsorción (% de HR)	Desorción (% de HR)	Adsorción (% de HR)
40	85	10
50	75	20
60	65	30
70	45	40
80	35	
90	25	
	15	
	5	
	0	

15 El contenido de acetato de etilo, n-heptano, y compuesto la en agua se determinó por el procedimiento de Karl Fischer. El contenido de las soluciones de compuesto la/acetato de etilo en agua se calculó en base al balance de masas y los resultados se expresaron como un % en v/v. Los datos de FT-IR se adquirieron usando un espectrómetro de FTIR ThermoNicolet Avatar 360 equipado con un accesorio ATR de reflexión única Smart Golden Gate™ (cristal ATR de diamante con dispositivos ópticos de seleniuro de cinc) y detector d-TGS de KBr. El espectro se recogió con una resolución de 2 cm⁻¹ y una co-adición de 256 barridos. Se usó apodización de Happ-Genzel.

20 Debido a que el espectro de FT-IR se registró usando reflexión única con ATR, no se necesitó preparación de la muestra. El uso de FT-IR con ATR producirá las intensidades relativas de las bandas de infrarrojos para diferir de las que se han visto en un espectro de FT-IR de absorbancia que usa un disco de KBr o preparaciones de muestras mull en nujol. Debido a la naturaleza de FT-IR con ATR, las bandas con un número de onda inferior son más intensas que las que tienen un número de onda mayor. El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue ± 2 cm⁻¹. Los picos se registraron usando un software ThermoNicolet Omnic 6,1. Las asignaciones de las intensidades son relativas a la banda principal en el espectro de modo que no se basan en valores absolutos medidos a partir la línea de base. Cuando se evalúan los picos de separación, el valor de la intensidad se tomó a partir de la línea de base pero de nuevo la intensidad se asignó en relación a la banda más marcada en el espectro.

30 Los datos de FT-Raman se recogieron usando un espectrómetro de FT-IR Bruker Vertex 70 con un módulo Ramll para FT-Raman equipado con un láser de NdYAG de 1064 nm y un detector de LN-Germanio. Todos los espectros se registraron usando una resolución de 2 cm⁻¹ y una apodización de 4 términos de Blackman-Harris, potencia del láser de 300 mW y 4096 barridos. La muestra se midió directamente a partir de su vial de vidrio y se expuso a la radiación láser. Los datos se presentan como la intensidad como una función del desplazamiento Raman y se corrige mediante la respuesta del instrumento y la dispersión que depende de la frecuencia usando un espectro de luz blanca a partir de una lámpara de referencia que usa la función de Corrección para Raman de Bruker (software Bruker - OPUS 6,0). El error experimental, a menos que se indique lo contrario, fue ± 2 cm⁻¹. Los picos se registraron usando un software ThermoNicolet Omnic 6,1. Las asignaciones de las intensidades son relativas a la banda principal en el espectro de modo que no se presentan en base a los valores absolutos medidos a partir de la línea de base. Cuando se evalúan los picos de separación, el valor de la intensidad se tomó a partir de la línea de base pero de nuevo la intensidad se asignó en relación a la banda más marcada en el espectro.

40 Los datos de RMN C¹³ y N¹⁵ en el estado sólido se recogieron en condiciones ambientales mediante una sonda Bruker-Biospin de 4 mm CPMAS colocada en un espectrómetro de RMN a 500 MHz Bruker-Biospin Avance con un orificio estándar. El espectro de nitrógeno se recogió usando una sonda BL CPMAS de 7 mm. La muestra se colocó en rotores de ZrO₂ de 4 y 7 mm; se colocó en el ángulo mágico y se hizo girar a 7,0 kHz. Los espectros de carbono y

de nitrógeno se recogieron usando un experimento de giro con ángulo mágico de polarización cruzada con desacoplamiento de protones (CPMAS). El tiempo de polarización cruzada se estableció en 2,5 ms. Se aplicó el campo de desacoplamiento de protones de aproximadamente 90 kHz (sonda de 4 mm) y de 70 kHz (sonda de 7 mm). Se recogieron 5120 (¹³C) y 30.000 (¹⁵N) barridos. Los retrasos del reciclo se ajustaron a aproximadamente 1,5 * T_{1H} (en la que T_{1H} representa el tiempo de relajación longitudinal de los protones calculado en base al experimento de relajación de recuperación de inversión de protones detectado con protones). Se hizo referencia al espectro de carbono usando un patrón externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia a campo alto en 29,5 ppm. Se hizo referencia al espectro de nitrógeno usando un patrón externo de D,L-alanina cristalina al 98% marcada con ¹⁵N, estableciendo su resonancia -331,5 ppm.

10 **Ejemplo 2 - Procedimiento General para la Preparación del Compuesto la (Referencia)**

El Compuesto la se preparó como se ha descrito en la Solicitud 616 de Liu, incorporada en el presente documento por referencia. La **Figura 7** resume el esquema sintético usado. La eritromicina A (1) se redujo con borohidruro sódico para producir el compuesto intermedio (9S)-dihidroeritromicina A (7). La desmetilación de la (9S)-dihidroeritromicina A (7) con yodo en presencia de una base tal como acetato sódico o tris(hidroximetil)aminometano ("TRIS") produjo N-desmetil-(9S)-dihidroeritromicina A (8), cuya alquilación con 2-yodopropano produjo a su vez el compuesto intermedio 9. La alquilación del compuesto intermedio 9 con N-metilbromoacetamida produjo el compuesto la. El polimorfo del compuesto la obtenido dependerá del aislamiento y de las etapas de purificación posteriores a la química.

La preparación del compuesto intermedio 9 también se describe en Santi y col., Patente de Estados Unidos N° 6.946.482 B2 (2005), incorporada en el presente documento por referencia. La etapa de desmetilación también se describe en Liu, Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/591,726, presentada el 1 de Noviembre de 2006, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

20 **Ejemplo 3 - Preparación del Compuesto la y Aislamiento como Polimorfo I (Referencia)**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5 litros equipado con un agitador mecánico y con una sonda de temperatura con un termopar interno se cargó con una solución del compuesto 9 (156,7 g, 205 mmol), N-metil bromoacetamida (37,4 g, 246 mmol) en tetrahidrofurano seco ("THF", 1.800 ml), con refrigeración a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió *t*-butóxido potásico sólido (25,3 g, 226 mmol, 1,1 equiv.) en un lote con agitación y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La cromatografía en capa fina (eluyente de hexano-acetona a 1:2) mostró que la reacción era completa. La reacción se interrumpió añadiendo solución saturada de NaHCO₃ (300 ml). La mezcla se repartió entre NaHCO₃ diluido (2.500 ml) y acetato de etilo ("EtOAc," 1.500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1.500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto la en bruto (178,1 g) se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo, que se purificó después sobre una columna de gel de sílice (2.800 g de gel de sílice, gradiente de elución de acetona en hexano de un 20 a un 40%, trietilamina al 1%) para dar el compuesto la puro (135 g, rendimiento de un 79%).

Para retirar disolventes traza y trietilamina, el producto anterior se disolvió repetidamente en diclorometano y se sometió a cuatro ciclos de evaporación rotatoria y después se secó a alto vacío. Después se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua (1:1 en v/v, 4 mUg), se secó en un horno de vacío (16 h, 50 °C) para dar el producto final (pm 106 - 108 °C mediante un aparato capilar para punto de fusión). Este procedimiento de tratamiento produce el compuesto la forma del Polimorfo I (véase la ligera endotermia a aproximadamente 110 °C en el DSC del Polimorfo I en la Figura 2a.) La Solicitud 616 de Liu indicó un punto de fusión similar, de modo que parece que este es el polimorfo que se ha descrito allí.

35 **Ejemplo 4 - Preparación del Compuesto la y Aislamiento como Polimorfo II (Referencia)**

El Compuesto 9 (material de color naranja claro, 353 g, 462 mmol) y N-bromoacetamida (84 g, 600 mmol, 1,3 equiv.) se disolvieron en THF (3,9 l, anhidro y sin inhibidores). La solución de color amarillo se enfrió a 0 ± 2 °C, se diluyó con *t*-butóxido potásico 1 M en THF (549 ml, 549 mmol, 1,2 equiv.) durante 20 min, mientras que se mantenía la temperatura entre 0 y 3 °C. La agitación se continuó a 0 ± 2 °C mientras que el progreso de la reacción se controló por HPLC en proceso para la desaparición del material de partida. Después de 15 min, solamente permanecía aproximadamente un 0,34% del material de partida. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ al 5% (2,6 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2,9 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,2 l) y después con salmuera (1,2 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ (75 g). El agente de secado se retiró por filtración y se aclaró con EtOAc (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron para producir el compuesto la en forma de un residuo de color amarillo claro (392 g).

El residuo se disolvió en acetona (3,1 l, 8 mUg) y la solución de color amarillo claro se diluyó con agua desionizada (3,1 l). La solución ligeramente turbia se enfrió en un intervalo de 0 a 5 °C durante 20 min, dando como resultado un precipitado (cristales visibles a aproximadamente 10 °C). La suspensión se agitó durante 15 min a 0-5 °C y se diluyó con agua desionizada adicional (3,1 l) durante 30 min. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 30 min a 0-5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración y después se aclararon con una mezcla de acetona (0,15 l) y agua desionizada (0,30 l). Los sólidos se secaron al aire durante una noche (aprox. 16 h) y después se secaron

adicionalmente (30 °C; 98 kPa) durante 64 h para dar el Compuesto la (322 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 5 - Preparación del Polimorfo IV

5 Se añadió DIPE (1,0 ml) al polimorfo II del compuesto (la) (250 mg) en un vial pequeño con tapa de rosca. El vial y sus contenidos se sometieron a tres ciclos de calefacción y refrigeración entre temperatura ambiente y 50 °C durante un periodo de 24 h. El sólido resultante se filtró y se analizó por XRPD después de secar a 30 °C durante 24 h, lo que mostró que se había producido la conversión en el Polimorfo IV.

10 El análisis de RMN ¹H del Polimorfo IV obtenido de este modo mostró cantidades traza presentes de DIPE (0,9%; 0,07 equivalentes). El DIPE se retiró por suspensión en agua como sigue a continuación: se añadió agua (1,0 ml) a una muestra del Polimorfo IV (30 mg) en un vial pequeño con tapa de rosca y se agitó a 25 °C durante 72 h. El sólido resultante se filtró y se secó. El análisis por XRPD y ¹H RMN mostró que se había retirado el DIPE, sin cambiar la forma de la muestra.

Ejemplo 6 - Preparación Alternativa del Polimorfo IV

15 El Compuesto la (2,0 g) se disolvió en acetato de etilo (12,0 ml) a temperatura ambiente. El contenido de agua de la solución de acetato de etilo fue de un 1,1% en v/v. La solución de color amarillo claro se puso en matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador de hélice (1 KA RW 16 basic). La solución se agitó a 32 °C a 180-185 rpm y se añadió n-heptano (80 ml) a una tasa de 0,8 ml/min usando una bomba de jeringa (KdScientific). La adición de heptano se interrumpió durante 4 min después de haber añadido 50 ml de heptano, para permitir el relleno de la jeringa. Después de haber añadido otros 30 ml de heptano (para una cantidad total de 80 ml),
20 la suspensión resultante se agitó durante otras 2,5 h a 185 rpm y 32 °C. Los cristales suspendidos del Polimorfo IV se recogieron por filtración usando un embudo Buchner de cerámica 5 cm y un papel de filtro Whatman #4. Los cristales se aclararon con heptano:acetato de etilo a 90:10 en v/v (20 ml) y se secaron al aire durante 10 min. Los cristales se secaron adicionalmente a 40 °C al vacío (100 kPa) durante 16 h, produciendo 1,62 g de Polimorfo IV. Se confirmó la identidad del producto como Polimorfo IV por DSC y XRPD.

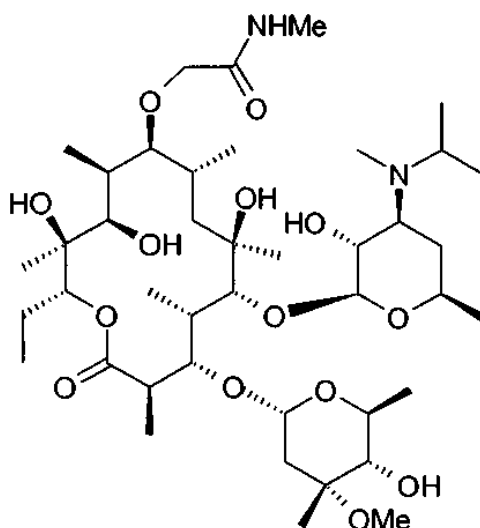
25 El experimento se repitió a 25 °C, que también produjo el Polimorfo IV (aunque con un rendimiento ligeramente inferior).

Ejemplo 7 - Otra preparación alternativa del Polimorfo IV

30 Este ejemplo describe la preparación del Polimorfo IV por maduración en n-heptano. Se añadió n-heptano (500 µl) al Polimorfo I en un vial pequeño con tapa de rosca. El vial se sometió a 12 ciclos de calor/frío entre 5 y 40 °C durante un periodo de 24 h, con agitación. El análisis por XRPD confirmó la producción del Polimorfo IV. Se puede usar el mismo procedimiento con DIPE.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la



la

5 **caracterizado por** picos de XRPD a 3,8, 7,5, 16,1, 16,5, y 17,1 grados 2θ ($\pm 0,1$) obtenidos usando rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms).

10 2. Un procedimiento para preparar un Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende someter el Polimorfo II de dicho compuesto a varios ciclos de calefacción y refrigeración en presencia de un medio seleccionado entre éter diisopropílico y un alcano o un alqueno C₅-C₇, en el que dicho Polimorfo II está **caracterizado por** picos de XRPD a 3,5, 6,9, 9,2, 10,4 y 18,0 grados 2θ ($\pm 0,1$) obtenidos usando rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms).

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el medio es heptano.

15 4. Un procedimiento para preparar un Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la, como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende provocar una solución de dicho compuesto en acetato de etilo y añadir a la solución un alcano o un alqueno C₅-C₇ para producir la cristalización de dicho compuesto en forma del Polimorfo IV purificado.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el alcano o el alqueno C₅-C₇ es heptano.

20 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que la adición de un alcano o un alqueno C₅-C₇ para provocar la cristalización se realiza a una temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 36 °C (preferentemente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 36 °C).

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el contenido de agua en la solución es inferior a un 3,6% (preferentemente inferior a un 1,9%) en v/v.

25 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende adicionalmente la etapa de ensayar el contenido de agua de la solución y, si el contenido de agua es superior a un 3,6% en v/v, reducir el contenido de agua antes de la adición del alcano o del alqueno C₅-C₇.

9. Una formulación farmacéutica que comprende el Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la, como se ha definido en la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 10. Un Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la, como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso como un medicamento.

11. Un Polimorfo IV purificado de un compuesto que tiene una estructura representada mediante la fórmula la, como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico ("GERD").

Figura 1a XRPD del Polimorfo I

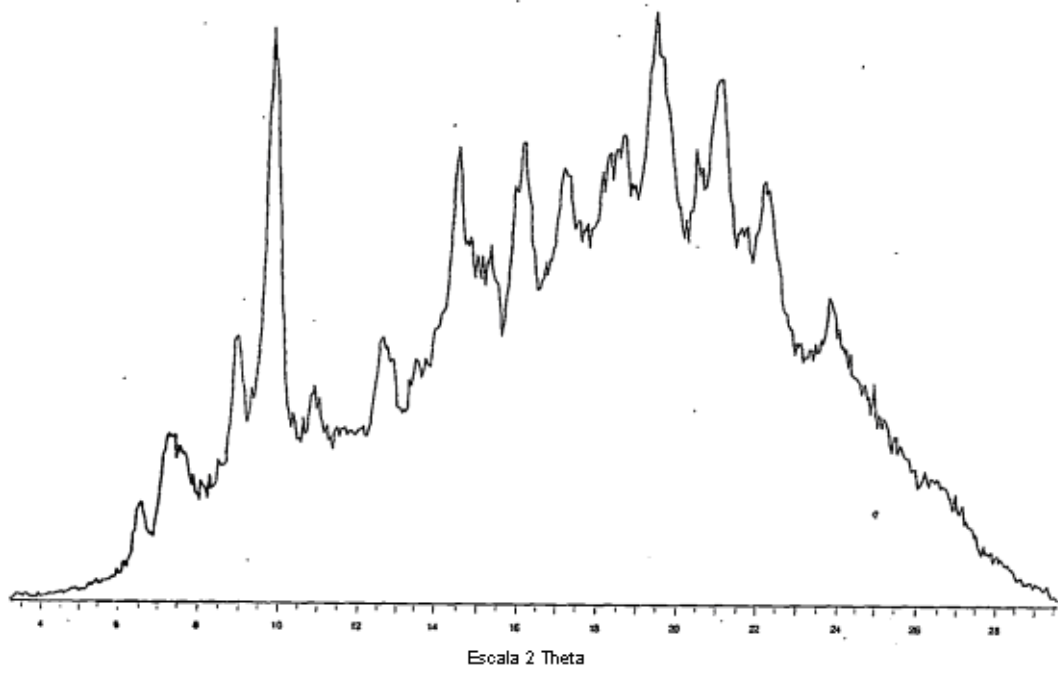


Figura 1b XRPD del Polimorfo II

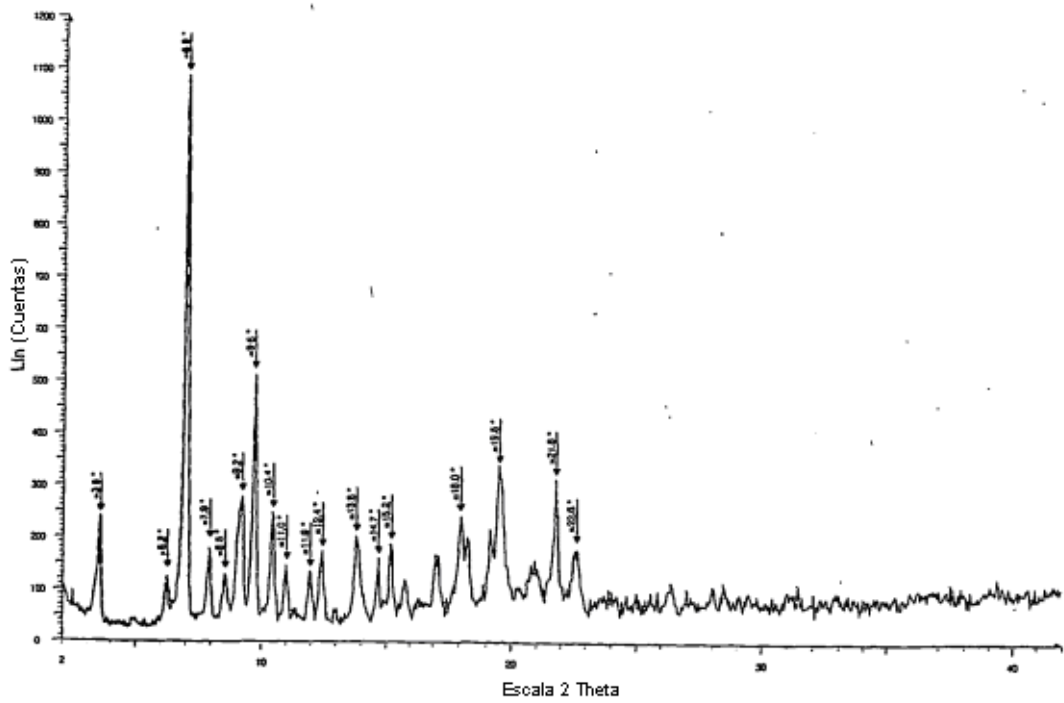


Figura 1c XRPD del Polimorfo III

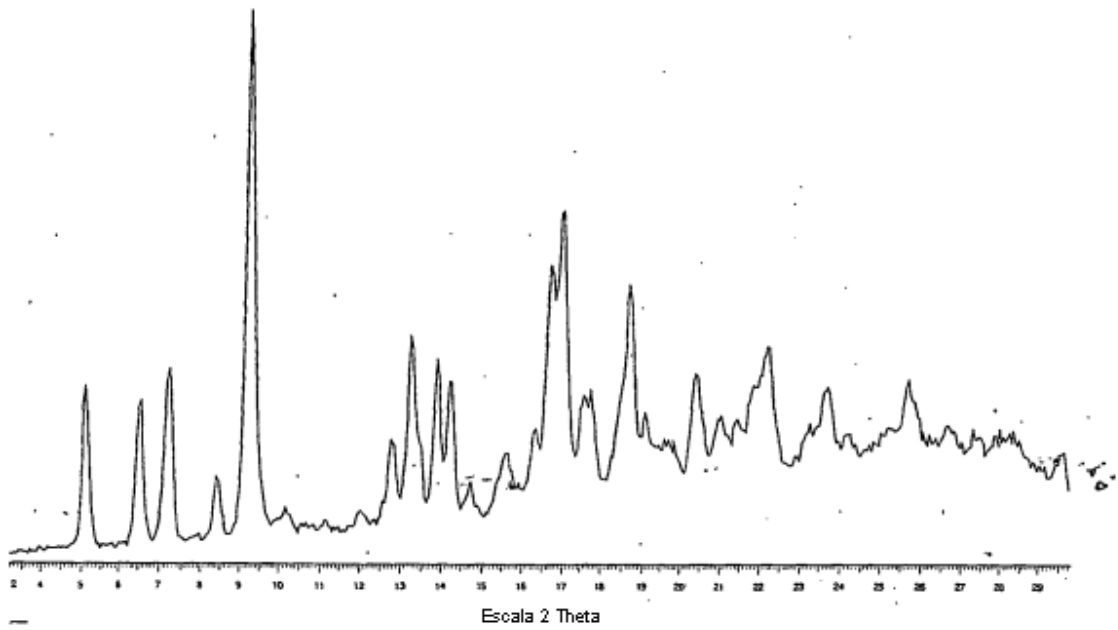


Figura 1d XRPD del Polimorfo IV

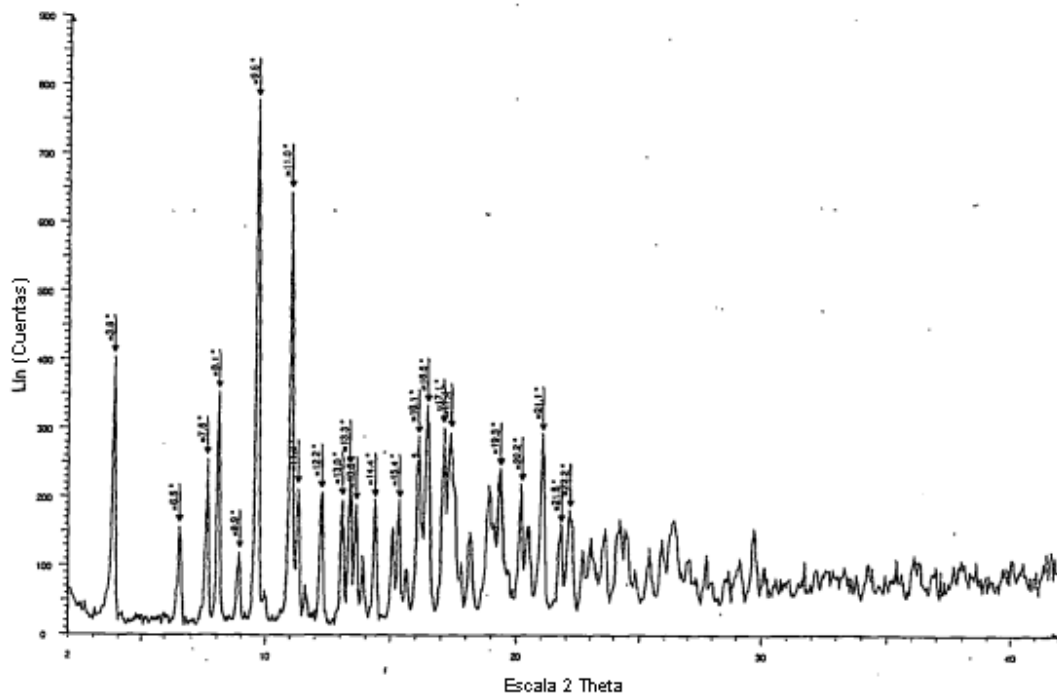


Figura 1e XRPD del Polimorfo V

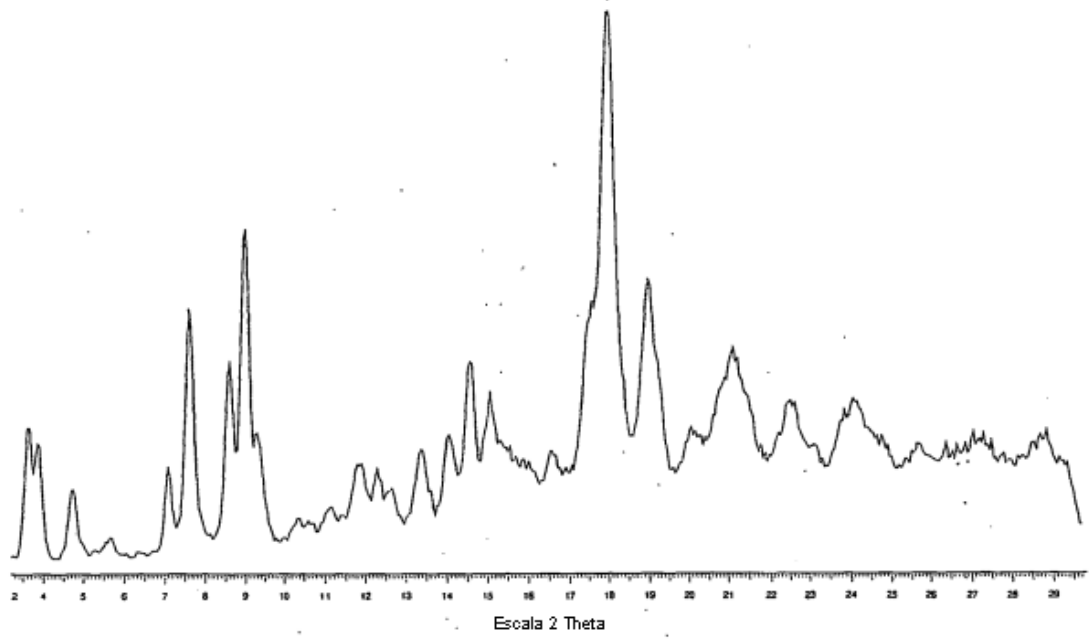


Figura 1f XRPD del Polimorfo VI (forma de EtOAc)

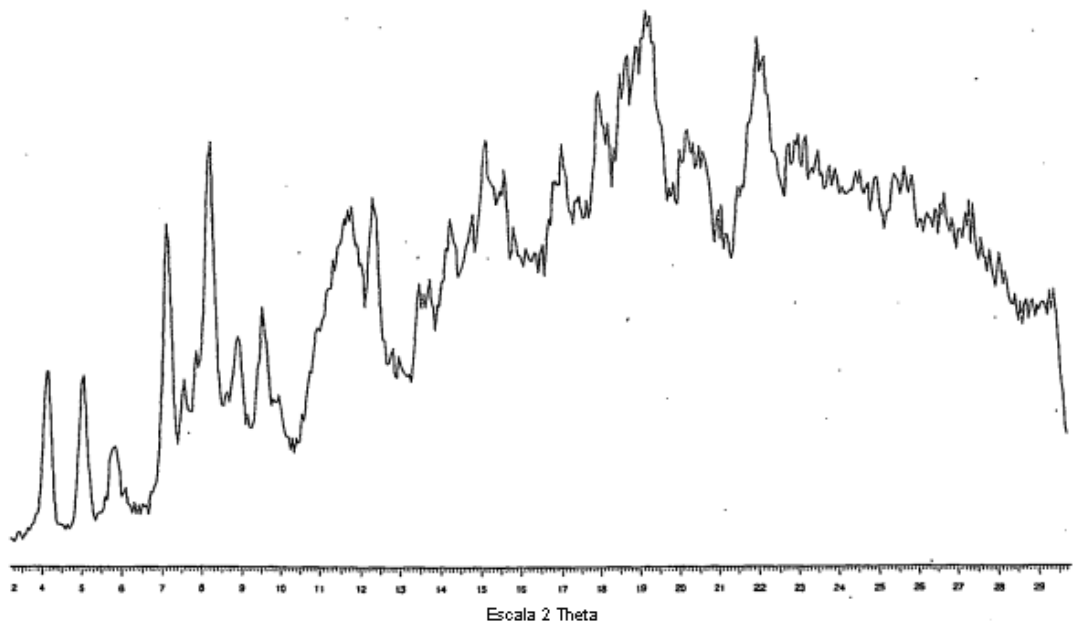


Figura 1g XRPD del Polimorfo VII

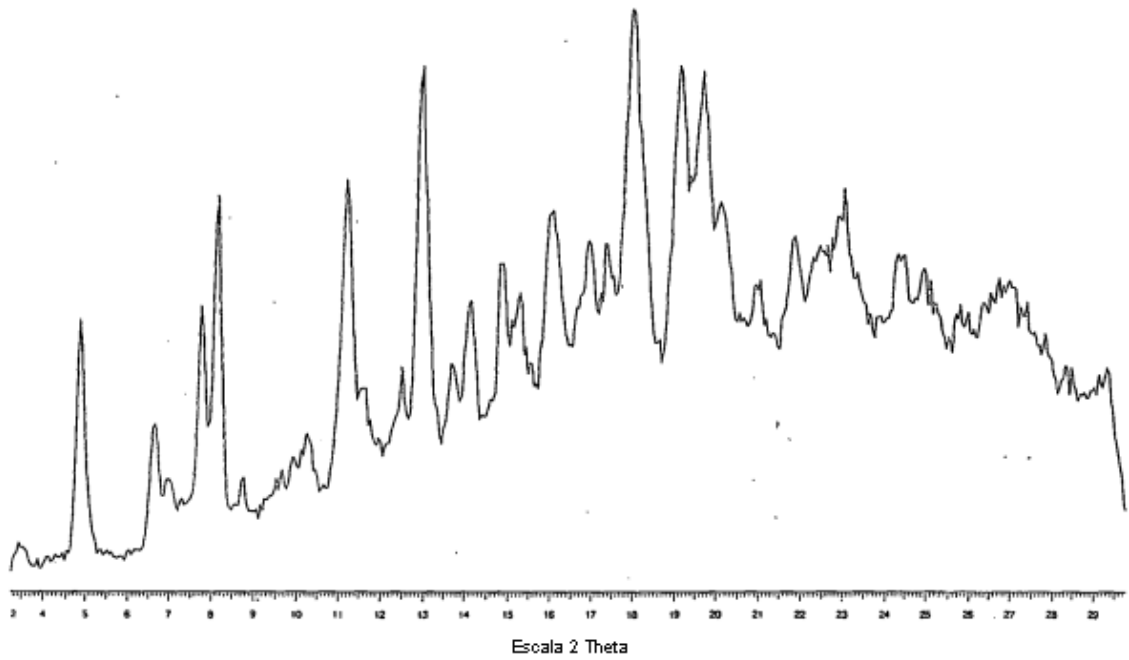


Figura 2a DSC del Polimorfo I

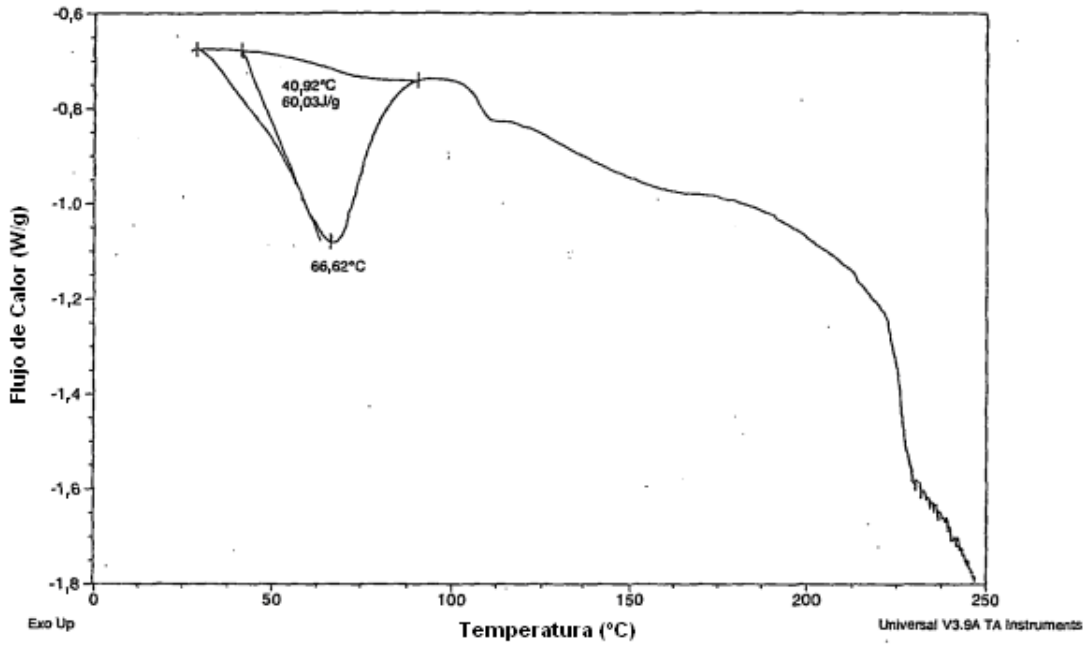


Figura 2b DSC del Polimorfo II

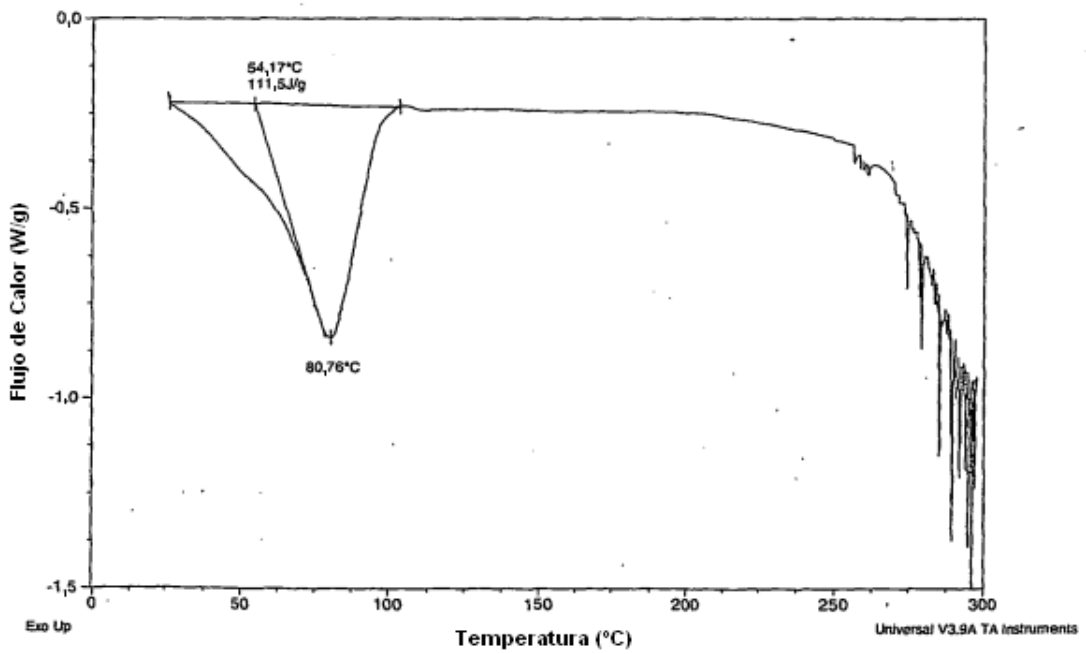


Figura 2c DSC del Polimorfo IV

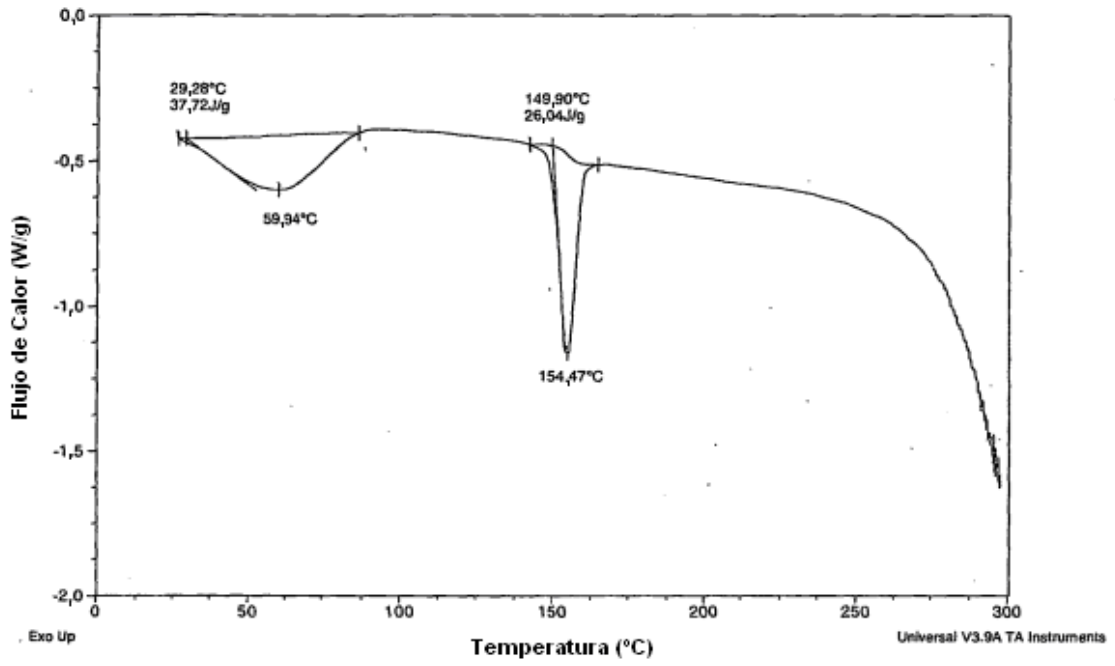


Figura 2d DSC del Polimorfo V

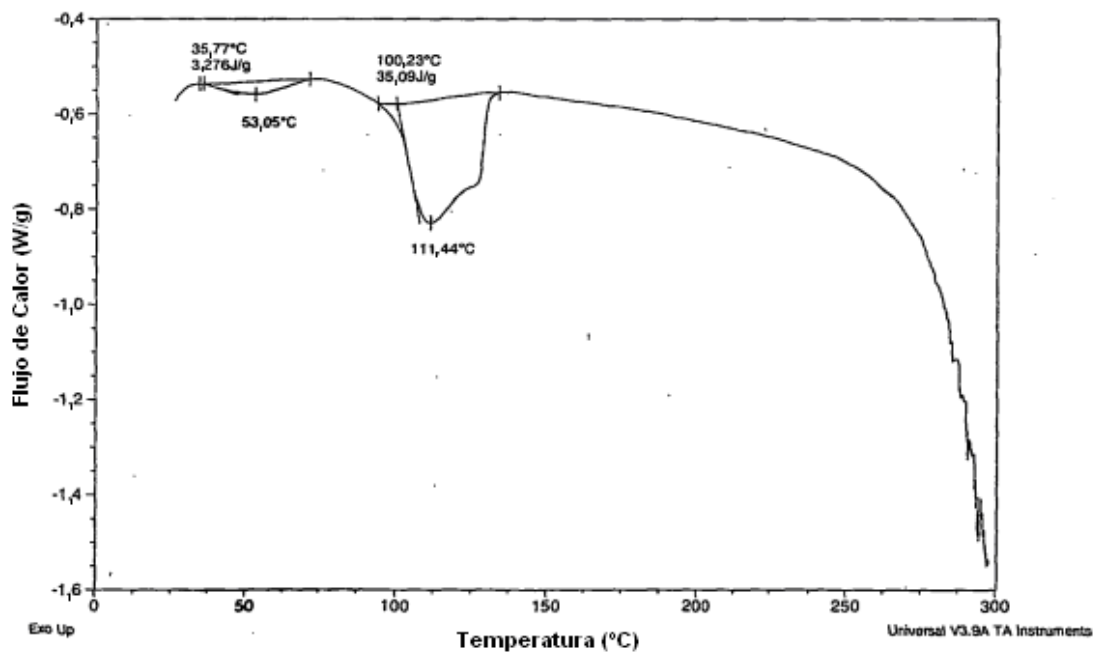


Figura 2e DSC del Polimorfo VI (forma de EtOAc)

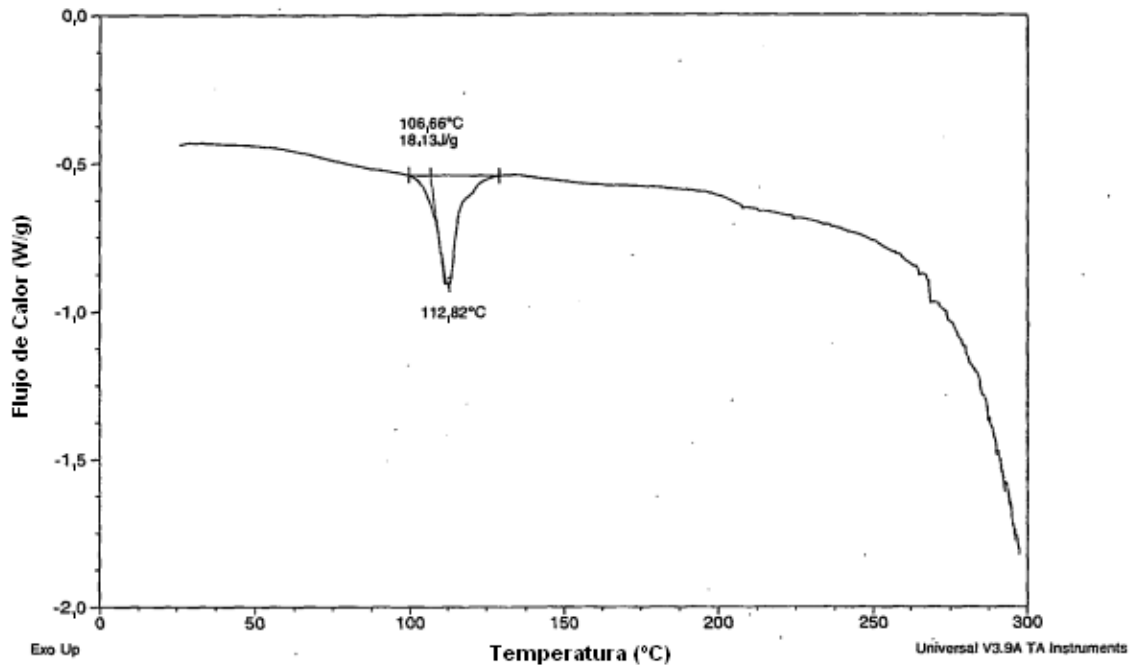


Figura 2f DSC del Polimorfo VII

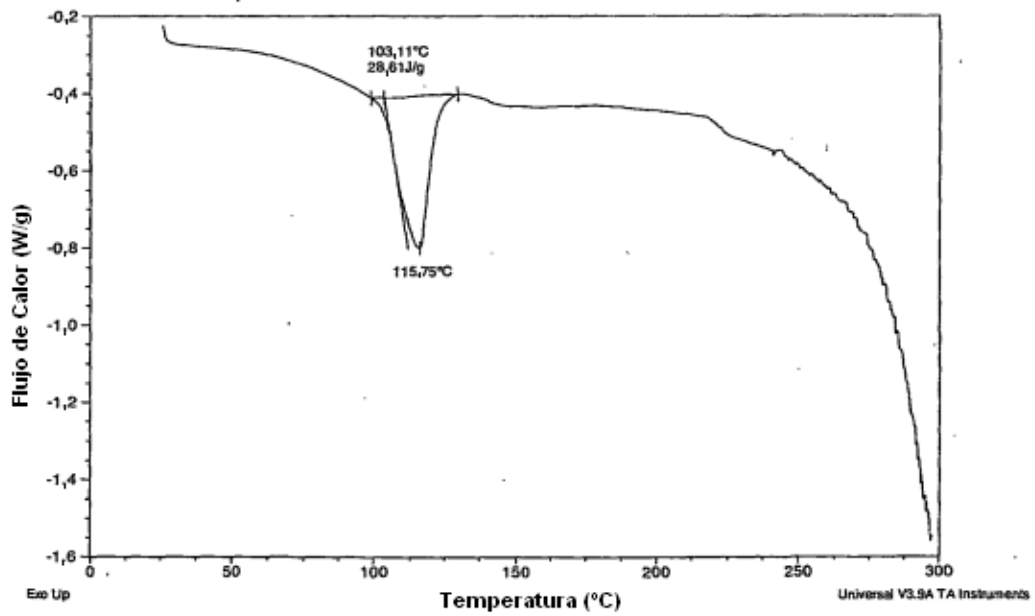


Figura 3a GSV del Polimorfo I

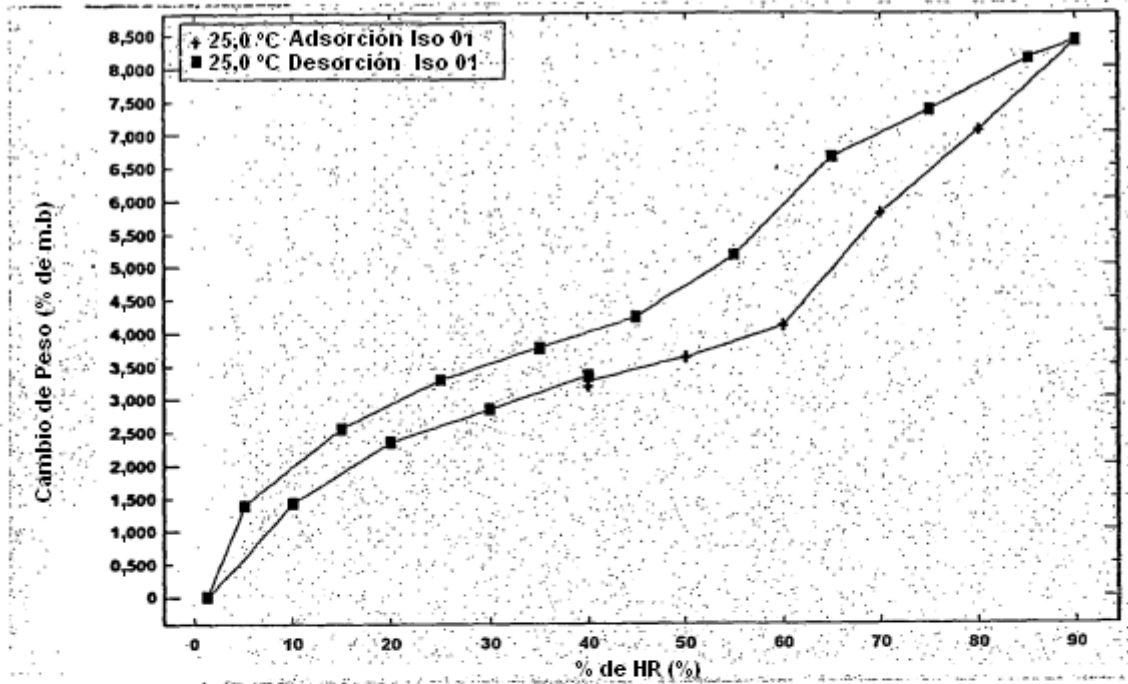


Figura 3b GSV del Polimorfo II

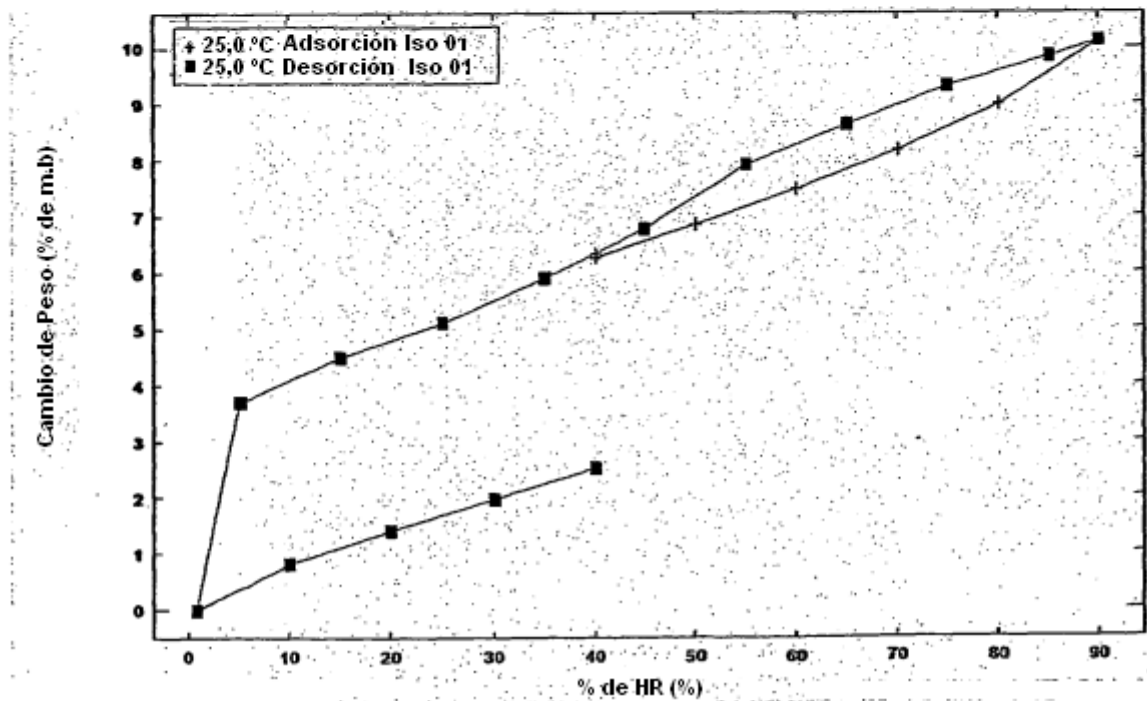


Figura 3c GSV del Polimorfo IV

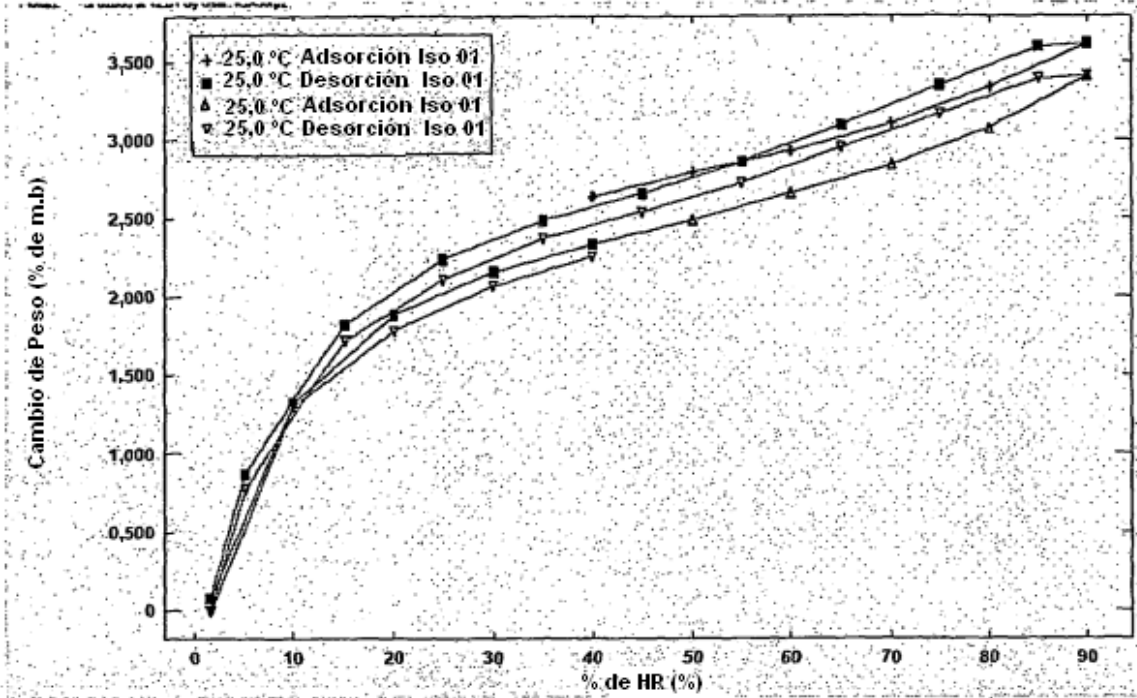


Figura 3d GSV del Polimorfo VI (forma de EtOAc)

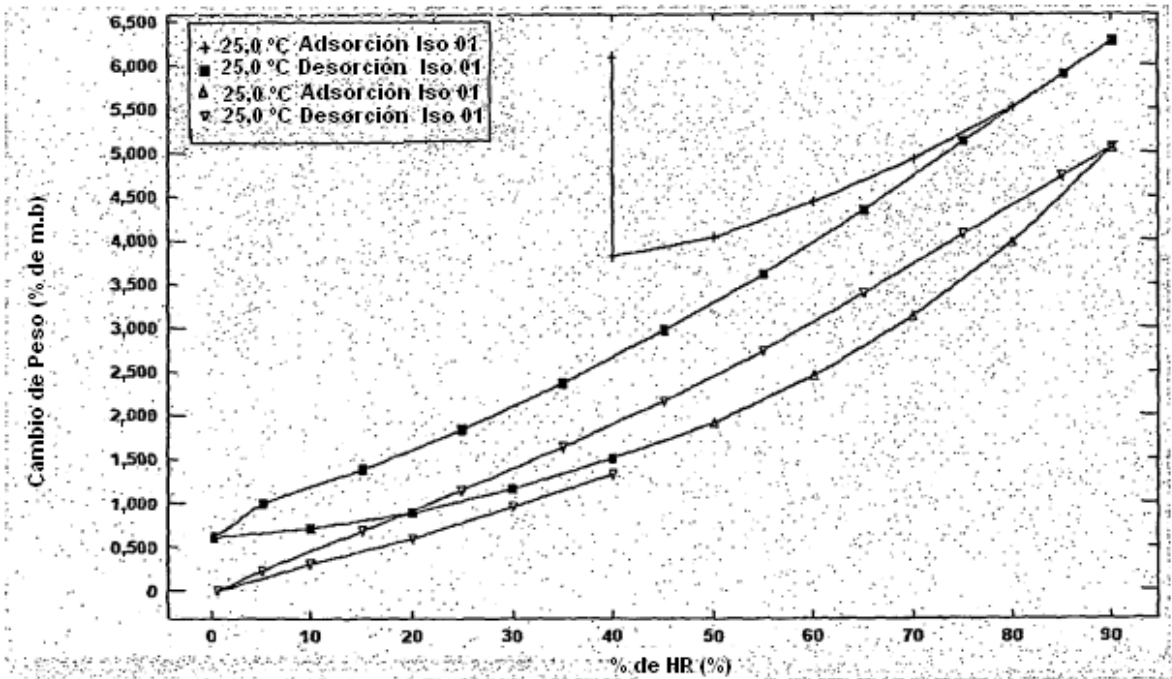


Figura 3e GSV del Polimorfo VII

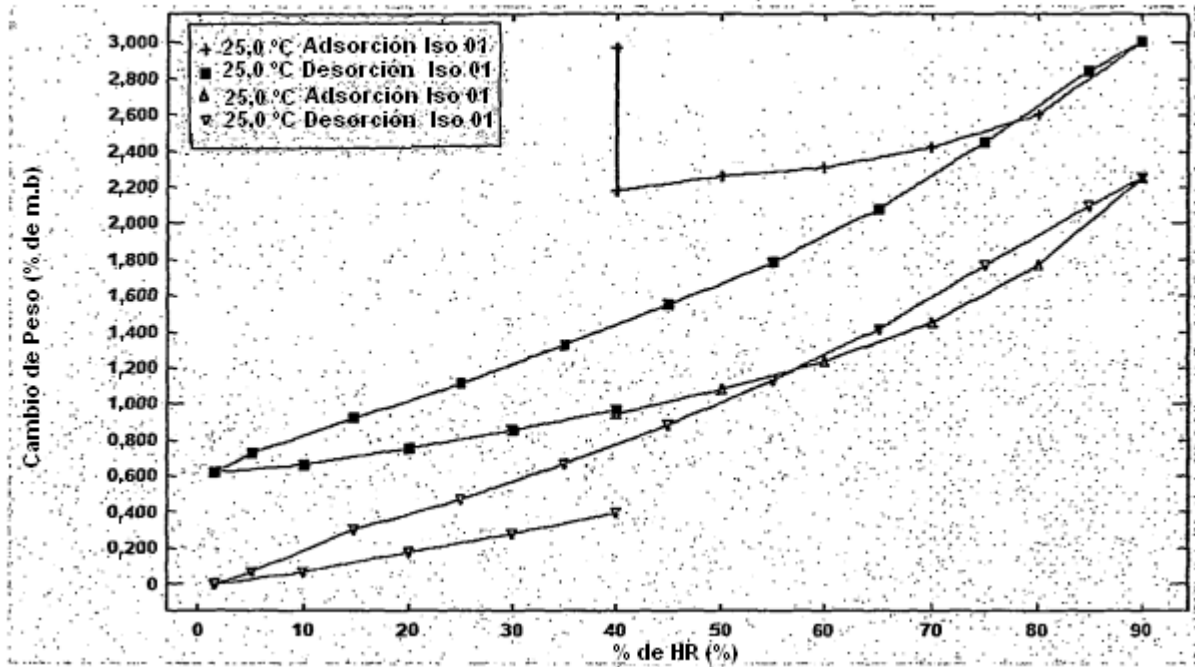


Figura 4

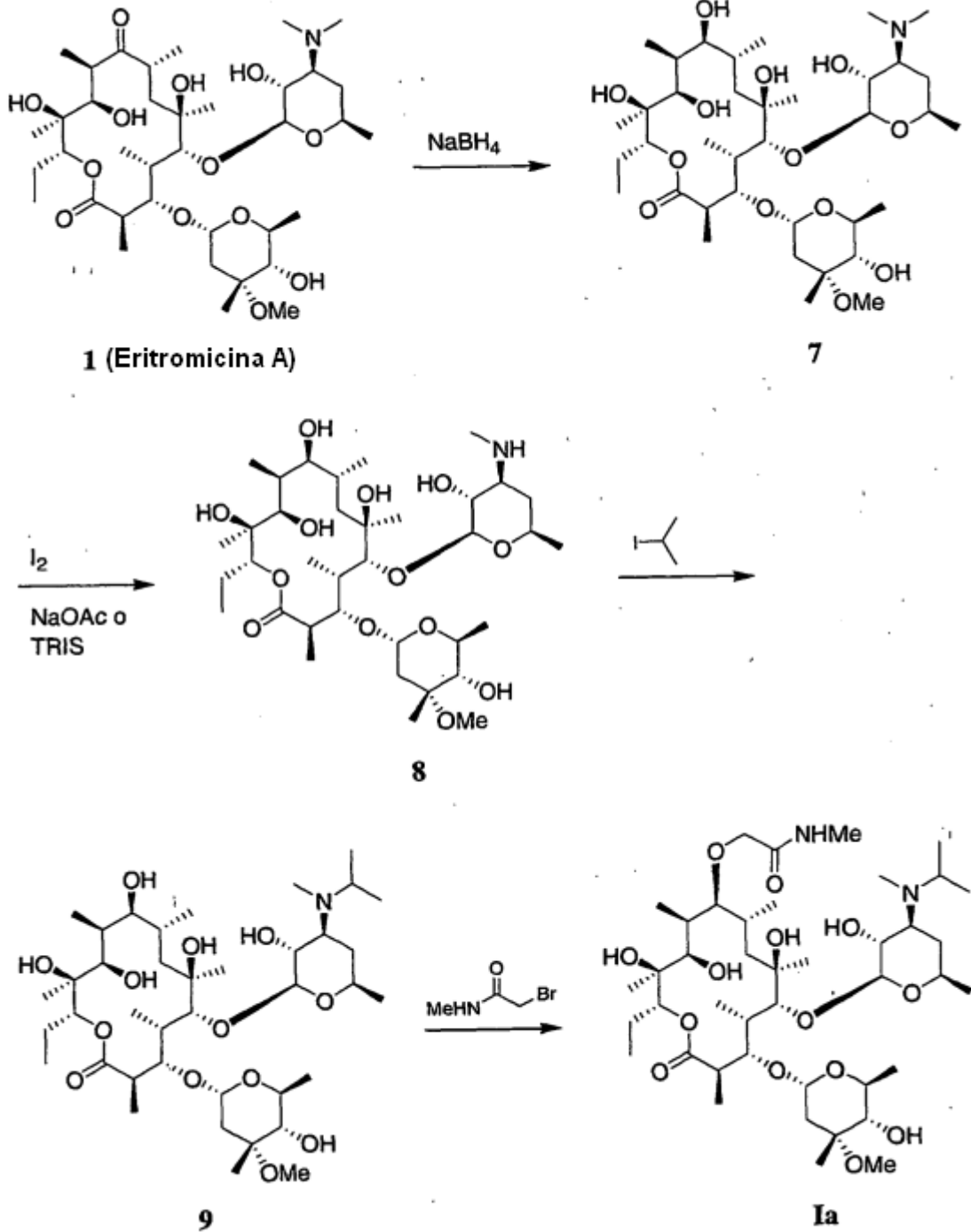


Figura 5 Espectro FT-IR para el Polimorfo IV

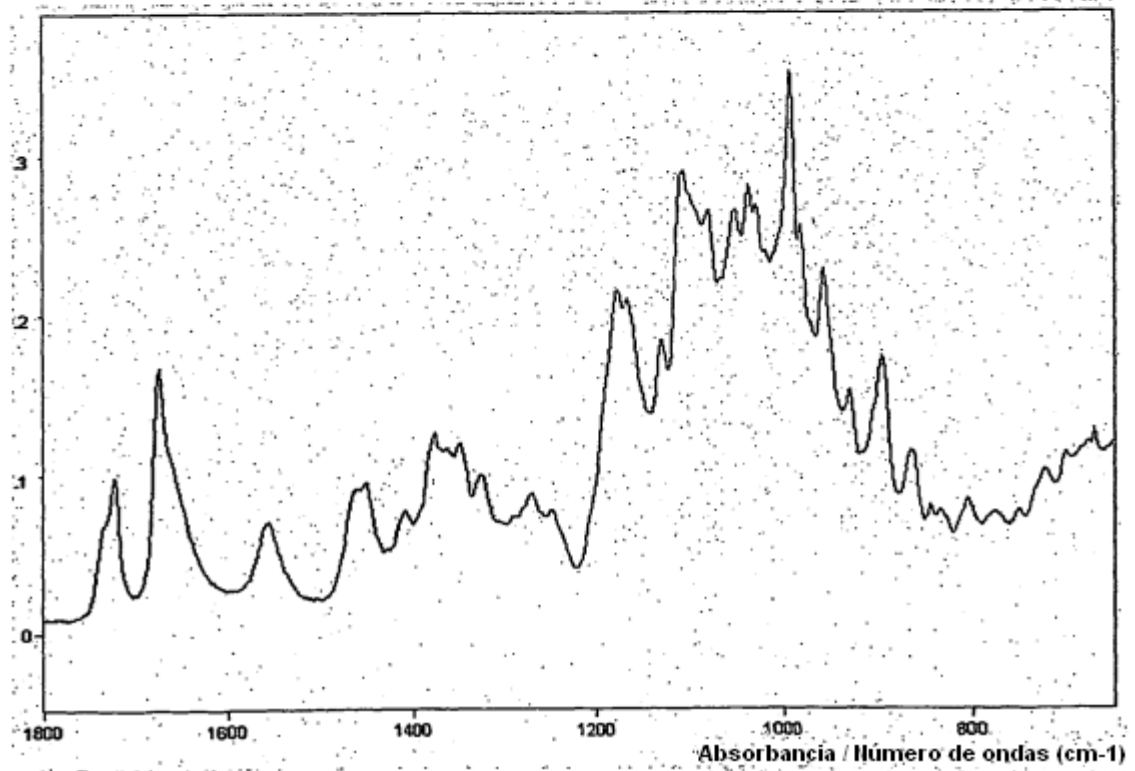
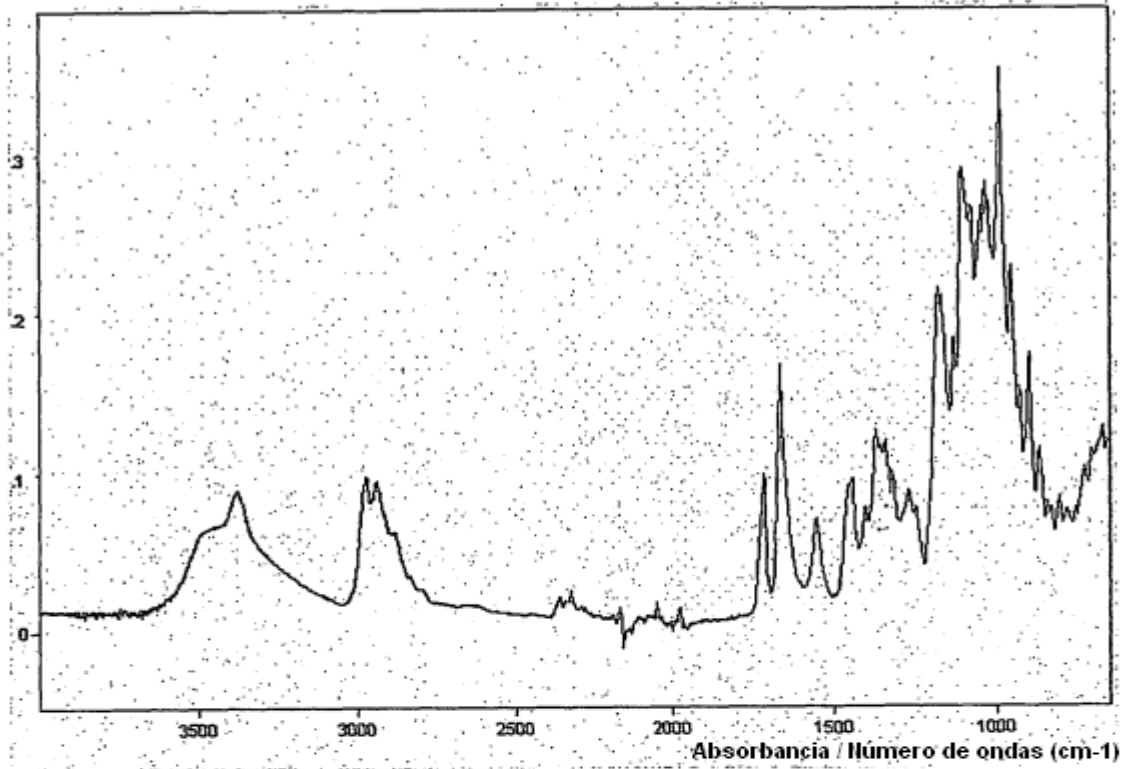


Figura 6 Espectro FT-Raman para el Polimorfo IV

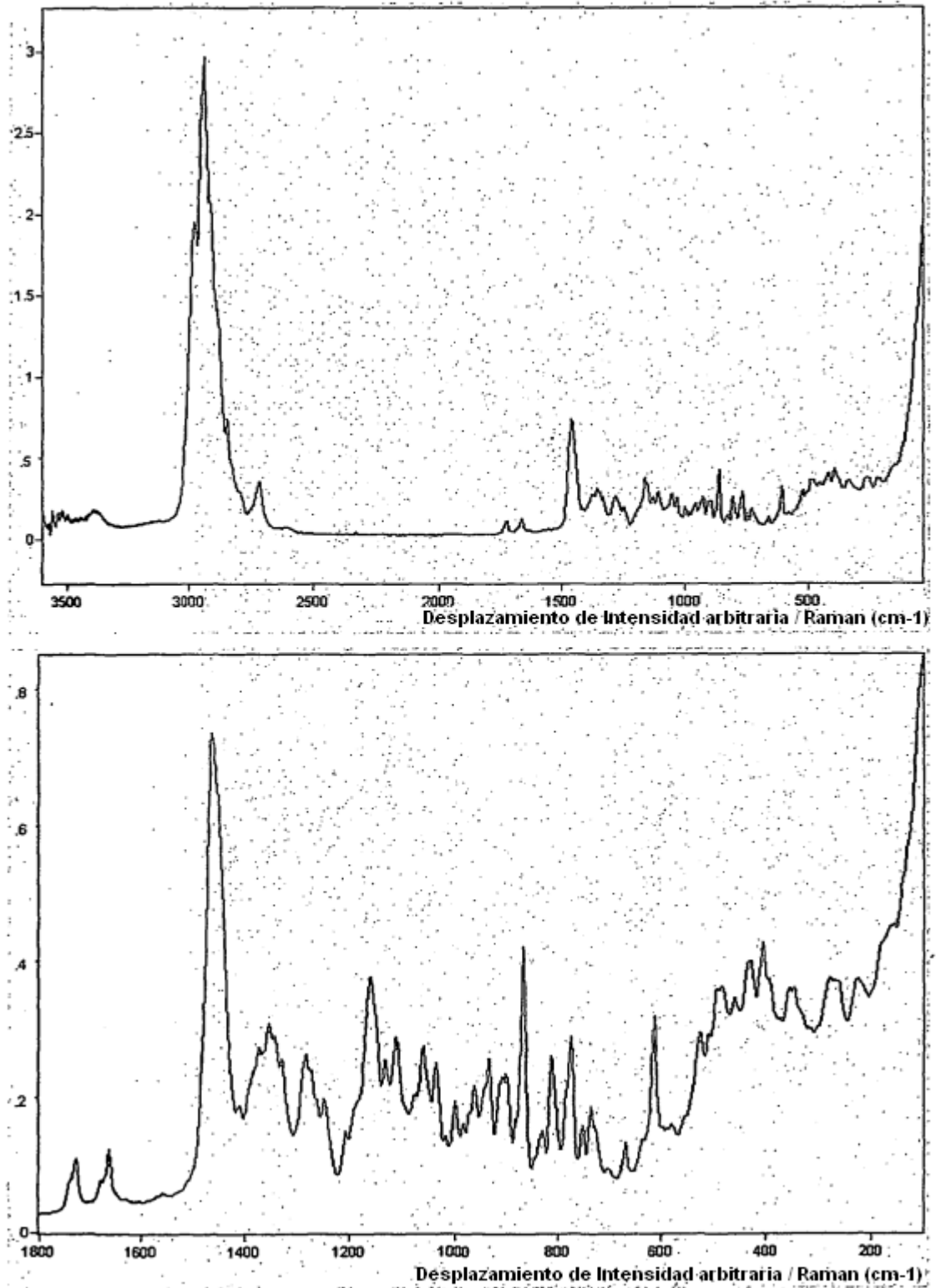


Figura 7 Espectro de RMN ^{13}C en el estado sólido del Polimorfo IV

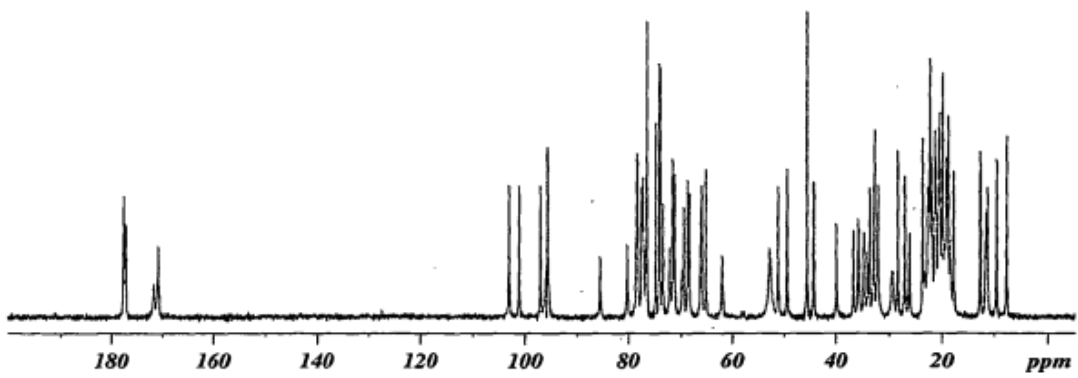


Figura 8 Espectro de RMN ^{15}N en el estado sólido del Polimorfo IV

