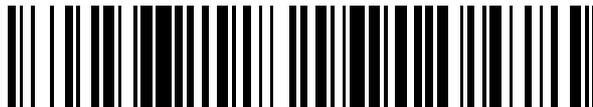


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 221**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2012** **E 13157396 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2602258**

54 Título: **Monohidrato de mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida**

30 Prioridad:

**26.09.2011 WO PCT/EP2011/007823**

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

**09.06.2014**

73 Titular/es:

**AICURIS GMBH & CO. KG (100.0%)  
Friedrich-Ebert-Strasse 475  
42117 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

**DR. SCHWAB, WILFRIED;  
BIRKMANN, ALEXANDER;  
VÖGTLI, KURT;  
HAAG, DIETER;  
LENDER, ANDREAS;  
GRUNENBERG, ALFONS;  
KEIL, BIRGIT y  
REHSE, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 466 221 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

Monohidrato de mesilato de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida.

5 La presente invención se a la sal de monohidrato de mesilato de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida que ha demostrado estabilidad a largo plazo y cinéticas de liberación mejoradas de composiciones farmacéuticas.

## Antecedentes de la invención

10 La síntesis de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida se conoce de la EP 1244641 B1, y el uso de componentes ácidos incluyendo ácido metanosulfónico para la formulación de comprimidos que contienen N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida micronizado se divulga en la WO 2006/103011 A1. También se divulga que la N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida es activa en formulaciones parenterales, orales y tópicas (U. A. K. Betz et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46(6), 1766-1772).

15 La presente solicitud de patente es la solicitud de patente divisional de la solicitud de patente matriz (EP 11007823 A1).

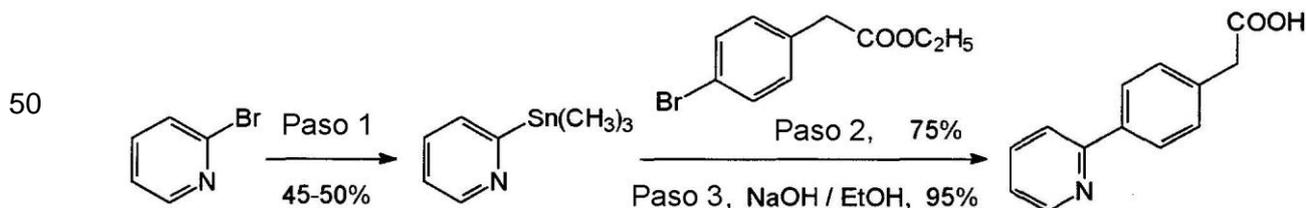
20 El objetivo de la presente invención es proporcionar una sal estable de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida que muestre estabilidad a largo plazo aumentada y cinéticas de liberación mejoradas de formulaciones farmacéuticas así como formulaciones farmacéuticas que comprendan esa sal con cinéticas de liberación mejoradas.

25 El objetivo de la presente invención se resuelve por las enseñanzas de las reivindicaciones independientes. Características, aspectos y detalles ventajosos adicionales de la invención son evidentes de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos de la presente solicitud.

## 30 Descripción de la invención

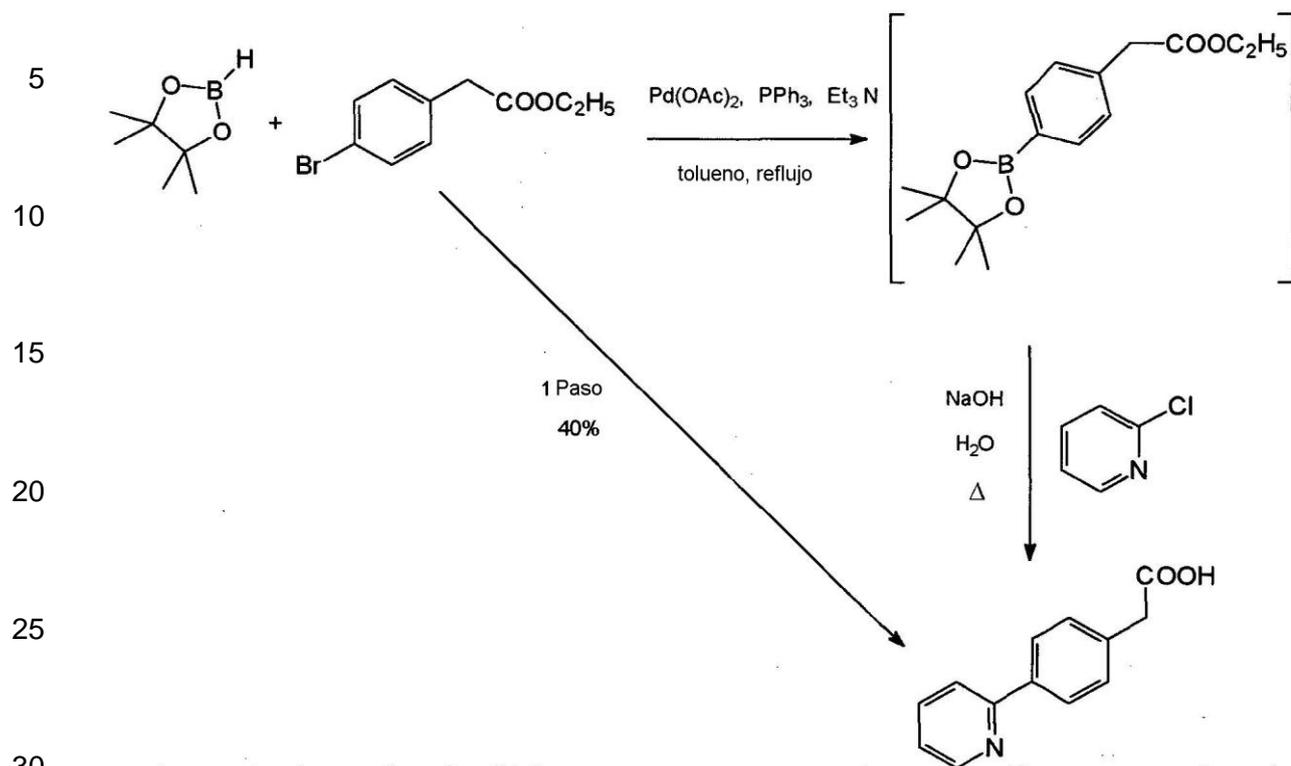
La presente invención se refiere a la sal de mesilato farmacéuticamente activa del compuesto de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida. Esta síntesis mejorada del compuesto farmacéuticamente activo de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida comienza de los mismos compuestos que la síntesis conocida más vieja del estado de la técnica pero combina tres pasos de reacción por el uso de un derivado de ácido borónico o reactivo de borolano. Esta modificación hace la síntesis completa más fácil evitando dos pasos de separación y purificación y también es capaz de aumentar el rendimiento.

40 La síntesis conocida más vieja como se describe en la EP 1244641 B1 en la página 21 comienza de 2-bromopiridina. En el paso 1 la 2-trimetilestanilpiridina se prepara en un 45 a un 50% de rendimiento (de la teoría). La 2-trimetilestanilpiridina es posteriormente reaccionada con (4-bromofenil)acetato etílico para obtener el (4-piridin-2ilfenil)acetato etílico en un rendimiento del 75%. En el tercer paso el (4-piridin-2-ilfenil)acetato etílico es saponificado al ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético con alrededor del 95% de rendimiento de la teoría. Consecuentemente, la síntesis del estado de la técnica como se muestra a continuación



comprende 3 pasos con un rendimiento sobre todos de alrededor del 34% incluyendo los dos pasos de separación y purificación que llevan tiempo e implican el uso de solventes para extraer y lavar los compuestos deseados así como las disposiciones para purificarlos.

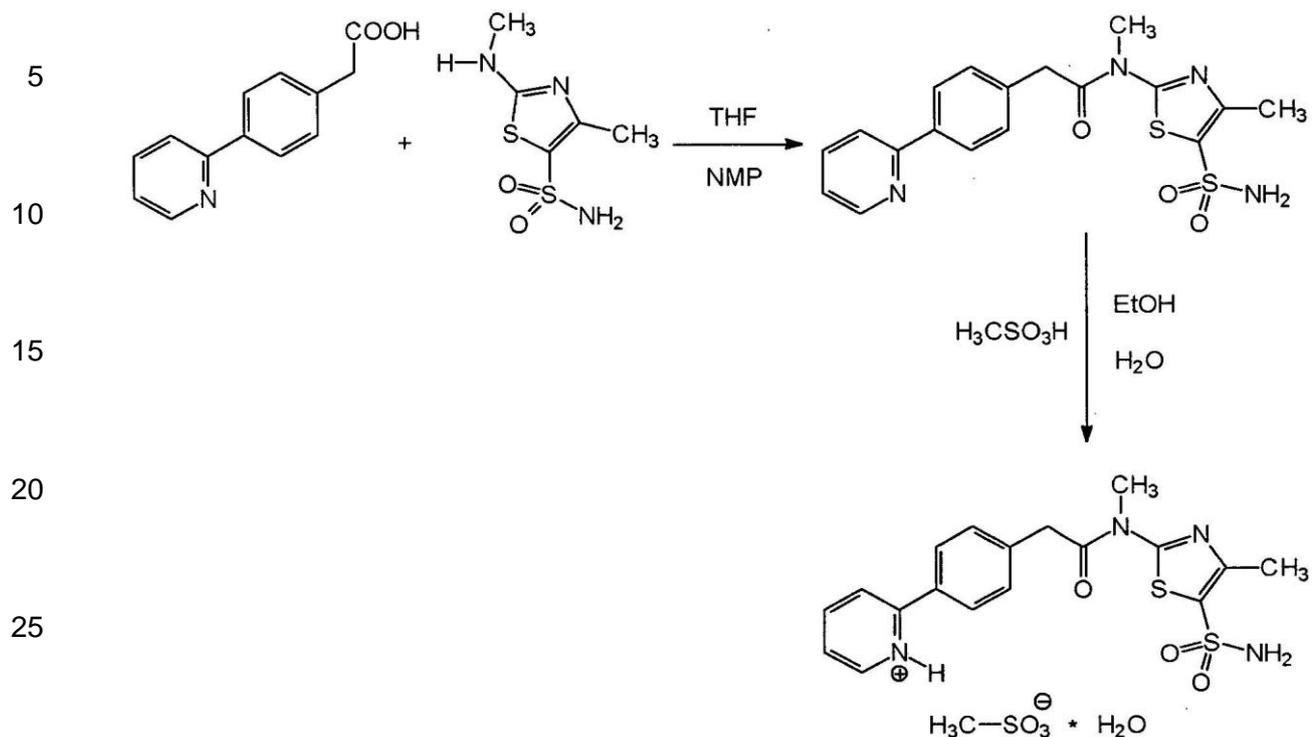
60 La síntesis mejorada del ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético como se muestra a continuación



35 combina los tres pasos discretos usando derivados de ácido borónico o borolano o un reactivo de borinano que permite la síntesis del intermediario clave ácido (4-piridin-2-ilfenil)-acético en una única etapa con un rendimiento global de alrededor del 40% de la teoría evitando los dos pasos de separación y purificación de la síntesis del estado de la técnica.

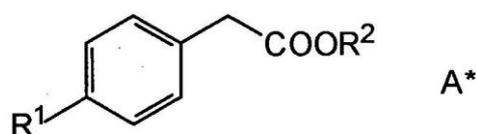
40 Como un beneficio añadido, el uso de reactivos que contienen boro es ventajoso sobre el uso de compuestos de estaño orgánicos tóxicos en los que el subproducto de ácido bórico resultante puede ser fácilmente eliminado por un lavado acuoso. Por el contrario, los compuestos de estaño orgánicos no son sólo un problema conocido en los flujos de residuo del proceso, sino que también son conocidos por contaminar notoriamente los productos resultantes de la síntesis flujo-abajo. El ácido (4-piridin-2-ilfenil) acético se reacciona con 4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida con el producto final que es entonces convertido a la sal de monohidrato de mesilato definida como se muestra a continuación.

45



Por lo tanto la presente invención está dirigida a un método para sintetizar N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida y la sal de mesilato de la misma de acuerdo con los siguientes pasos:

Paso A: Reaccionar el compuesto A de la siguiente fórmula general A\*



en donde

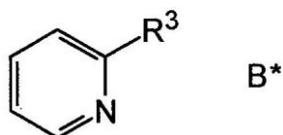
R<sup>1</sup> representa un grupo saliente y

R<sup>2</sup> representa un residuo de alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono o un residuo de cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono,

50 con un derivado de ácido borónico, borolano, borinano o reactivo de ácido diborónico bajo la eliminación de R<sup>1</sup>-H o R<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub> y la formación de un derivado de ácido borónico intermediario del compuesto A,

en donde los catalizadores preferidos para la reacción son los sistemas de reactivo de acetato de paladio con trietilamina y trifetil-fosfina o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> con trietilamina,

55 en donde el derivado de ácido borónico intermediario es después reaccionado con el compuesto B de piridina de la siguiente fórmula general B\*



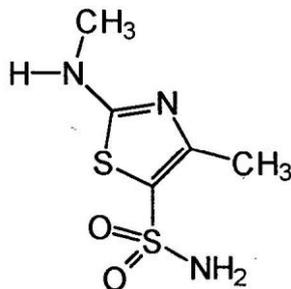
en donde

R<sup>3</sup> representa un grupo saliente

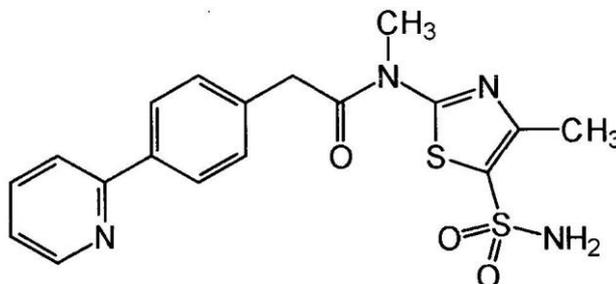
bajo condiciones básicas para obtener el ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético como una solución alcalina de la sal de carboxilato correspondiente.

El ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético resultante se purificó con lavados simples a pH diferente y pasos de filtración clara seguido por precipitación o cristalización, preferiblemente ajustando apropiadamente el pH de una solución ácida acuosa de ácido (4--piridin-2ilfenil)acético con una cantidad apropiada de base a 3.5 - 5.0, preferiblemente 3.8 - 4.7. Además del lavado simple y el paso de filtración, no se requirió purificación adicional del ácido (4-piridin-2ilfenil)acético o cualquiera de los intermediarios por, por ejemplo, recristalización o cromatografía.

Paso B: Reaccionar ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético obtenido del paso A con 4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida.



para obtener N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida de la fórmula



La N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida es posteriormente más preferiblemente convertida (como el paso C) al monohidrato hasta ahora desconocido de la sal de mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida. Tiene que señalarse que una sal de mesilato se divulga en la WO 2006/103011 A1 pero no la sal de monohidrato de mono mesilato específica que muestra las propiedades mejoradas.

Este método para sintetizar el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida puede además comprender el paso D dirigido a la preparación de una composición farmacéutica de dicha sal de monohidrato de ácido metanosulfónico:

Paso D: Preparar una composición farmacéutica del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición farmacéutica puede ser preparada mezclando o combinando el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida junto con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

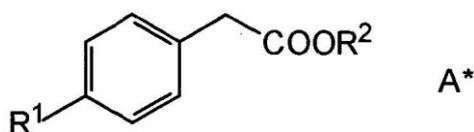
El método inventivo puede además comprender el paso E después del paso D:

Paso E: Añadir ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir y/o famciclovir a la composición farmacéutica del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]-acetamida cristalino y al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, después del paso E se obtiene una composición farmacéutica que contiene ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir o famciclovir o una composición farmacéutica que contiene ácido acetilsalicílico y trifluridina o ácido acetilsalicílico e idoxuridina, o ácido acetilsalicílico y foscarnet o ácido acetilsalicílico y cidofovir o ácido acetilsalicílico y ganciclovir o ácido acetilsalicílico y aciclovir o ácido acetilsalicílico y penciclovir o ácido acetilsalicílico y valaciclovir o ácido acetilsalicílico y famciclovir en combinación con monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida junto con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En consecuencia la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene ácido acetilsalicílico o aciclovir o penciclovir o ácido acetilsalicílico y aciclovir o ácido acetilsalicílico y penciclovir y monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida junto con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. Algunos proveedores usan el nombre acyclovir en lugar de aciclovir.

El término "grupo saliente" como se usa en la presente es un fragmento molecular que parte con un par de electrones en escisión de enlace heterolítica. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros como CL-, Br- e I- y ésteres de sulfonato, como para-toluenosulfonato ("tosilato", TsO-), trifluorometenosulfonato ("triflato", TfO-, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-), bencenosulfonato ("besilato", C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>O-) o metanosulfonato ("mesilato", MsO-).

La fórmula general A\* como se muestra a continuación

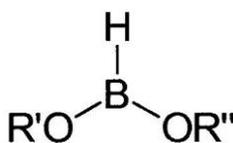


cubre todos los ésteres de ácido fenilacético que tienen un grupo saliente en el residuo de fenilo en la posición 4.

Así R<sup>1</sup> preferiblemente representa -F, -Cl, -Br, -I, -OMs, -OTf y -OTs. El grupo "-OMs" se refiere a -OMesilato, el grupo "-OTf" se refiere a -OTriflato y el grupo "-OTs" se refiere a -OTosilato.

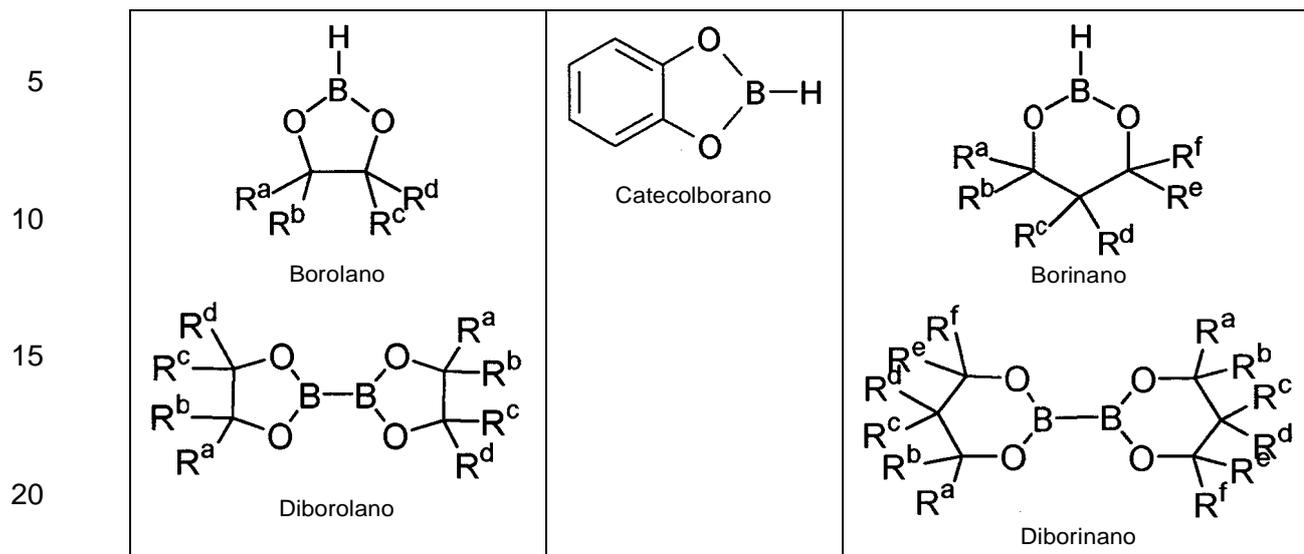
El grupo R<sup>2</sup> representa un residuo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un residuo de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, ciclo-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, ciclo-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, ciclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>. Más preferiblemente son -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>. Especialmente preferidos son -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, y -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Varios borolanos y borinanos así como los derivados de ácido diborónico correspondientes se pueden usar en el paso A de la síntesis inventiva divulgada en la presente. Se prefieren los borolanos de la fórmula general siguiente:



en donde R' y R'' son independientemente entre sí cualquier grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido con 1 a 10 átomos de carbono o grupo cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, o R' y R'' pueden también formar junto con el átomo de boro un anillo heterocíclico en donde R' y R'' forman juntos un grupo alquileo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido con 2 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente R' y R'' representan independientemente entre sí -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>. Se prefieren los borolanos cíclicos.

Se prefieren los siguientes borolanos, borinanos y derivados de ácido diborónico:



25 en donde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  representan independientemente entre sí un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido con 1 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono. Se prefieren los residuos de alquilo lineales con 1 a 6 átomos de carbono, y se prefieren más  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$  y  $-CH(CH_3)_2$ .

30 Los ejemplos especialmente preferidos para los compuestos que contienen boro anteriores son 4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (pinacolborano), [1,3,2]dioxaborolano, [1,3,2]dioxaborinano, 5,5-dimetil[1,3,2]dioxaborinano, 4,6,6-trimetil[1,3,2]-dioxaborinano, 4,4,6,6-tetrametil[1,3,2]-dioxaborinano, 4,4,5,5,6,6-hexametil[1,3,2]-dioxaborinano, diisopropoxiborano, hexahidrobenzo[1,3,2]di-oxaborole, 9,9-dimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.6<sup>2,6</sup>]decano, 6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.6<sup>2,6</sup>]decano,  $B_2Pin_2$  (bis(pinacolato)diborano), bis(neopentilglicolato)diboro y catecolborano.

35 En el paso A este reactivo de derivado de ácido borónico, borolano, borinano o ácido diborónico se reacciona con un compuesto A de fórmula general  $A^*$  para obtener un reactivo de borolano o borinano intermediario que no es aislado y purificado. Esta reacción puede ser soportada por el uso de o catalizadores preparados in situ por combinación de sales de paladio como  $[Pd(OAc)_2]$  y  $PdCl_2$  con trifenilfosfina ( $PPh_3$ ), tri-orto-tolilfosfina ( $P(o-Tol)_3$ ), triciclohexilfosfina ( $PCy_3$ ), tri-terc-butilfosfina, 1,4-Bis-(difenilfosfino)-butano ( $dppb$ ), y 1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferrocene  $dppf$  o catalizadores preformados como  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , Fibrecat 1032, y  $Pd(dppf)Cl_2$  en presencia de una variedad de bases orgánicas e inorgánicas como trietilamina ( $Et_3N$ ),  $NaOAc$ ,  $KOAc$ , y  $K_3PO_4$ . Para esta reacción se prefiere el calentamiento a una temperatura de entre  $70^\circ C$  y  $150^\circ C$ , preferiblemente entre  $80^\circ C$  y  $130^\circ C$ , más preferiblemente entre  $90^\circ C$  y  $110^\circ C$ . Además se usan solventes apróticos y preferiblemente apolares y preferiblemente solventes aromáticos como benceno o tolueno o xilenos.

50 Este paso A mejora la síntesis del estado de la técnica evitando el uso de compuestos de estaño orgánicos tóxicos que son un gran problema en la purificación de flujos de residuo así como los productos reales de la reacción que son finalmente fármacos para su uso en humanos.

55 El reactivo de ácido borónico intermediario es posteriormente reaccionado con un compuesto de piridinilo de la fórmula general  $B^*$ , en donde  $R^3$  representa un grupo saliente. Así  $R^3$  representa  $F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OMs$ ,  $-OTf$  y  $-OTs$  y preferiblemente  $-Cl$  o  $-Br$ . El éster de ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético correspondiente es tratado in situ con una base acuosa para escindir la unión del éster. Podría ser ventajoso calentar la mezcla de la reacción durante el paso de acoplamiento / saponificación para moderar la temperatura y preferiblemente a una temperatura de entre  $40^\circ C$  y  $90^\circ C$ , más preferiblemente entre  $45^\circ C$  y  $80^\circ C$ , todavía más preferiblemente entre  $50^\circ C$  y  $70^\circ C$  y lo más preferiblemente entre  $55^\circ C$  y  $65^\circ C$ .

60 Después de la purificación y aislamiento del intermediario clave ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético, el ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético se obtuvo en un rendimiento de al menos el 40% de la teoría incluyendo sólo un paso de aislamiento y purificación.

Ventajas adicionales del presente método son:

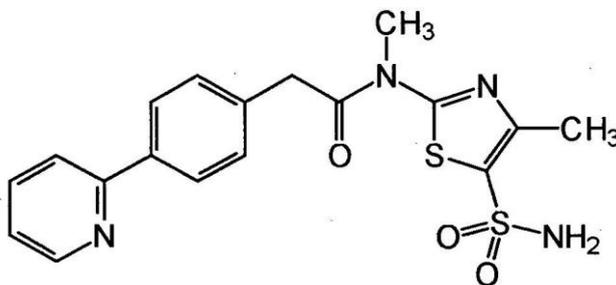
- 65
- Purificación y eliminación de Pd por lavados sucesivos de soluciones de productos ácidos y alcalinos acuosos con solventes orgánicos (tolueno, MIBK, EtOAc, MeTHF etc.).

- Reducción de Pd adicional por tratamiento de carbón / Celite.
- La cristalización es posible de soluciones acuosas alcalinas o ácidas por neutralización (a preferiblemente 50-70° C)

Posteriormente el ácido (4-piridin-2-ilfenil)acético se reaccionó con 4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida de la fórmula



que fue preparada de acuerdo con la síntesis divulgada en la EP 1244641 B1 para obtener N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida de la fórmula



En el WO 01/47904 A la reacción de acoplamiento de amida se describe usando HOBT (1-Hidroxi-1H-benzotriazol hidrato) en DMF que - debido a su carácter explosivo - generalmente causa problemas durante el aumento de escala. Además, durante el proceso de optimización se ha detectado el DMF del solvente como una causa de una variedad de subproductos (de formulaciones de tipo Vilsmaier).

Los intentos de condiciones de acoplamiento mejoradas resultaron sorprendentemente en el uso exitoso de EDC x HCl (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) sin HOBT en combinaciones de solvente NMP/THF. Así el paso B del método anteriormente descrito es preferiblemente llevado a cabo con EDC x HCL como agente de acoplamiento (sin HOBT) en mezclas de solvente THF / NMP que tienen una proporción de 10:1 a 1:1. La siguiente re-cristalización de THF / agua resultó en una reducción de Pd a <5 ppm. Se podría conseguir un rendimiento total de >80% para el acoplamiento y la recristalización.

Por lo tanto la presente invención también se refiere al compuesto N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida obtenido de acuerdo con la síntesis como se ha divulgado en la presente.

Esta N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida fue posteriormente convertida a la sal de monohidrato de mesilato cristalina que no se ha divulgado en el estado de la técnica hasta ahora. Una sal de mesilato no estequiométrica ya era conocida en el estado de la técnica, pero no la sal de monohidrato de mono mesilato definida y estequiométrica que tiene exactamente un equivalente molar de agua y un equivalente molar de mesilato por equivalente molar de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida.

Por lo tanto la presente invención se refiere al compuesto de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida y especialmente al monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino así como al monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino obtenible y obtenido de acuerdo con la síntesis divulgada en la presente. El monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida es sustancialmente puro (pureza por encima del 96 % en peso, preferiblemente > 98 % en peso y más preferiblemente > 99 % en peso) y es el monohidrato definido, es decir 1 mol de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida contiene 1 mol de agua y un 1 mol de anión de mesilato en una estructura cristalina regular como se muestra en las Figuras 2 y 3.

La sal de monohidrato de mesilato cristalina de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida está formada de una solución supersaturada de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida y ácido metanosulfónico por cristalización bajo condiciones controladas. Las condiciones preferidas para la cristalización son la adición de ácido metanosulfónico a temperaturas elevadas, y preferiblemente entre 30° C y 90° C, más preferiblemente entre 35° C y 80° C, todavía más preferiblemente entre 40° C y 70° C, todavía más preferiblemente entre 45° C y 60° C y lo más preferido a 50° C - 55° C a la mezcla de un solvente orgánico y agua que contiene N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida dando una solución supersaturada del mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida. Se prefieren los solventes orgánicos que son miscibles o solubles con agua como MeOH, EtOH, n-PrOH, I-PrOH, acetonitrilo, THF, acetona. Además se prefiere añadir cristales semilla de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida a esta mezcla supersaturada también a temperaturas elevadas como 30° C a 90° C, preferiblemente 35° C a 80° C, más preferiblemente 40° C a 70° C, todavía más preferiblemente 45° C a 60° C y lo más preferido a 50° C - 55° C. También se prefieren agitación moderada a lenta de esta mezcla y un enfriamiento lento de esta mezcla a temperatura ambiente. Además se prefiere añadir el ácido metanosulfónico durante 5 a 15 minutos a una temperatura elevada y mantener la mezcla resultante a esta temperatura elevada durante 0,5 a 5 horas y más preferiblemente de 1 a 2 horas después de la finalización de la adición del ácido metanosulfónico. El enfriamiento a temperatura ambiente se realiza dentro de 1 a 5 horas y preferiblemente de 2 a 3 horas y la mezcla es posteriormente agitada lentamente durante preferiblemente otra hora a temperatura ambiente. Después se filtran los cristales se lavan con alcohol/agua y preferiblemente se secan bajo vacío a una temperatura de entre 20° C y 60° C, preferiblemente comenzando a 20° C y finalizando a 60° C.

La sal de monohidrato de mesilato cristalina de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida muestra propiedades de estabilidad a largo plazo aumentadas y una cinética de liberación deseada o mejorada especialmente de composiciones farmacéuticas y por lo tanto permite la preparación de composiciones farmacéuticas estables a largo plazo. La estabilidad a largo plazo de la sal de monohidrato de mono mesilato cristalina de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida es superior en comparación con la forma de base libre de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil].

Además la sal de monohidrato de mono mesilato cristalina de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida muestra también estabilidad polimórfica en comparación con la forma de base libre u otras sales como es evidente en la Tabla 1. Polimorfismo se refiere a la capacidad de un material sólido de existir en más de una estructura de cristal o forma sólida.

**Tabla 1: Análisis Térmico y estabilidad polimórfica (Método usado: DSC, TGA)**

Forma	TGA	Estabilidad Térmica del hidrato	DSC
1xHCl	2.1%	lábil	Pérdida de agua antes de la fusión
1xMsOH	4.3%	estable	Pérdida de agua antes de la fusión
1xTsOH	5.9%	lábil	Pérdida de agua antes de la fusión
Base libre	8.8%	lábil	Pérdida de agua antes de la fusión
TGA: Análisis Termogravimétrico o Análisis Gravimétrico Térmico			
DSC: Calorimetría diferencial de barrido			
Forma: se refiere a la sal de mono cloruro, la sal de mono mesilato, la sal de mono tosilato y la base libre de de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida			

La forma de base libre así como las sales de clorhidrato y tosilato forman hidratos de baja estabilidad térmica y baja estabilidad polimórfica. Con calentamiento suave (alrededor de 50° C a 60° C), el contenido de agua se reduce lo que hará a estas sales y forma de base libre extremadamente difíciles de manejar y de procesar durante la producción y la formulación. Por el contrario el hidrato de la sal de mono mesilato es térmicamente estable y polimórficamente estable a temperaturas mucho más altas de considerablemente por encima de 100° C como se juzga por el TGA.

La base libre de de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida existe en cuatro formas polimórficas y una forma amorfa a temperatura ambiente. Además, se pueden detectar varios solvatos para la base libre dependiendo del solvente. Los datos actualmente disponibles no permiten la identificación de la forma más estable termodinámicamente ya que todos los lotes sintetizados de acuerdo con el estado de la

técnica muestran más de un pico de fusión por calorimetría diferencial de barrido. Las propiedades físico-químicas de varias sales (clorhidrato HCl, mesilato MsOH, tosilato TsOH) así como la de la base libre se han investigado y comparado (ver Tabla 2).

5 **Tabla 2. Cribado de sal para N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida. n.a. no aplicable, n-d no determinado, HPLC cromatografía líquida de alta presión, ++ muy buena/alta + buena/alta, - mala/baja, -- muy mala/baja**

Propiedad	1x HCl	2x HCl	1x MsOH	2x MsOH	1x TsOH	2x TsOH	1x PhCOOH	Base Libre	Determinado por
10 Procesamiento Final	+	+	+	+	+	+	+	+	Preparación y Cristalización
15 Estabilidad a la Disociación	++	--	++	--	++	-	--	n.a.	Agitación durante una semana a temperatura ambiente
20 Pureza	+	--	+	--	+	--	--	+	HPLC: ≥98%, estequiometría correcta
25 Cristalinidad	-	n.d.	+	n.d.	+	n.d.	n.d.	+	difracción de rayos X, microscopía
Solubilidad al Agua (mg/100 mL)	39.4	n.d.	138.3	n.d.	50	n.d.	n.d.	0.2	Cribado por solubilidad
30 Estabilidad a la Descomposición	++	n.d.	++	n.d.	--	n.d.	n.d.	++	Almacenamiento a 90° C durante una semana

35 Las sales de diclorhidrato (2xHCl), dimesilato (2xMsOH), ditosilato (2xTsOH) y benzoato (1xPhCOOH) de la base libre de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida no cumplieron el criterio de estequiometría. Además, el hidrato de la sal de monoclorhidrato muestra una disminución de la cristalinidad durante el almacenamiento. Además, la base libre y el monotosilato forman hidratos con baja estabilidad térmica haciéndolos inadecuados para la formación de comprimidos. Estos resultados se muestran en la Tabla 1 anterior, donde se analizan la inestabilidad polimórfica de la sal de clorhidrato, la sal de tosilato y la forma de la base libre. Así, sorprendentemente sólo la sal de mono mesilato inventiva mostró la estabilidad polimórfica y térmica requeridas para permitir la fabricación, procesamiento y formulación especialmente a una escala farmacéutica.

45 Una posibilidad para preparar el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida era disolviendo la base en 10 vol de etanol/agua (1:1), añadiendo 1,15 equivalentes de ácido metanosulfónico a 50 - 55° C durante 5 -15 minutos, diseminación con 0,5 mol % del producto final, envejeciendo durante 1 -1,5 h a 50° C y enfriando a 20 - 25° C durante 2,5 h. Después de agitación adicional durante 1 hora, el monohidrato de mesilato cristalino fue aislado por filtración y secado al vacío, resultando en un rendimiento de >95%. Usando este procedimiento, pudo ser preparado monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida con una pureza >99% conteniendo < 2ppm de Pd residual de forma reproducible en lo relativo a rendimiento y pureza.

55 Además, el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida puede ser preparado en una forma polimórfica definida y estable y además se evita la co-precipitación de la forma de base libre menos soluble aplicando este proceso. Consecuentemente el monohidrato de mesilato cristalino de la presente invención está libre o sustancialmente libre de la base libre. Esta sal de monohidrato de mesilato cristalina además muestra estabilidad (como API puro y en formulaciones farmacéuticas) en estudios de estabilidad a largo plazo, muestra cinéticas de liberación aumentadas de composiciones farmacéuticas y lleva a biodisponibilidad mejorada.

60 Como resulta evidente de la figura 2 que muestra el análisis de estructura de rayos X de cristal único del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida, la sal está formada entre el mesilato y el anillo de piridinilo protonado. Además, exactamente un equivalente molar de agua se incorpora en la estructura del cristal en donde los átomos de hidrógeno de la molécula de agua forman puentes de hidrógeno con átomos de oxígeno de dos moléculas de mesilato diferentes. Esta posición bien definida en la red cristalina (ver figura 3) se verifica por el hecho de que el agua es liberada del cristal

65

sólo a temperatura alta, comenzando a 160° C. Por lo tanto el compuesto de la invención es un mono mesilato definido y mono hidrato de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]-acetamida.

5 El monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la invención es un compuesto útil para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones por el virus de herpes y/o la prevención de la transmisión de un virus de herpes o virus de herpes. Los datos farmacocinéticos derivados de una única o múltiples aplicaciones de dosis en voluntarios sanos mostro concentración de plasma favorable durante perfiles temporales con vidas medias de larga duración indicativas para un régimen de dosificación diaria de una sola vez o menos frecuente como una vez a la semana. Las concentraciones de plasma en humanos excedieron las alcanzadas en experimentos in vivo e in vitro suficientes para tratar de forma efectiva infecciones por el virus simple del herpes en varios modelos animales y para evitar la replicación vírica en cultivo celular.

15 Sorprendentemente se descubrió que el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino es altamente efectivo contra los virus del herpes e infecciones causadas por virus del herpes, principalmente virus simples del herpes. Por lo tanto este monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida es especialmente útil para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son causadas por virus simples del herpes, y/o la prevención de la transmisión de un virus del herpes o virus de herpes.

20 Las infecciones con virus simples del herpes (HSV, subtipo 1 y 2) están categorizadas en uno de varios trastornos distintos en base al lugar de infección. La infección por virus del herpes orofacial, los síntomas visibles de la cual son coloquialmente llamadas herpes labial o herpes febril, infecta la cara y la boca. El herpes orofacial es la forma más común de infección. El herpes genital es la segunda forma común de una infección por virus simple del herpes. Aunque el herpes genital se cree en gran medida que es causado por el HSV-2 sólo, están aumentando las infecciones por HSV-1 genitales. Otros trastornos como panadizo herpético, herpes gladiatorum, herpes ocular (queratitis), encefalitis por infección por herpes cerebral, meningitis de Mollaret, herpes neonatal, y posiblemente la parálisis de Bell son también causados por virus simples de herpes.

30 Además, la presente divulgación se refiere al monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino en combinación con un agente antiinflamatorio. Se prefiere especialmente una combinación de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino y ácido acetilsalicílico.

35 Además, la presente divulgación se refiere al monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino en combinación con un agente anti-vírico. El agente anti-vírico adicional es preferentemente un antimetabolito y más preferentemente un fármaco de análogos de nucleobases, análogos de nucleótidos o análogos de nucleósidos. Se prefiere además si el agente anti-vírico adicional sea útil contra virus del herpes y/o contra la transmisión de un virus del herpes o virus del herpes y sea seleccionado del grupo de fármacos que comprende pero no está limitado a o consistente de: trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir o penciclovir o los profármacos respectivos de valaciclovir o famciclovir. Es más preferida una combinación de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino y aciclovir o penciclovir o los fármacos respectivos de valaciclovir o famciclovir.

45 La combinación de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino y un agente adicional (como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, o antivíricos, por ejemplo vacunas terapéuticas ARNip, oligonucleótidos antisentido, nanopartículas o inhibidores de la absorción de virus como n-docosanol) se pueden administrar simultáneamente en una única composición farmacéutica o en más de una composición farmacéutica, en donde cada composición comprende al menos un agente activo.

50 El compuesto de la invención es preferiblemente usado para la producción de una composición farmacéutica que contiene monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida cristalino junto con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida cristalino usado está libre o sustancialmente libre de la forma de la base libre de N-[5-aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida.

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas en un portador o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y un adyuvante hecho farmacéuticamente convencional a nivel de dosificación adecuado de una forma conocida. Las preparaciones preferidas pueden ser adaptadas para la aplicación oral. Estas formas de administración incluyen, por ejemplo, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas, formulaciones de liposomas, micro- y nano-formulaciones, polvos y depósitos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente del 5 al 70% más preferiblemente del 10 al 30% por peso de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino (todos los datos de porcentaje son porcentajes por peso en base al peso de las preparaciones farmacéuticas). La composición farmacéutica comprende habitualmente de 2 a 600 mg de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, preferiblemente de 5 a 500 mg, más preferiblemente de 10 a 300 mg y particularmente preferiblemente de 20 a 200 mg en base a una dosis única. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente comprende uno o más rellenos que son por ejemplo seleccionados del grupo consistente de:

celulosa microcristalina, celulosa de fibra, fosfatos de calcio y manitol. Preferiblemente se usa celulosa microcristalina y manitol. La composición farmacéutica convenientemente comprende de un 20 a un 80%, preferiblemente de un 40 a un 8%, particularmente preferiblemente de un 45 a un 70% de celulosa microcristalina y de un 1 a un 40%, preferiblemente de un 5 a un 30%, particularmente preferiblemente de un 10 a un 20% de manitol. La preparación farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede comprender al menos un auxiliar de disgregación que es por ejemplo seleccionado del grupo consistente de almidón, almidón pre-gelatinizado, glicolatos de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio (=croscarmelosa de sodio) y otras sales de carboximetilcelulosa. También se puede usar una mezcla de dos agentes de disgregación. De acuerdo con la divulgación se prefiere el uso de croscarmelosa de sodio. La composición farmacéutica convenientemente comprende de un 3 a un 35%, preferiblemente de un 5 a un 30% y particularmente preferiblemente de un 5 a un 10% de auxiliar(es) de disgregación. La preparación farmacéutica de la divulgación puede comprender al menos un lubricante seleccionado del grupo consistente de ácidos grasos y sus sales. De acuerdo con la invención se prefiere particularmente el uso de estearato de magnesio.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender un agente de flujo que podría ser sílice anhidro coloidal o polvo de talco. De acuerdo con la divulgación se prefiere particularmente el uso de sílice de anhidro coloidal. El agente de flujo es convenientemente usado en una cantidad de un 0,3 a un 20%, particularmente preferiblemente de un 0,4 a un 1,5% y más preferiblemente de un 0,5 a un 1%.

Una composición farmacéutica particularmente preferida de la divulgación comprende: 5%-30% de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida cristalino, 5%-10% de croscarmelosa de sodio, 0,5-0,7% de estearato de magnesio, 40%-70% de celulosa microcristalina, 10%-20% de manitol y 0,5%-1% de sílice de anhidro coloidal.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser administradas a un paciente con necesidad de las mismas una vez al día a una dosis de una vez al día de alrededor de 20 a 750 mg de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino. Estas composiciones farmacéuticas pueden también ser administradas a un paciente con necesidad de las mismas tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, o una vez a la semana. Se prefiere la administración en una base de tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana y se prefiere especialmente una administración de una vez a la semana, es decir, una administración una vez a la semana de una composición farmacéutica que contiene entre 400 mg y 600 mg del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida de la invención. Además se prefiere comenzar la administración del monohidrato de mesilato de la presente invención con una dosis de carga alta, por ejemplo, con una dosis única inicial de 400 mg a 800 mg y continuar la administración con una dosis más baja de 100 mg a 150 mg por día o por semana durante el periodo de tratamiento.

Además, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas para la aplicación parenteral preferida. Vías adicionales de administración son la aplicación dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravasal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, o transdérmica. Las composiciones farmacéuticas administradas contienen además de los vehículos y/o diluyentes típicos monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino como ingrediente activo.

Se prefieren más las formulaciones tópicas de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino para la aplicación dérmica o transdérmica. Las formulaciones tópicas preferidas son cremas para la piel, lociones para la piel, emulsiones, geles, suspensiones, ungüentos, aceites, barras de labios y bálsamos.

A la formulación se puede añadir cualquier portador, adyuvante convencionales y opcionalmente otros ingredientes. Los auxiliares preferidos se originan del grupo que comprende o consiste de: conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizantes y olores.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden incluir al menos un portador convencional, por ejemplo grasas animales o vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias. Las soluciones y emulsiones pueden incluir portadores convencionales como solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butil glicol, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias. Las suspensiones pueden incluir portadores convencionales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, etanol o propilenglicol, agentes suspensores, por ejemplo alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitán de polioxietilensorbitol y de polioxietileno, celulosa microcristalina, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Una composición de la invención puede contener partículas lípidas en las que se transporta el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino. La formulación de la composición farmacéutica puede también contener adyuvantes, que son habitualmente usados en este tipo de composición como espesantes, emolientes, humectantes, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, antiespumantes, perfumes, ceras, lanolina, propulsores y colorantes.

La composición farmacéutica de la invención puede estar también presente como un gel alcohólico que comprende monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino y uno o más alcoholes inferiores o polioles inferiores, tales como etanol, propilenglicol o glicerol, y un agente espesante, como tierra silicea. Los geles alcohólicos aceitosos también comprenden aceite o cera naturales o sintéticas. Los geles pueden contener espesantes orgánicos como Goma arábica, goma de xantano, alginato de sodio, derivados de celulosa, preferiblemente metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o espesantes inorgánicos, como silicatos de aluminio como bentonita o una mezcla de polietilenglicol y estearato de polietilenglicol o diestearato.

Una composición farmacéutica de la invención puede contener los siguientes conservantes: fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido sórbico.

Como portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden usar portadores como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas llenas de líquido); los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de trigo, arroz, maíz y patata, gomas naturales como acacia, gelatina y tragacanto, derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio, materiales de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos como silicato de aluminio magnesio; lubricantes como ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras con alto punto de fusión, y otros lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y D,L-leucina; agentes disgregantes (disgregantes), como almidón, metilcelulosa, goma guar, almidones modificados como carboximetil almidón de sodio, gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas como croscarmelosa de sodio, alginatos como ácido algínico y alginato de sodio, arcillas como bentonitas, y mezclas efervescentes; agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes; los deslizantes son por ejemplo dióxido de silicio y talco; adsorbentes adecuado son arcilla, óxido de aluminio, diluyentes adecuados son agua o soluciones de agua/propilenglicol para inyecciones parenterales, jugos, azúcares como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata, y celulosas como celulosa microcristalina.

Los siguientes ejemplos están incluidos para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que las técnicas divulgadas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto puede ser considerado que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica deberán, a la vista de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y obtener todavía un resultado parecido o similar sin salirse de la presente invención.

Modificaciones adicionales y realizaciones alternativas de varios aspectos de la invención serán aparentes para los expertos en la técnica en vista de esta descripción. En consecuencia, esta descripción debe ser interpretada sólo como ilustrativa y para el propósito de enseñar a los expertos en la técnica la manera general de llevar a cabo la invención. Se debe entender que las formas de la invención mostradas y descritas en la presente deben ser tomadas como ejemplos de realizaciones. Los elementos y materiales pueden ser sustituidos por los ilustrados y descritos en la presente, partes y procesos pueden ser invertidos, y ciertas características de la invención se pueden utilizar de forma independiente, como será aparente para alguien experto en la técnica después de tener el beneficio de esta

descripción de la invención. Se pueden hacer cambios en los elementos descritos en la presente sin salirse de la presente invención como se describe en las reivindicaciones siguientes.

## EJEMPLOS

5 Definición: Como se usa en la presente, el término "1 vol." se refiere a 1 L por kg del material de partida correspondiente )1 vol. = 1 L por kg del material o material de partida respectivo).

10 **Ejemplo 1:** Síntesis de monohidrato de metanosulfonato de N-[5-aminosulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida

### Paso 1 (acoplamiento y saponificación de Suzuki-Miyaura)

15 El reactor inertizado se carga con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,010 eq.) y se reinertiza. Después, se añade tolueno (1,65 vol.). Después de calentarlo a 40° C, se añade trietilamina (3,00 eq.). Se añade una solución de etil-4-bromofenilacetato (1,00 eq.) en tolueno (0,82 vol.). La suspensión resultante se calienta a 90-95° C antes de la dosificación de borano de pinacol (1,30 eq.) durante un periodo de 60-90 min. Se continúa con la agitación a 90-95° C durante al menos 2 horas más antes de que la conversión sea comprobada por HPLC. Después de enfriarla a 10° C, se carga 2-cloropiridina (1,00 eq.) a la mezcla de la reacción. Después, se añade un 30% de NaOH (6,00 eq.) seguido por calentamiento a 55-60° C. La agitación a esta temperatura se continúa durante al menos 4 horas antes de que la conversión se compruebe por HPLC. Una vez que la conversión se considera completada, la mezcla de la reacción se concentra a alrededor de 300 mbar hasta que se han recogido 0,8 vol. de destilado. La mezcla de la reacción se diluye con agua (2,72 vol.), se enfría a 20° C y se separan las fases. La capa orgánica se desecha, mientras el pH de la capa acuosa se ajusta a pH 1 por la adición de un 33% de HCl a 20 C. Se añaden MIBK (2,30 vol.) y Celite (165g/kg) y la mezcla resultante se agita durante al menos 15 min a 20° C antes de que los sólidos sean eliminados por filtración. El reactor y la torta de filtración se enjuagan sucesivamente con agua y el filtrado combinado se transfiere de vuelta al reactor. Las fases se separan y la capa acuosa se lava dos veces más con MIBK. Después de la dilución con agua, la solución de producto ácido acuosa se calentó a 55° C y se filtró a través de un tapón repleto de Celite en la parte inferior y carbón activado en la parte superior. El tapón de Celite/carbón se lavó una vez más con agua pre-calentada (0,5 vol., 55° C) y el filtrado combinado se cargó de vuelta en el reactor. A 20° C, el pH se ajustó a ~3,0 por la adición de un 30% de NaOH antes de que la solución de producto se calentase a 60° C. Se dosificó más NaOH para ajustar el pH a 4,1-4,3. La suspensión resultante se agitó durante 1-1,5 horas a 60° C antes de ser enfriada a 20° C. Después de agitación adicional durante al menos 1 hora a esta temperatura, se filtró el producto, se lavó dos veces con agua, se pre-secó en un flujo de N<sub>2</sub> y finalmente se secó al vacío a 50-65° C. Rendimiento típico: 38-42%.

### Paso 2 (acoplamiento de amida)

40 Se carga el reactor con producto del paso 1 (1,00 eq.) y 4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-sulfonamida (1,02 eq.). Se añaden THF (7,08 vol.) y NMP (1,11 vol.). La suspensión resultante se enfría a 0° C antes de añadir clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,23 eq.) en 4 porciones iguales durante un periodo de > 90 minutos. Después de al menos 2 horas más a 0° C, la mezcla de la reacción se calienta a 20° C. A esta temperatura, se continúa la agitación durante 2 horas adicionales antes de que la conversión sea comprobada por HPLC. Después, a 10-15° C se añade alrededor de un 2% (0,2 vol.) de la mezcla de la reacción a agua (12,3 vol.) dentro de al menos 5 minutos. La suspensión delgada resultante se agita a 10-15° C durante al menos 1 hora antes de la dosificación de la masa restante de la mezcla de la reacción durante > de 4 horas. Se continúa con agitación a 10-15° C durante al menos 0,5 horas antes de que se filtren los sólidos, se laven con agua y se sequen en un filtro nutsche en un flujo constante de N<sub>2</sub> hasta que se considere lo suficientemente seco (LOD<45% p/p; LOD: Pérdida por secado).

50 El reactor de alimentación se carga con el producto crudo, THF (8,15 vol.) y agua (hasta 1,17 vol. dependiendo de la LOD del producto crudo). La suspensión resultante se calienta a 60-65° C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se obtiene una solución casi clara que se somete a filtración pulida usando un filtro de lente calentable calentado a 60° C. El reactor de alimentación, las líneas de transferencia y el filtro son sucesivamente enjuagados con una mezcla de THF (0,44 vol.) y agua purificada (0,06 vol.) a 60-65° C. El filtrado combinado se recoge en un reactor separado y se calienta a 50-55° C. Se dosifica agua (3,23 vol.) al contenido del reactor durante al menos 30 minutos. Se continúa la agitación a 50-55° C durante 1-1,5 horas antes de que se añada lentamente otra porción de agua (8,93 vol.) en el plazo de 2 horas. Después de agitación durante 1-1,5 horas a 50° C, la suspensión resultante se enfría a 5° C durante 2,5 horas y se agita durante 0,5 horas adicionales. Después, se filtran los sólidos, se laven con agua (3 x 2,96 vol.) y se pre-secan en el filtro nutsche en un flujo constante de N<sub>2</sub>. El secado final se consigue al vacío a 50-65° C usando un secador cónico. Rendimiento típico: 78-83%.

### Paso 3 (Formación de Sal)

65 El reactor se carga con producto del paso 2 (1,00 eq.), etanol (4,96 vol.) y agua (4,96 vol.). Después de calentar la suspensión resultante a 50-55° C, se añade ácido metanosulfónico (1,15 eq.) en el plazo de <15 minutos.

La disolución completa de los materiales de partida se observa típicamente al final de la adición. Inmediatamente dentro de los siguientes 5 minutos, la agitación se reduce a la velocidad mínima aceptable y la mezcla de la reacción se siembra con monohidrato de metanosulfonato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (0,005 eq.) que se preparó en la forma polimórfica deseada en un experimento anterior. Se continúa con agitación lenta a 50-55° C durante 60-90 minutos antes de enfriar a 20-25° C durante > 2,5 horas. Después de agitación durante 1 hora más, los sólidos se filtran, se lavan con etanol/agua 5:2 V/V (3,10 vol.), se pre-secan en un flujo de nitrógeno y se transfieren a un secador cónico para el secado final al vacío a 20-60° C. Rendimiento típico: >95%

10 **Ejemplo 2:**

Comprimido que comprende 60 mg de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (calculado como la forma de base libre) de acuerdo con la invención como compuesto activo micronizado,

15 contenido del compuesto activo alrededor del 59% (en base a un comprimido sin barnizar):

	monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino,	77,0 mg
	Avicel PH 101	118,0 mg
20	Lactosa, pura	40,0 mg
	AC-Di-Sol	20,0 mg
	Poliinilpirrolidona 25	10,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg

25 **Ejemplo 3:**

Ungüento que comprende 30 mg de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (calculado como la forma de base libre) de acuerdo con la invención como compuesto activo micronizado

30	monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, micronizado	38,4 mg
	óxido de zinc	60,0 mg
	talco	60,0 mg
35	glicerol	120,0 mg
	propilenglicol	40,0 mg
	agua estéril	80,0 mg

40 **Ejemplo 4:**

Gel que comprende 40 mg de de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (calculado como la forma de base libre) de acuerdo con la invención como compuesto activo micronizado.

45	monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, micronizado	51,2 mg
	solución de hidróxido de sodio	30,0 mg
	1,2-propandiol	80,0 mg
	glicerol	20,0 mg
50	ácido poliacrílico	60,0 mg
	agua estéril	280,0 mg

**Ejemplo 5:**

55 Gel que comprende 40 mg de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (calculado como la forma de base libre) de acuerdo con la invención como compuesto activo micronizado.

60	monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, micronizado	51,2 mg
	1,2-propandiol	80,0 mg
	glicerol	20,0 mg
	ácido poliacrílico	60,0 mg
	agua estéril	280,0 mg

**Ejemplo 6:**

Comprimido que comprende 50 mg de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida (calculado como la forma de base libre) de acuerdo con la invención como compuesto activo micronizado, contenido de compuesto activo alrededor del 59% (en base a un comprimido no barnizado):

5	monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, micronizado	64,00 mg
	Polivinilpirrolidona 25	3,50 mg
	Celulosa microcristalina	20,00 mg
10	croscarmelosa de sodio	10,00 mg
	Estearato de magnesio	0,85 mg
	opcionalmente recubrimiento de película de HPMC	3,00 mg

**Ejemplo 7:**

15 Estructura cristalina de monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida Fórmula  $C_{19}H_{24}N_4O_7S_3$ , M = 516.62, F(000) = 540,

20 placa sin color, tamaño 0,02-0,13-0,15 mm<sup>3</sup>, triclinica, grupo espacial P -1, Z = 2, a = 9.4908(7)Å, b = 9.5545(7) Å, c = 14.4137(9) Å,  $\alpha = 86.130(3)^\circ$ ,  $\beta = 72.104(3)^\circ$ ,  $\gamma = 68.253(4)^\circ$ , V = 1153.68(15) Å<sup>3</sup>, D<sub>calc.</sub> = 1.487 Mg m<sup>-3</sup>. El cristal se midió en un difractor Nonius KappaCCD a 293K usando radiación Mo K $\alpha$  de grafito monocromado con  $\lambda = 0,71073$  Å,  $\Theta_{max} = 30,065^\circ$ . Transmisión mínima/máxima 0,95/0,995  $\mu = 0,370$  mm<sup>-1</sup>. Se ha usado el suite COLLECT para la recogida de datos e integración. De un total de 43492 reflejos, 6761 fueron independientes (fusionando r = 0,026). De estas, 4955 se consideraron como observadas ( $I > 3.0\sigma(I)$ ) y se usaron para refinar 298 parámetros. La estructura se resolvió por métodos directos usando el programa SIR92. Se llevó a cabo refinamiento por cuadrados mínimos contra F en todos los átomos no de hidrógeno usando el programa CRYSTALS. R = 0,0313 (datos observados), wR = 0,0432 (todos los datos), GOF = 1,0736. Densidad del electrón residual mínima/máxima = -0,28/0,33 e Å<sup>-3</sup>. Se usaron pesos polinómicos de Chebychev para completar el refinamiento.

30 Los parámetros de la estructura de monocristales para monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida se muestran en la Figura 1.

35 Los picos característicos del lote BXR3NC1 obtenidos por análisis de difracción de polvo de rayos X se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3: picos característicos del lote BXR3NC1 obtenidos por análisis de difracción de polvo de rayos X (irradiación de Cu K<sub>alfa</sub>)**

	Ángulo	Valor d
	(2-Theta °)	(Ångstrom)
5		
10	6.5	13.7
	12.9	6.8
	16.8	5.29
15	18.9	4.70
	19.3	4.61
	19.5	4.56
20	20.0	4.44
	22.4	3.97
	22.6	3.94
25	23.2	3.84
	23.8	3.74
	25.5	3.49
30	25.9	3.43
	28.8	3.10
	30.5	2.93
35	32.7	2.74
	35.7	2.51

Los valores de 2-Theta están redondeados a 1 decimal debido a la desviación normal de +/- 0,1°

#### Ejemplo 8:

La exposición de ratas a N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida en un estudio de toxicidad de 13 semanas de dosis repetidas realizado con la base libre de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida (base libre) se comparó a las exposiciones observadas en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas realizado con el monohidrato de mesilato. En ambos estudios, los elementos de prueba se administraron como suspensiones de tilosa de 0,5% (p/v), y las concentraciones se ajustaron a equivalentes de la N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida de la base libre.

Las exposiciones fueron comparables después de la administración de 10, 50 y 250 mg/kg/día tanto después de la administración de la primera dosis (días 1, 2; Tabla 4) como después de la administración de dosis repetidas durante 13 semanas (Tabla 5). Hubo una indicación de una exposición posiblemente alta después de una dosis de 10 mg/kg/día. Es de destacar la observación que las exposiciones después de la administración del monohidrato de mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida fueron más altas, después de las dosis de 50 y 250 mg/kg/día (ajustado a los equivalentes de la base libre), en comparación con las exposiciones después de la administración de la base libre. El grado de la exposición aumento hasta 2,7 veces para C<sub>max</sub> y 4 veces para AUC. Se concluye que el monohidrato de mesilato de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida da lugar a exposiciones más altas en comparación con las observadas después de la administración de las dosis equimoleculares (50 y 250 mg/kg/día) de los equivalentes de la base libre de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida. Dicho aumento importante en el grado de exposición es por lo tanto indicativo de propiedades fisicoquímicas mejoradas de las sales de mesilato dando lugar a un perfil de disolución más favorable con aumento concomitante en la exposición sistémica en relación a la observada después de la administración de la base libre.

Esta mejora en la exposición, después de la administración de la sal de mesilato, significa por lo tanto que se consigue una exposición más alta al ingrediente activo dando lugar a una eficacia mayor y una barrera de resistencia vírica más alta, ambas consideradas una característica esencial para el tratamiento de infecciones víricas. La mejora de tanto la eficacia como la barrera de resistencia están consideradas como características principales asociadas con la formulación de la sal de mesilato.

Tabla 4: Comparación de exposiciones en los estudios de toxicidad de 13 semanas (base libre) y toxicidad de 26 semanas (sal de mesilato) en ratas después de una administración. M macho, F hembra.  $C_{max}$  es la concentración de analitos observada máxima;  $AUC_{(0-24)}$  se define como el área bajo el analito frente a la concentración temporal hasta 24 horas después de la dosificación; calculado por suma hacia arriba/abajo lineal

Dosis [mg/kg/día]	Género	Estudio de toxicidad de 13 semanas de la Base libre (13-wts) día 1		Estudio de toxicidad de 26 semanas del Monohidrato de mesilato (26- wts) día 1		Tasa de exposición 26-wts/ 13-wts.	
		$C_{max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng3h/ml]	$C_{max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng3h/ml]	$C_{max}$	$AUC_{(0-24)}$
10	M	13300	87900	16935	118752	1.3	1.4
50	M	30600	248000	70324	633522	2.3	2.6
250	M	53900	567000	133776	1982721	2.5	3.5
10	F	15300	159000	17237	175125	1.1	1.1
50	F	35300	409000	77824	912978	2.2	2.2
250	F	68900	966000	146142	2473155	2.1	2.6

Tabla 5: Comparación de exposiciones en los estudios de toxicidad de 13 semanas (base libre) y toxicidad de 26 semanas (sal de mesilato) en ratas en la semana 13. M macho, F hembra.  $C_{max}$  es la concentración de analitos observada máxima;  $AUC_{(0-24)}$  se define como el área bajo el analito frente a la concentración temporal hasta 24 horas después de la dosificación; calculado por suma hacia arriba/abajo lineal

Dosis [mg/kg/día]	Género	Estudio de toxicidad de 13 semanas de la Base libre (13-wts) semana 13		Estudio de toxicidad de 26 semanas del Monohidrato de mesilato (26- wts) semana 13		Tasa de exposición 26-wts/ 13-wts.	
		$C_{max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng3h/ml]	$C_{max}$ [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng3h/ml]	$C_{max}$	$AUC_{(0-24)}$
10	M	15000	133000	21840	227165	1.5	1.7
50	M	30000	332000	74719	959252	2.5	2.9
250	M	62800	661000	168968	2782092	2.7	4.2
10	F	25800	211000	25953	321135	1.0	1.5
50	F	40500	455000	106147	1205651	2.6	2.6
250	F	83000	1172000	217283	3584983	2.6	3.1

#### Descripción de las Figuras

Figura 1 muestra los parámetros de la estructura de un solo cristal para el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida (lote BXR3NC1),

Figura 2 muestra el espectro de difracción de rayos X del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida (lote BXR3NC1) calculado de los datos de cristal único, y

Figura 3 muestra una superposición de los espectros de difracción de rayos X del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida del lote BXR3NC1 como se ha medido (línea azul) y como se ha calculado (línea roja).

Figura 4 la medición muestra el patrón de polvo de rayos X del lote BXR3NC1

5  
Figura 5 muestra la estructura de rayos X del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida con los puentes de hidrógeno indicados. Se muestra que el átomo de nitrógeno del anillo de piridinilo (lado derecho inferior) está protonado y que está formado un puente de hidrógeno entre el hidrógeno, que protona el nitrógeno del anillo de piridinilo, y un oxígeno del anión del mesilato, y que el otro puente de hidrógeno está formado entre otro oxígeno del anión del mesilato y el hidrógeno de la molécula de agua mientras el otro hidrógeno de la molécula de agua forma un puente de hidrógeno con el oxígeno del otro anión del mesilato.

10  
Figura 6 muestra el análisis de la estructura de rayos X de cristal único del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida como se llena dentro del cristal. Se muestra que los sistemas de anillos de fenilpiridinilo están orientados en planos, que son paralelos entre sí.

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino
- 10 2. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino es un polimorfo del monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino, **caracterizado porque** el patrón de difracción de Rayos X del polimorfo comprende los valores del ángulo 2-Theta de 6,5, 12,9, 16,8, 18,9, 19,3, 19,5, 20,0, 22,4, 22,5, 23,2, 23,8, 25,5, 25,9, 28,8, 30,5, 32,7, y 35,7 grados.
- 15 3. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 que muestra una forma polimórfica como se describe por la Figura 1A y/o un patrón de difracción de rayos X como se describe por la Figura 1D.
- 20 4. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 en combinación con ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir y/o famciclovir.
- 25 5. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades infecciosas y/o la prevención de la transmisión de enfermedades infecciosas.
- 30 6. Monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad infecciosa es una infección por el virus del herpes simple.
7. Composición farmacéutica que contiene monohidrato de ácido metanosulfónico de N-[5-aminosulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-[4-(2-piridinil)-fenil]acetamida cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 junto con al menos un portador, excipiente, solvente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1A

fórmula	$C_{19}H_{24}N_4O_7S_3$
peso de la fórmula	516.62
Z, densidad calculada	2, 1.487 Mg · m <sup>-3</sup> .
F(000)	540
descripción y tamaño del cristal	placa sin color , 0.02 · 0.13 · 0.15 mm <sup>3</sup>
coeficiente de absorción	0.370 mm <sup>-1</sup>
transmisión min/max	0.95/0.99
temperatura	293K
radiación (longitud de onda)	Mo K $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )
Sistema cristalino, grupo espacial	triclínico, P -1
a	9.4908(7) $\text{\AA}$
b	9.5545(7) $\text{\AA}$
c	14.4137(9) $\text{\AA}$
$\alpha$	86.130(3)°
$\beta$	72.104(3)°
$\gamma$	68.253(4)°
V	1153.68(15) $\text{\AA}^3$
min/max $\Theta$	2.426° / 30.065°
número de reflejos recogidos	43492
número de reflejos independientes	6761 ( fusión $r = 0.026$ )
número de reflejos observados	4955 ( $I > 3.0\sigma(I)$ )
número de parámetros refinados	298
r	0.0313 (con datos observados)
rW	0.0432 (todos los datos)
bondad de ajuste	1.0736
densidad de electrones residual	-0.28/0.33 e $\text{\AA}^3$

Figura 1B

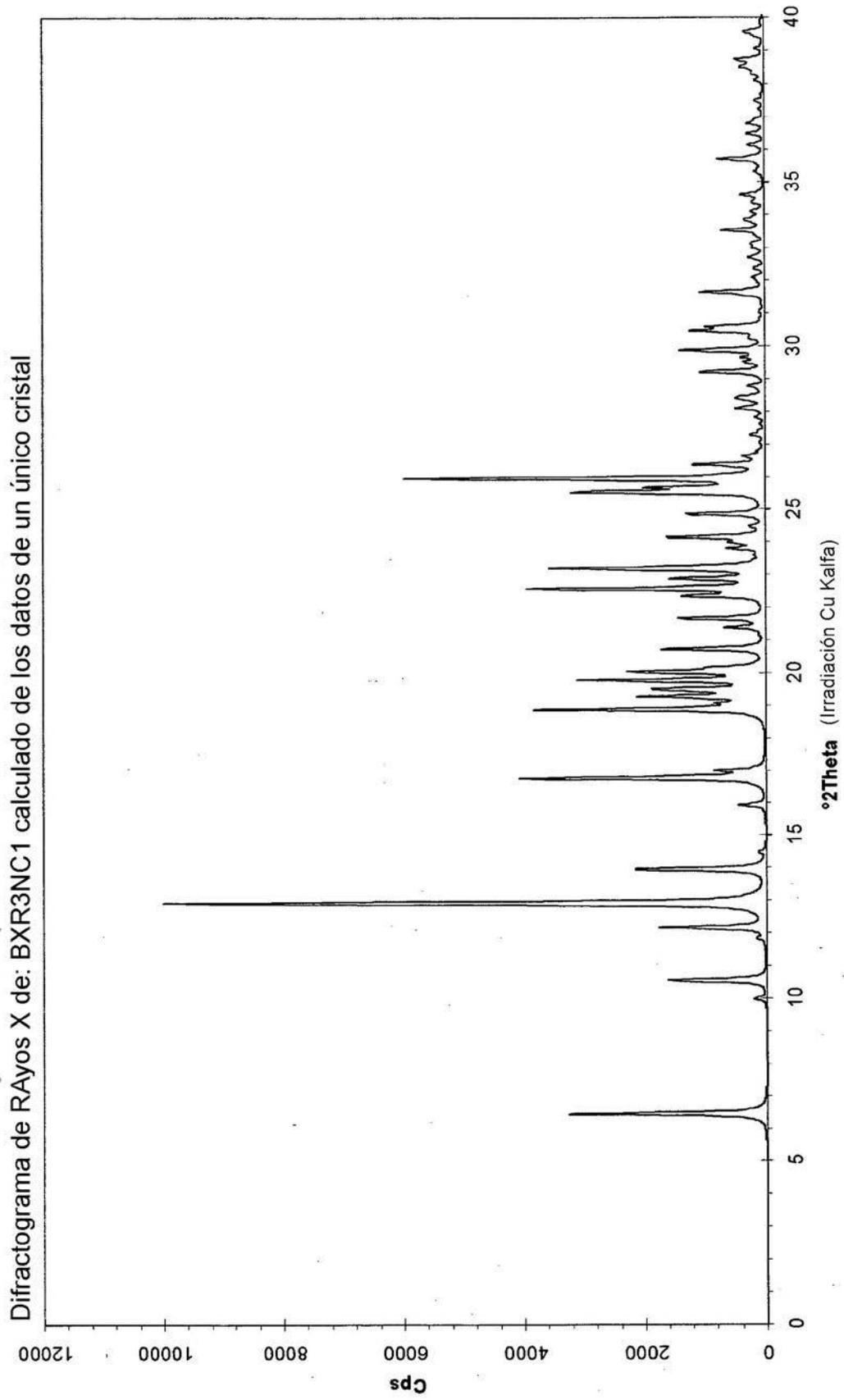


Figura 1C

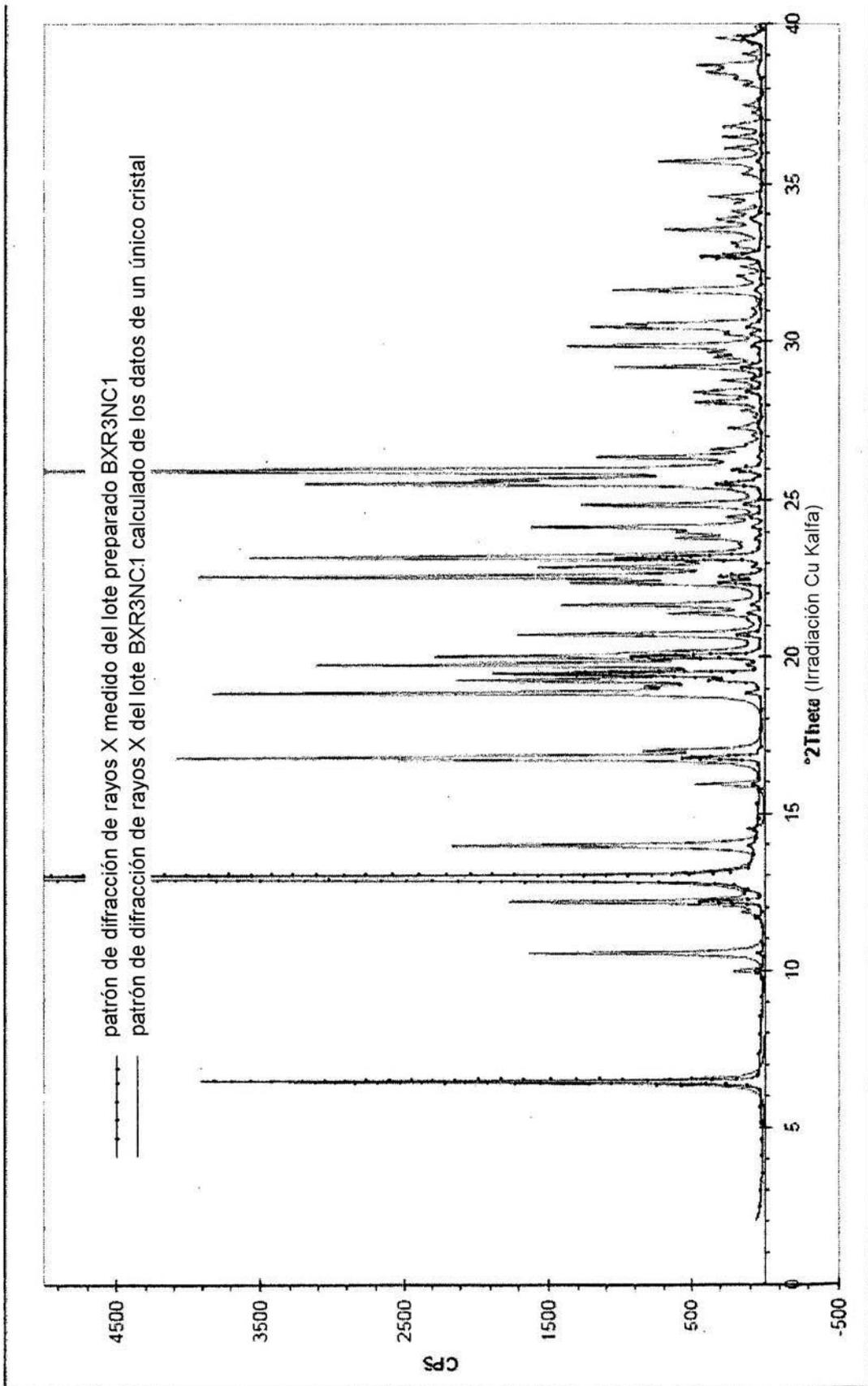


Figura 1D

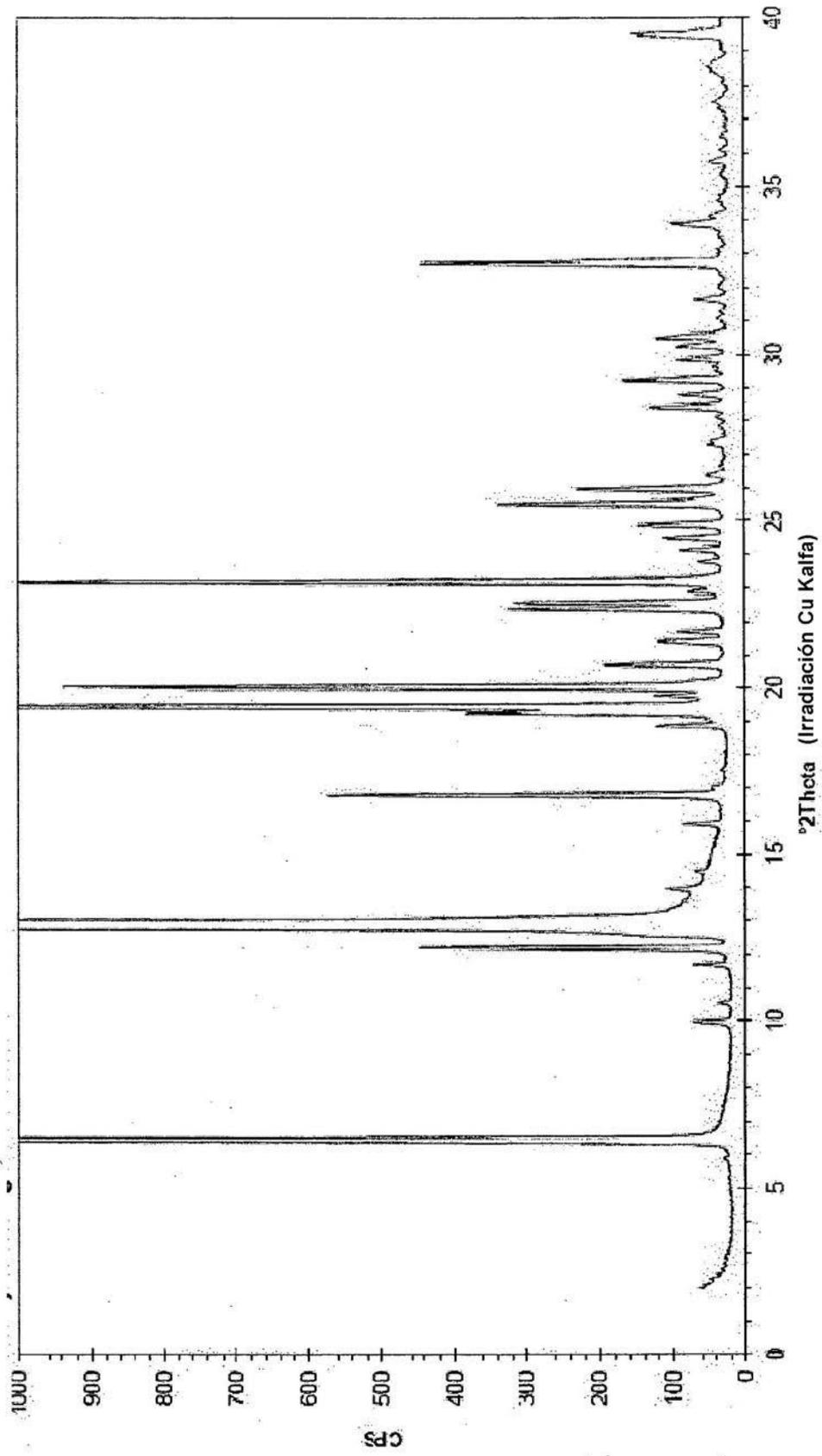
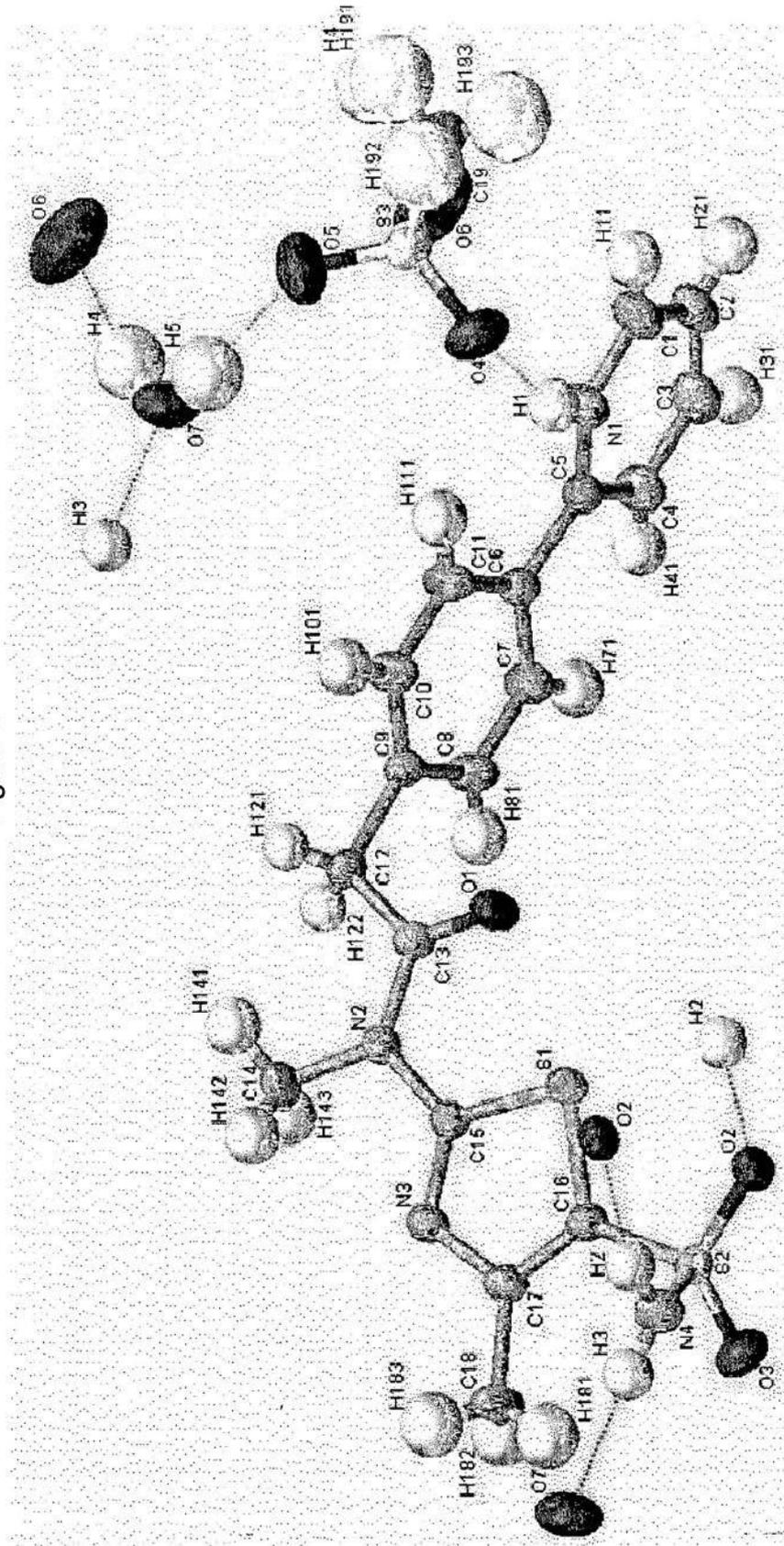


Figura 2



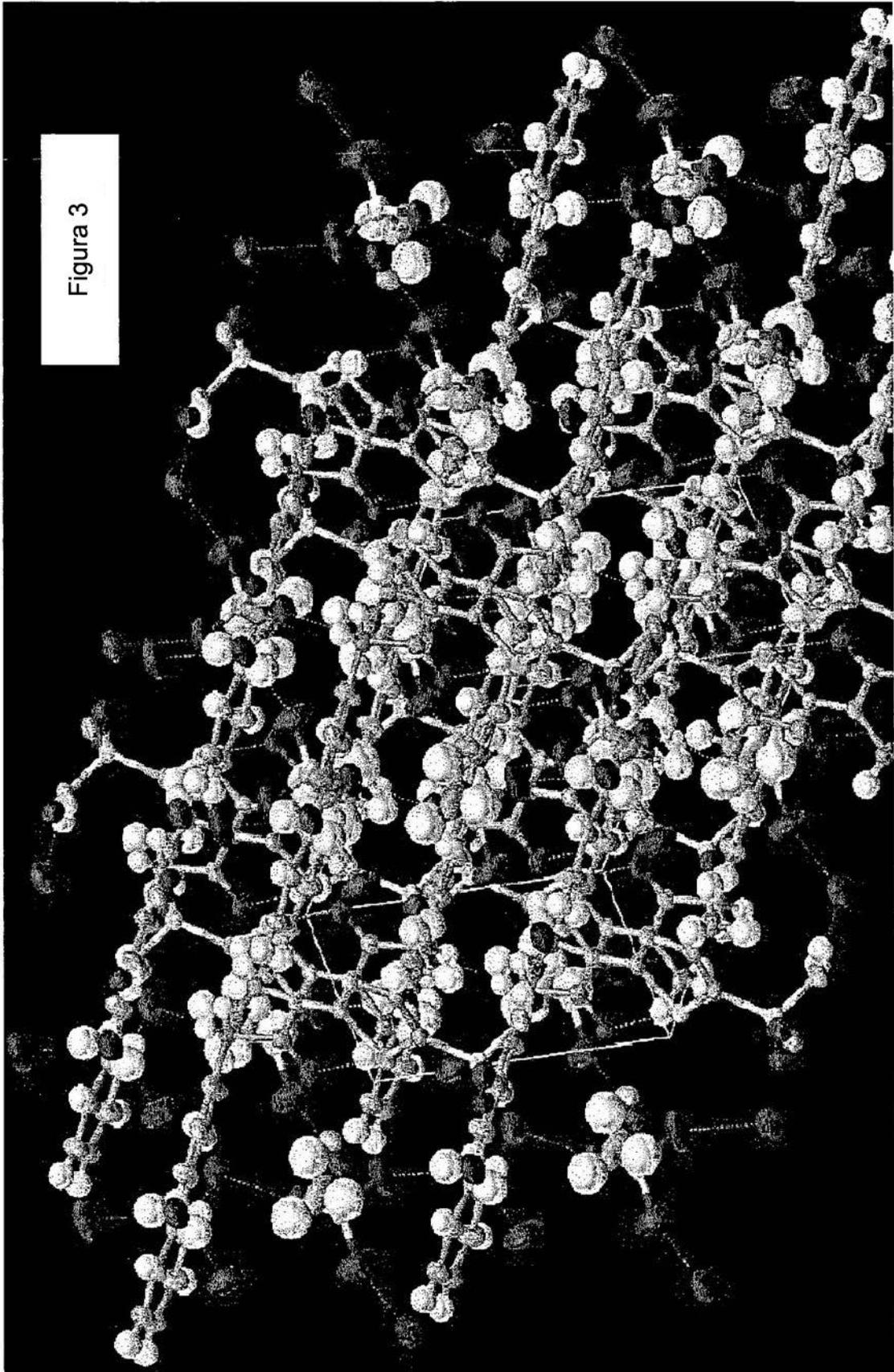


Figura 1C

