

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 784**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2008** **E 08708575 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2118098**

54 Título: **Formas polimórficas de un inhibidor macrocíclico del VHC**

30 Prioridad:

01.02.2007 EP 07101563

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

12.12.2014

73 Titular/es:

JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

STOKBROEKX, SIGRID CARL MARIA;
LEYS, CARINA;
SWINNEY, KELLY ANN;
WUYTS, STIJN y
HORVATH, ANDRAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 524 784 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas polimórficas de un inhibidor macrocíclico del VHC

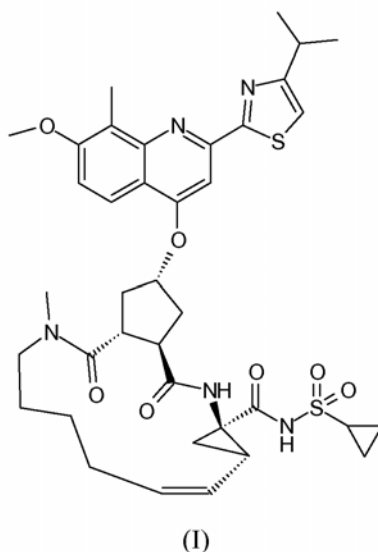
5 La presente invención se refiere a formas cristalinas de un inhibidor macrocíclico del VHC.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Después de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan una hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en hepatocitos, pero no es directamente citopático. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis hepática que conduce a la cirrosis, la enfermedad del hígado de fase final, y el CHC (carcinoma hepatocelular), haciendo que sea la causa principal de trasplantes de hígado. Esto y el número de pacientes implicados han hecho del VHC el foco de una considerable investigación médica. La replicación del genoma del VHC está mediada por una serie de enzimas, entre las cuales se encuentra la serina proteasa NS3 del VHC y su cofactor asociado, NS4A. Se considera que la serina proteasa NS3 es esencial para la replicación viral y se ha convertido en un objetivo atractivo para el descubrimiento de fármacos.

La actual terapia anti-VHC se basa en el interferón-alfa (IFN- α) (pegilado) en combinación con ribavirina. No sólo esta terapia resulta en una eficacia limitada, debido a que sólo una parte de los pacientes son tratados con éxito, sino que también se enfrenta a importantes efectos secundarios y es mal tolerada por muchos pacientes. Por lo tanto existe una necesidad de inhibidores del VHC adicionales que superen las desventajas de la actual terapia del VHC tales como efectos secundarios, eficacia limitada, tolerancia deficiente, la aparición de resistencia, así como fallos de cumplimiento.

Se han descrito diversos agentes que inhiben la serina proteasa NS3 del VHC. El documento WO 05/073195 describe inhibidores de la serina proteasa NS3 macrocíclicos lineales y con un resto prolina central sustituido y el documento WO 05/073216 con un resto central ciclopentilo. Entre éstos, los derivados macrocíclicos son atractivos al superar una o más de las desventajas de la actual terapia anti-VHC.

Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I), con la estructura representada aquí en lo que sigue, es particularmente adecuado para uso en la terapia anti-VHC:



El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor de la serina proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) y se describe en el documento WO 2007/014926, publicado el 8 de febrero de 2007. Este compuesto supera varios de los inconvenientes de la actual terapia anti-VHC y, en particular, muestra una actividad pronunciada contra el VHC, tiene un perfil farmacocinético atractivo, y es bien tolerado. Siguiendo el procedimiento de síntesis descrito en el Ejemplo 5 del documento WO 2007/014926 se obtiene una forma sólida amorfa.

Se ha encontrado ahora que el compuesto de fórmula (I) se puede convertir en formas cristalinas, que ventajosamente se pueden utilizar como ingredientes activos en la terapia anti-VHC. Para ese fin, estas formas cristalinas se convierten en formulaciones farmacéuticas.

Una forma amorfa es una forma en la que no existe un orden de amplio intervalo tridimensional. En la forma amorfa, la posición de las moléculas una con relación a otra es esencialmente aleatoria, es decir, sin una disposición regular de las moléculas en una estructura reticular. Los materiales amorfos pueden tener propiedades interesantes, pero la generación y la estabilización de este estado ofrecen, por lo general, dificultades debido a que el estado cristalino es, típicamente, el estado más estable. Compuestos en forma amorfa pueden convertirse, parcial o totalmente, en las formas cristalinas a lo largo del tiempo o bajo la influencia de factores externos tales como la temperatura, humedad, trazas de material cristalino en el entorno, etc. Habitualmente, se prefiere una forma cristalina de un ingrediente activo en la fabricación y el almacenamiento de formas de dosificación farmacéuticas.

Un cristal o una forma cristalina es la forma en la que está organizada la posición de las moléculas en relación una con otra de acuerdo con una estructura reticular tridimensional. Las formas cristalinas pueden incluir polimorfos y pseudopolimorfos. Los polimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto que resultan de una disposición diferente de las moléculas en el estado sólido. Los polimorfos difieren entre sí en sus propiedades físico-químicas, pero no en su composición química. El polimorfismo puede ser difícil de controlar y puede plantear desafíos para el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas. El término pseudopolimorfos se refiere a diferentes formas cristalinas debido a las diferentes cantidades o tipos de disolvente en la estructura reticular de un compuesto.

La química de estado sólido es de interés para la industria farmacéutica, en particular en lo que concierne al desarrollo de formas de dosificación adecuadas. Transformaciones de estado sólido pueden afectar gravemente a la estabilidad de los productos farmacéuticos (vida útil). Una forma farmacéutica sólida metaestable puede cambiar a una estructura cristalina (p. ej., de amorfa a cristalina) o solvato/desolvato en respuesta a cambios en las condiciones ambientales, el procesamiento, o a lo largo del tiempo.

Diferentes formas cristalinas o la forma amorfa de un fármaco dado pueden tener diferencias sustanciales en propiedades farmacéuticamente importantes tales como la velocidad de disolución, la solubilidad termodinámica y la biodisponibilidad. La tasa de disolución de un ingrediente activo en el fluido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que impone un límite superior a la tasa a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. La tasa de disolución es, por lo tanto, una consideración en la formulación de formas sólidas y líquidas de dosificación. Del mismo modo, diferentes formas sólidas pueden tener diferentes propiedades de procesamiento, tales como higroscopicidad, fluidez, compactación, y similares, que podrían afectar a su idoneidad como productos farmacéuticos activos para la producción comercial.

Durante el desarrollo clínico de fármacos, si la forma polimórfica no se mantiene constante, la forma de dosificación exacta utilizada o estudiada puede no ser comparable de un lote a otro. También es deseable disponer de procedimientos para producir un compuesto con la forma polimórfica seleccionada en alta pureza cuando el compuesto se utiliza en estudios clínicos o productos comerciales, ya que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas polimórficas pueden exhibir una estabilidad termodinámica incrementada o se pueden fabricar más fácilmente en alta pureza en grandes cantidades y, por lo tanto, son más adecuadas para su inclusión en formulaciones farmacéuticas.

Es un objeto de la presente invención proporcionar el agente inhibidor del VHC de fórmula (I) en una forma cristalina que tenga propiedades beneficiosas en términos de uno o más de lo siguiente: la capacidad de ser formulado, ser almacenado y ser administrado como para ejercer eficazmente sus propiedades antivirales.

Descripción de las figuras

La Figura 1 es una representación del modelo de difracción de rayos X de polvo (XPRD) de la Forma I

La Figura 2 es una representación del espectro infrarrojo (IR) de la Forma I

La Figura 3 es una curva de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC - siglas en inglés) de la Forma I

La Figura 4 es una representación del modelo XPRD de la Forma II

La Figura 5 es una representación del espectro IR de la Forma II

La Figura 6 es una curva DSC de la Forma II

La Figura 7 es una representación del modelo XPRD de la Forma III

La Figura 8 es una representación del espectro IR de la Forma III

La Figura 9 es una curva DSC de la Forma III

La Figura 10 es una representación del modelo XPRD de la Forma IV

La Figura 11 es una representación del espectro IR de la Forma IV

La Figura 12 es una curva DSC de la Forma IV

La Figura 13 es una representación del modelo XPRD de la Forma V

La Figura 14 es una representación del modelo XPRD de la Forma VI

La Figura 15 es una representación del modelo XPRD del compuesto de fórmula (I) en forma amorfa

Descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a un inhibidor del VHC, que es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina. La invención concierne, en particular, a las formas cristalinas denominadas Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V y Forma VI. Estas formas son como se caracterizan aquí en lo sucesivo. De especial interés son la Forma I y la Forma II.

10 En una realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como la Forma I del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma I". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

15 La Forma I tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta. La Forma I se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos theta $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma I se caracteriza, además, por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos theta $6,51^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma I tiene un modelo IR que comprende picos a $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $975 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. O, la Forma I tiene un modelo IR que comprende picos a: $3405(\text{w})$, $3066(\text{w})$, $1712(\text{m})$, $1665(\text{m})$, $1517(\text{s})$, $1427(\text{s})$, $1387(\text{m})$, $1351(\text{vs})$, $1300(\text{m})$, $1285(\text{m})$, $1132(\text{s})$, $1111(\text{vs})$, $1082(\text{m})$, $1072(\text{m})$, $1049(\text{s})$, $975(\text{m})$, $885(\text{s})$, $872(\text{s})$, $838(\text{s})$, $813(\text{s})$, $800(\text{s})$, $760(\text{m})$ y $742(\text{m})$, en donde estos números se expresan en números de onda (cm^{-1}) y m es intensidad media, s es intensidad fuerte y vs es intensidad muy fuerte.

20 En otra realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como la Forma II del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma II". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

25 La Forma II tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta. La Forma II se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos theta $4,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma II se caracteriza, además, por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos theta $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma II tiene un modelo IR que comprende picos a $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. O, la Forma II tiene un modelo IR que comprende picos a: $1711(\text{m})$, $1435(\text{s})$, $1349(\text{s})$, $1065(\text{m})$, $1038(\text{m})$, $881(\text{s})$, $873(\text{s})$, $834(\text{m})$ y $746(\text{m})$, en donde estos números se expresan en números de onda (cm^{-1}) y m, s y vs son como se especifican arriba.

30 En otra realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como la Forma III del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma III". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

35 La Forma III tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta. La Forma III se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos theta $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma III se caracteriza, además, por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos theta $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma III tiene un modelo IR que comprende picos a $3120 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2870 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. O, la Forma III tiene un modelo IR que comprende picos a: $1718(\text{m})$, $1664(\text{m})$, $1434(\text{s})$, $1353(\text{s})$, $1113(\text{s})$, $1076(\text{m})$, $1063(\text{m})$, $1039(\text{s})$, $881(\text{s})$, $836(\text{s})$, $810(\text{m})$, $799(\text{m})$ y $758(\text{m})$, en donde estos números se expresan en números de onda (cm^{-1}) y m, s y vs son como se especifican arriba.

40 En otra realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como la Forma IV del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma IV". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

45 La Forma IV tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta. La Forma IV se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos theta $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma IV se caracteriza, además, por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos theta $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma IV tiene un modelo IR que comprende picos a $1369 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $846 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. O, la Forma IV tiene un modelo IR que comprende picos a: $1713(\text{m})$, $1436(\text{s})$, $1348(\text{s})$, $1075(\text{m})$, $1038(\text{s})$, $883(\text{s})$, $872(\text{s})$, $801(\text{m})$ y $743(\text{m})$, en donde estos números se expresan en números de onda (cm^{-1}) y m, s y vs son como se especifican arriba.

60

En otra realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como Forma V del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma V". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

- 5 La Forma V tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta.

10 En otra realización, la invención concierne a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I), que se denomina como la Forma V del compuesto de fórmula (I), o de forma abreviada "Forma V". Esta forma tiene el modelo de difracción de rayos X de polvo y el modelo IR mencionado aquí en lo que sigue.

15 La Forma VI tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta. La Forma VI se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos theta $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$. La Forma VI se caracteriza, además, por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos theta $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

20 Pueden aparecer variaciones de intensidad debido a procedimientos que influyen sobre las intensidades, en particular la historia del procesamiento de la muestra.

La presente invención se refiere asimismo a mezclas de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), y a mezclas de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y a la forma amorfa del compuesto de fórmula (I).

25 La presente invención se refiere, además, a procedimientos para preparar las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I).

En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar la Forma I, que comprende:

- 30 a) disolver el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} , en particular, en 1-butanol o 2-propanol mientras se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente; y
b) dejar que la disolución obtenida en a) se enfríe a una temperatura por debajo de 60°C tal como en el intervalo de 60°C hasta la temperatura ambiente, en particular por debajo de 40°C tal como en el intervalo de 40°C hasta la temperatura ambiente, más en particular, a temperatura ambiente.

35 En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar la Forma I, que comprende:

- c) disolver el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} , en particular, en 1-butanol o 2-propanol mientras se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente; y
d) permitir un enfriamiento espontáneo.

40 En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar la Forma I, que comprende:

- suspender la Forma II en un disolvente alcohólico seleccionado de un alcohol C_{1-4} , en particular, 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, una mezcla de alcohol (tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a la temperatura de reflujo del disolvente alcohólico; o
45 - suspender una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente seleccionado de un alcohol C_{1-4} , en particular, etanol, 2-propanol, 1-butanol, metanol, o de metil-isopropilcetona (MIK - siglas en inglés), THF, acetonitrilo, acetona, 1-metoxipropan-2-ol (1-M-2-P), metil-etilcetona (MEK - siglas en inglés), diclorometano, una mezcla de alcohol, en particular una mezcla de alcohol C_{1-4} (tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C , en particular de al menos aproximadamente 50°C tal como en el intervalo de 30°C hasta la temperatura ambiente hasta 60°C , o en el intervalo de desde 40°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla.
50

En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar la Forma II, que comprende:

- 55 a) preparar una suspensión de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} , en particular, en 2-propanol;
b) agitar la suspensión a temperatura ambiente; y
c) sembrar la suspensión con semillas de cristal de la Forma II o la Forma I.

60 En otra realización, se proporciona un procedimiento alternativo para preparar la Forma II, que comprende:

- a) disolver el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C₁₋₄, en particular, en 2-propanol; y
 b) mantener la disolución de la etapa a) a temperatura ambiente durante al menos 1 día tal como un período de tiempo que oscila entre 1 día y 4 días, o entre 1 día y 2 días, o en torno a 0°C durante al menos 4 horas tal como un período de tiempo que oscila entre 4 horas y 24 horas, o entre 4 horas y 12 horas, o entre 4 horas y 8 horas.

En otras realizaciones, se proporcionan procedimientos para preparar las Formas III, IV, V, y VI.

La presente invención también se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento. Esta invención también se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) para uso como un inhibidor del VHC, o para uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el VHC. La invención también se refiere al uso de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para inhibir el VHC, o para el tratamiento de afecciones relacionadas con el VHC. La invención proporciona, además, un método de tratamiento de un mamífero que padece afecciones relacionadas con el VHC, que comprende administrar una cantidad eficaz de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), sus mezclas, a dicho mamífero. El mamífero es preferiblemente un ser humano. En una realización, la forma cristalina en los usos y métodos arriba mencionados se selecciona de la Forma I, II, III, IV, V y VI, incluidas mezclas de las mismas.

Además de ello, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) o, en particular, una forma seleccionada de la Forma I, II, III, IV, V y VI, incluidas mezclas de las mismas, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Dicha forma cristalina del compuesto de fórmula (I) preferiblemente está presente en una cantidad eficaz, es decir, una cantidad que es eficaz para la prevención o el tratamiento de una infección por el VHC o afecciones asociadas con la infección por el VHC.

Además se proporcionan semillas de cristal de la Forma I, Forma II, o una mezcla de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) y la Forma II, cada una de las cuales es útil en la preparación de la Forma II del compuesto de fórmula (I).

En una realización, la invención proporciona las formas polimórficas designadas Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V y Forma VI, del compuesto de fórmula (I), según se especifica arriba, sustancialmente libres de impurezas. En una realización particular, estas formas no contienen más de 10% de impurezas, o no más de 5% de impurezas, o no más de 1% de impurezas, o no más de 0,5% de impurezas, o no más de 0,1% de impurezas. Las impurezas pueden ser otros compuestos o puede ser cualquiera de las otras formas sólidas del compuesto de fórmula (I), en particular otras formas polimórficas o la forma amorfa. La pureza polimórfica puede ser ensayada mediante XPRD, utilizándose el área bajo los picos para calcular la pureza polimórfica.

La presente invención proporciona, además, una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), en donde las formas cristalinas se seleccionan de la Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V y Forma VI. En una realización, se proporciona una mezcla que comprende la Forma II y la Forma I del compuesto de fórmula (I). En otra realización, se proporciona una mezcla que comprende la Forma III y la Forma II del compuesto de fórmula (I).

Esta invención proporciona, además, una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), en donde las formas cristalinas se seleccionan de la Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V y Forma VI. En una realización, se proporciona una mezcla que comprende la Forma II y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I). Esta mezcla de la Forma II y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) es, en particular, útil como material de siembra para preparar la Forma II.

Las posiciones de los picos de intensidad XPRD caracterizante (en grados 2-theta) de cada una de las formas se muestran en la siguiente tabla 1. Las posiciones de los picos de intensidad XPRD más caracterizante de cada una de las formas están marcadas en negrita.

Tabla 1: Posiciones de los picos de intensidad XPRD de las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I)

	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI
Picos de intensidad XPRD (± 0,2° 2-theta)	6,5°	4,6°	6,5°	5,6°	9,6°	4,4°
	8,5°	6,5°	9,8°	9,6°	19,0°	9,9°
	10,7°	10,2°	13,7°	11,8°	-	10,5°
	13,7°	12,9°	14,8°	13,0°	-	12,9°
	14,8°	14,4°	17,8°	15,9°	-	16,5°
	17,1°	20,4°	-	17,1°	-	-

	18,6°	-	-	-	-	-
--	-------	---	---	---	---	---

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma I es como se representa sustancialmente en la Figura 1.

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma II es como se representa sustancialmente en la Figura 4.

5 El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma III es como se representa sustancialmente en la Figura 7.

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma IV es como se representa sustancialmente en la Figura 10.

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma V es como se representa sustancialmente en la Figura 13.

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma VI es como se representa sustancialmente en la Figura 14.

10 Los datos y representaciones de modelos XPRD de todas las formas I-VI se pueden obtener utilizando un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 con un generador PW3040. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos de Cu LFF X PW3373/00. El compuesto a analizar se extendió sobre un soporte de muestra de fondo cero. Los parámetros del instrumento eran como sigue:

15 - tensión del generador: 45 kV
 - amperaje del generador: 40 mA
 - geometría: Bragg-Brentano
 - fase: fase del dispositivo de rotación de muestras.

20 Los parámetros de escaneo para las Formas I, II, III y IV eran los siguientes: el intervalo era 3° a 50° 2-theta con un escaneo continuo a razón de 0,01675° / paso, a 29,845 s / paso. El tiempo de revolución del dispositivo de rotación de muestras era de 1 s, el tipo de radiación CuK α , y la longitud de onda de radiación era 1,54056 Å.

25 Los parámetros de escaneo para las Formas V y VI eran los siguientes: el intervalo era 3° a 35° 2-theta con un escaneo continuo a razón de 0,0502448° / paso, a 90,17 s / paso. El tiempo de revolución del dispositivo de rotación de muestras era de 1 s, el tipo de radiación CuK α , y la longitud de onda de radiación era 1,54056 Å. Los parámetros de la trayectoria del haz incidente para las Formas I, II, III, IV, V, y VI eran los siguientes:

30 - rendija de divergencia program.: 15 mm
 - rendija Soller: 0,04 rad
 - máscara del haz: 15 mm
 - rendija anti-dispersión: 1°
 - cuchillo del haz: +

Los parámetros de la trayectoria del haz difractado para las Formas I, II, III, IV, V y VI eran como sigue:

35 - escudo anti dispersion largo: +
 - rendija Soller: 0,04 rad
 - filtro de Ni: +
 - detector: X'Celerator

40 La precisión de las posiciones de los picos XPRD proporcionada para las Formas I, II, III, IV, V y VI se define como 0,2° debido a diferencias experimentales tales como instrumentaciones, preparación de muestras, y similares.

45 Las posiciones de los picos de absorbancia IR caracterizantes (en números de onda cm⁻¹) de las Formas I, II, III y IV se muestran en la siguiente tabla 2. Las posiciones de los picos de absorbancia IR más caracterizantes de cada una de las formas están marcadas en negrita.

Tabla 2: Posiciones de los picos de absorbancia IR de las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I)

	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV
Picos de absorbancia IR en números de onda, en cm ⁻¹ ($\pm$ cm ⁻¹)	3405	1592	3120	1713
	3066	1066	2870	1598
	1712	1037	1717	1369
	1596	881	1664	1039
	1517	873	1598	884
	1454	-	1353	872
	1427	-	1076	846
	1351	-	1063	-
	1301	-	1039	-
	1285	-	881	-

	1132	-	-	-
	1111	-	-	-
	1149	-	-	-
	1072	-	-	-
	975	-	-	-
	956	-	-	-
	881	-	-	-
	872	-	-	-
	800	-	-	-

El modelo IR de la Forma I es como se representa sustancialmente en la Figura 2. El modelo IR de la Forma II es como se representa sustancialmente en la Figura 5. El modelo IR de la Forma III es como se representa sustancialmente en la Figura 8. El modelo IR de la Forma IV es como se representa sustancialmente en la Figura 11.

Las representaciones de datos y modelos de IR se obtuvieron utilizando la microespectrometría de reflectancia total atenuada (microATR) de infrarrojos con un espectrofotómetro Nexus FTIR. El accesorio microATR era un SplitPea de Harrick con cristal de Si. El detector utilizado era un DTGS con ventanas de KBr. Los parámetros de escaneo para las Formas I, II, III y IV eran como sigue:

- número de escaneos: 32
- resolución: 1 cm^{-1}
- intervalo de longitudes de onda: $4000 \text{ a } 400 \text{ cm}^{-1}$
- corrección de la línea base: sí
- divisor de haz: Ge en KBr.

La precisión de los picos de absorbancia IR proporcionada para las Formas I, II, III y IV se define como 1 cm^{-1} debido a las diferencias experimentales tales como instrumentaciones, preparados de muestras, y similares.

Las posiciones o intervalos de los picos de DSC caracterizantes endotérmicos (en °C) de las Formas I, II, III y IV se muestran en la siguiente tabla 3.

Tabla 3: Posiciones o intervalos de los picos de DSC endotérmicos de fórmula (I)

	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV
Picos de DSC endotérmicos (en °C)	259,5	194,4	211,6	221,2

La curva de DSC de la Forma I es como se representa sustancialmente en la Figura 3. La curva de DSC de la Forma II es como se representa sustancialmente en la Figura 6. La curva de DSC de la Forma III es como se representa sustancialmente en la Figura 9. La curva de DSC de la Forma IV es como se representa sustancialmente en la Figura 12.

Los datos de DSC y las representaciones de las curvas se obtuvieron utilizando un aparato Q1000 MTDSC de TA-Instrument equipado con una unidad de enfriamiento RCS. El peso de las muestras era de aproximadamente 3 mg, las cuales fueron transferidas a un portamuestras de aluminio estándar de TA-Instrument. Las muestras se escanearon a una velocidad de $10^\circ\text{C} / \text{min}$ desde 25°C hasta una temperatura final de 300°C . El horno se purgó constantemente con gas nitrógeno a un caudal de $50 \text{ ml} / \text{min}$.

La tolerancia de las curvas DSC proporcionadas para las Formas I y II se define como 3°C debido a diferencias experimentales tales como la instrumentación, preparación de muestras, y similares.

Se encontró que el polimorfo de Forma I era la forma más estable. Es, además, es la forma menos higroscópica. Esto hace a la Forma I particularmente atractiva para su uso como ingrediente activo en formas de dosificación farmacéuticas.

Se encontró que el polimorfo de Forma II era menos estable pero, no obstante, era lo suficientemente estable como para ser utilizado en formas de dosificación farmacéuticas. Se encontró que su disolución intrínseca era mayor que la de la Forma I. La Forma II, por tanto, puede encontrar uso en formas de dosificación farmacéuticas que se utilicen en situaciones en las que se desea una disolución intrínseca más alta. Una disolución intrínseca más alta puede influir positivamente sobre las propiedades farmacocinéticas del ingrediente activo de fórmula (I), p. ej., el ingrediente activo puede estar disponible más rápidamente en el torrente sanguíneo o en el lugar en el cuerpo donde tiene que

ejercer su actividad antiviral.

A partir de los datos de DSC se podría concluir que los polimorfos Forma I y Forma II forman un sistema monotrópico. Para un sistema monotrópico, una gráfica de la energía libre de los distintos polimorfos frente a la temperatura no se cruza antes de que todos los polimorfos se hayan fundido - en otras palabras, cualquier transición de un polimorfo a otro será irreversible. Para un sistema enantiotrópico, una gráfica de la energía libre frente a la temperatura muestra un punto de cruce antes de los diversos puntos de fusión, y puede ser posible una conversión reversible entre los dos polimorfos tras el calentamiento y la refrigeración.

Preparación de la forma cristalina

El compuesto de fórmula (I) se puede preparar como se esboza en los ejemplos.

La Forma I del compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende:

- a) disolver el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} a una temperatura comprendida entre 65°C y el punto de ebullición de la disolución;
- b) dejar que la disolución se enfríe a temperatura ambiente.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alcohol C_{1-4} " se refiere a un alcohol alquílico C_{1-4} derivado de un alcano que tiene de uno a cuatro átomos de carbono tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2 metil-1-propanol, t.butanol. Un subgrupo entre "alcohol C_{1-4} " es "alcohol C_{3-4} ", que se deriva de un alcano que tiene tres o cuatro átomos de carbono tales como 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t.butanol.

Preferidos para uso en la preparación de la Forma I son 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, en particular, 1-butanol o 2-propanol. En la etapa a) del procedimiento anterior para preparar la Forma I, el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} se calienta preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se mezcla con el alcohol C_{1-4} para formar una suspensión, y esta suspensión se calienta a la temperatura de reflujo de la mezcla, tras lo cual se tritura alcohol C_{1-4} adicional a la mezcla hasta que se forme una disolución. Preferiblemente el enfriamiento a temperatura ambiente en el procedimiento anterior es lento, p. ej., durante un período de aproximadamente 12 h a aproximadamente 48 h, p. ej., a lo largo de un período de aproximadamente 12 h, o de aproximadamente 24 h, o de aproximadamente 48 h. En una realización, la disolución se deja enfriar de forma espontánea, es decir, sin un control de la temperatura. En otra realización la disolución se deja enfriar con un control de la temperatura. El compuesto de partida de fórmula (I) en el procedimiento anterior puede ser cualquier forma, tal como la amorfa o cualquier forma cristalina, o mezclas de las mismas, p. ej. una mezcla de Forma I y Forma II.

La cantidad de 1-butanol o 2-propanol que se añade en la etapa a) puede estar en el intervalo entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 L/mol, o entre aproximadamente 17 y aproximadamente 19 L/mol, preferiblemente en una cantidad de 17,85 L/mol, o 18,5 L/mol. En una realización, el procedimiento mencionado anteriormente para preparar la Forma I comprende, además, en la etapa b), enfriar la disolución a 65°C o más. En otra realización, el procedimiento mencionado anteriormente para preparar la Forma I comprende, además, en la etapa b), evaporar parcialmente el disolvente, especialmente en el caso en el que no haya precipitación a 65°C o más.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma I cristalina, que comprende:

- a) disolver el compuesto de fórmula (I) en 1-butanol o 2-propanol al tiempo que se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente; y
- b) permitir un enfriamiento espontáneo a temperatura ambiente.

En una realización, el procedimiento mencionado en el párrafo anterior para preparar la Forma I comprende añadir 1-butanol en una concentración entre 17 y 19 L/mol, preferiblemente en una concentración de 17,85 L/mol o 18,5 L/mol. En otra realización, el procedimiento mencionado en la última realización para preparar la Forma I comprende, además, en la etapa b), aplicar un enfriamiento lento de la disolución. En otra realización, el procedimiento mencionado en la última realización para preparar la Forma I comprende, además, en la etapa b), enfriar la disolución a 65°C o más. En otra realización, el procedimiento mencionado en la última realización para preparar la Forma I comprende, además, en la etapa b), evaporar parcialmente el disolvente, especialmente en el caso en el que no haya precipitación a 65°C o más.

La presente invención proporciona además un procedimiento en suspensión para preparar la Forma I cristalina, que

comprende:

- suspender la Forma II en un disolvente alcohólico, en particular un alcohol C_{1-4} , que se puede seleccionar de 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, una mezcla de alcohol, en particular un alcohol C_{1-4} (tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a la temperatura de reflujo del disolvente alcohólico; o
 - suspender una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente seleccionado de un alcohol C_{1-4} (en particular 2-propanol, 1-butanol, metanol, etanol), metil-isopropilcetona (MIK), THF, acetonitrilo, acetona, 1-metoxipropan-2-ol (1-M-2-P), metil-etilcetona (MEK), diclorometano, una mezcla de alcohol (tal como un alcohol C_{1-4} tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a la temperatura de reflujo de la mezcla, o a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, o a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, o a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C.
- Los procedimientos en suspensión para preparar la Forma I puede comprender, además, agitar la suspensión de la Forma II a temperatura ambiente en un disolvente alcohólico, p. ej., un alcohol C_{1-4} , o la suspensión de una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente tal como se indicó anteriormente.
- Los procedimientos en suspensión para preparar la Forma I pueden comprender, además, la agitación durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas, en una realización durante un periodo de al menos 2 horas, la suspensión de la Forma II en un disolvente alcohólico, o la suspensión de una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente tal como se indica anteriormente. La agitación se puede realizar durante al menos 4 horas, p. ej. durante al menos 8 horas.
- Los procedimientos en suspensión para preparar la Forma I pueden comprender, además, filtrar los precipitados obtenidos después de la suspensión de la Forma II en un disolvente alcohólico, o después de suspender una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente tal como se indica anteriormente.
- Los procedimientos en suspensión para preparar la Forma I pueden comprender, además, después de la etapa de filtración del párrafo anterior, lavar los precipitados filtrados obtenidos después de suspender la Forma II en un disolvente alcohólico, o después de suspender una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente tal como se indica anteriormente, en donde la etapa de lavado se lleva a cabo con el mismo disolvente empleado durante la etapa de suspensión.
- En la preparación de cualquiera de las formas sólidas de la presente invención, que procede de una disolución transparente del compuesto de fórmula (I), la forma sólida del material de partida no tiene influencia alguna sobre la forma sólida del producto final y el control de la forma sólida resultante se lleva a cabo a través del control de los parámetros del procedimiento.
- La invención también proporciona un procedimiento para preparar la Forma II, que comprende:
- a) preparar una suspensión de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} , en particular, en 2-propanol y;
 - b) agitar la suspensión a temperatura ambiente; y
 - c) sembrar la suspensión con semillas de cristal de la Forma II o la Forma I.
- En el caso de que el procedimiento de siembra de la etapa c) anterior se realice con semillas de cristal de la Forma I, la Forma II se obtendrá con un contenido mínimo de Forma I.
- En una realización, el procedimiento para preparar la Forma II comprende, además, después de la etapa c), agitar la suspensión sembrada a temperatura ambiente.
- El procedimiento para preparar la Forma II puede comprender, además, después de la etapa c), agitar la suspensión sembrada durante 15 minutos a 72 horas. La agitación puede realizarse durante 5 a 60 horas, en particular durante 10 a 48 horas.
- El procedimiento para preparar la Forma II puede comprender, además, filtrar el precipitado obtenido después de la etapa c). El procedimiento para preparar la Forma II puede comprender, además, después de la etapa de filtración del párrafo anterior, lavar con isopropanol el precipitado filtrado obtenido después de la etapa c).
- Esta invención también proporciona un procedimiento alternativo para preparar la Forma II, que comprende:
- a) disolver el compuesto de fórmula (I) en un alcohol C_{1-4} , en particular, en 2-propanol; y

- b) mantener la disolución de la etapa a) a temperatura ambiente durante al menos 1 día, en particular un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 4 días, o en el intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días; o en torno a 0°C durante al menos 4 horas, en particular un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

En una realización, el procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II comprende, antes de la etapa a), disolver el compuesto de fórmula (I) en diclorometano, añadir después el alcohol C₁₋₄, en particular, añadir el 2-propanol como se prescribe en la etapa a), y antes de la etapa b), eliminar parcial o completamente el diclorometano. La eliminación del diclorometano se puede realizar por evaporación utilizando, por ejemplo, un rotavapor en vacío.

En otra realización, el procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II comprende mantener la disolución de la etapa a) a temperatura ambiente durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 h y aproximadamente 48 h, en particular durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 14h y aproximadamente 36 h. El procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II puede comprender mantener la disolución de la etapa a) a temperatura ambiente durante al menos 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h, 24 h, 26 h, 28 h, 30 h, 32 h, 34 h o 36 h.

En otra realización, el procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II comprende mantener la disolución de la etapa a) en alrededor de 0°C durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 h y aproximadamente 48 h, en particular durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 h y aproximadamente 36 h, más en particular durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 h y aproximadamente 16 h. El procedimiento alternativo anteriormente para preparar la Forma II puede comprender mantener la disolución de la etapa a) en alrededor de 0°C durante al menos 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h o 16 h.

El procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II puede comprender también mantener la disolución de la etapa a) a una temperatura comprendida entre -10°C y 10°C, en particular a una temperatura comprendida entre -5°C y 5°C, p. ej. a una temperatura de -10°C, -9°C, -8°C, -7°C; -6°C, -5°C, -4°C, -3°C; -2°C, -1°C, 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C o 10°C, durante al menos 4 h, en particular, un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

En otra realización, el procedimiento alternativo anterior para preparar la Forma II comprende, en la etapa b), agitar la disolución mientras se la conserva o mantiene a temperatura ambiente durante al menos 1 día, en particular, un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 4 días, o en el intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días; o en torno a 0°C durante al menos 4 horas, en particular un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

La invención también proporciona un procedimiento para preparar la Forma III, que comprende:

- a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en acetoniitrilo, y una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en agua;
- b) calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa a) a al menos 40°C;
- c) mezclar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa b) en una relación en volumen 50/50.

En una realización, el procedimiento para preparar la Forma III comprende, en la etapa b), calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas a aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 70°C, preferiblemente a aproximadamente 45°C a 65°C, más preferiblemente a aproximadamente 50°C a 60°C. El procedimiento para preparar la Forma III puede comprender, además, filtrar las dos disoluciones de la etapa b) antes de mezclarlas. El procedimiento para preparar la Forma III puede comprender, además, agitar la disolución a temperatura ambiente después de haber mezclado las dos disoluciones saturadas o casi saturadas en la etapa c). El procedimiento para preparar la Forma III puede comprender, además, permitir la evaporación de la disolución después de mezclarla en la etapa c), y preferiblemente después de agitarla a temperatura ambiente.

La invención proporciona asimismo un procedimiento para preparar la Forma IV, que comprende:

- a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en 1-metoxi-2-propanol;
- b) calentar la disolución saturada o casi saturada a la temperatura de reflujo de 1 metoxi-2-propanol;
- c) mezclar la disolución saturada o casi saturada de la etapa b) con agua en una disolución al 30% - 70%, porcentaje en volumen, de la disolución/agua, o en una relación en volumen de 4/10.

El procedimiento para preparar la Forma IV puede comprender, además, agitar la disolución a temperatura ambiente después de haberla mezclado con agua en la etapa c). La agitación de la disolución a temperatura ambiente se puede realizar durante aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas, o durante aproximadamente 6 a

aproximadamente 18 horas, o durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas. El procedimiento para preparar la Forma IV puede comprender, además, filtrar la disolución después de haberla mezclado con agua en la etapa c), y preferiblemente después de agitarla a temperatura ambiente.

5 La invención proporciona, además, un procedimiento para preparar la Forma V, que comprende:

- a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en 2-butanona, y una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en agua;
- b) calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa a) hasta al menos 40°C;
- c) mezclar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa b) en una relación en volumen de

El procedimiento para preparar la Forma V puede comprender, en la etapa b), calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas a aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 70°C, preferiblemente a aproximadamente 45°C hasta aproximadamente 65°C, más preferiblemente a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 60°C. El procedimiento para preparar la Forma V puede comprender, además, filtrar las dos disoluciones de la etapa b) antes de mezclarlas. El procedimiento para preparar la Forma V puede comprender, además, agitar la disolución a temperatura ambiente después de la mezcla en la etapa c). El procedimiento para preparar la Forma V puede comprender, además, permitir la evaporación de la disolución después de la mezcladura en la etapa c), y preferiblemente después de agitarla a temperatura ambiente.

La invención proporciona asimismo un procedimiento para preparar la Forma VI, que comprende:

- a) preparar una suspensión del compuesto de fórmula (I) en agua;
- b) calentar la suspensión de la etapa a) a al menos la temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 4 días.

En una realización, el procedimiento para preparar la Forma VI comprende, en la etapa a), preparar una disolución, preferiblemente una suspensión, del compuesto de fórmula (I) en agua, en donde la relación cuantitativa de la Forma I y la Forma II es de aproximadamente 1/99, 5/95, 10/90, 20/80, 40/60, 50/50, 60/40, 80/20, 90/10, 95/5, 99/1 o, preferiblemente, de aproximadamente 1/99, 5/95, 10/90, 20/80, 40/60, o 50/50, más preferiblemente de aproximadamente 5/95, 10/90 o 20/80, aún más preferiblemente de aproximadamente 10/90.

En otra realización, el procedimiento para preparar la Forma VI comprende, en la etapa a), preparar una disolución de Forma I y Forma II en agua, en donde la cantidad de agua está en exceso respecto a la cantidad de Forma I y Forma II. El procedimiento para preparar la Forma VI puede comprender, en la etapa b), calentar la disolución de la etapa a) a aproximadamente 30°C durante al menos aproximadamente 4 días, o a aproximadamente 40°C durante al menos aproximadamente 4 días, o a aproximadamente 50°C durante al menos aproximadamente 4 días. En una realización, dicho período de al menos 4 días en la etapa b) es un período comprendido entre aproximadamente 4 días y aproximadamente 10 días, en particular entre aproximadamente 4 días y aproximadamente 6 días.

La invención proporciona asimismo un procedimiento en el que la forma cristalina obtenida se aísla por filtración o centrifugación, opcionalmente combinado con lavado y secado. El material de partida utilizado para el procedimiento de la presente invención puede ser cualquier forma cristalina o amorfa del compuesto de fórmula (I), incluido un hidrato del mismo. Con los procedimientos de cristalización, la forma cristalina del material de partida no afecta habitualmente al resultado final. Con la trituration, el producto final puede variar dependiendo del material de partida. Un experto en la técnica apreciará la manipulación conveniente del material de partida para obtener una forma deseable con la trituration. La presente invención no está limitada a la forma de partida utilizada para la trituration, a menos que dicha forma sea esencial para la obtención de otra forma.

En una realización, los disolventes empleados en la preparación de las formas cristalinas de la presente invención son disolventes farmacéuticamente aceptables o farmacéuticamente no aceptables, prefiriéndose los primeros. Disolventes farmacéuticamente no aceptables tendrán que ser separados antes de utilizar el polimorfo en una formulación farmacéutica.

En las mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, la cantidad de agua puede variar de aproximadamente 5% en volumen a aproximadamente 95% en volumen, preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en volumen, más preferiblemente de aproximadamente 40% a aproximadamente 60 % en volumen.

Los procedimientos para la producción de las formas cristalinas de la presente invención incluyen típicamente la obtención de un material sólido cristalino a partir de una disolución o dispersión del compuesto de fórmula (I) en un medio disolvente, o de la suspensión del compuesto de fórmula (I), el cual puede estar inicialmente en forma amorfa o cristalina.

Las condiciones concernientes a la cristalización se pueden modificar con el fin de mejorar el procedimiento de cristalización o para inducir la precipitación, y sin afectar a la forma del polimorfo obtenido. Estas condiciones incluyen llevar la disolución, dispersión o suspensión del compuesto de fórmula (I) y el o los disolventes a una

- 5 concentración deseada, enfriándolos siguiendo una curva de enfriamiento / temperatura definida, añadiendo semillas de cristal, llevando dicha disolución, dispersión o suspensión a una temperatura deseada, efectuando cualquier presión adecuada, retirando y/o separando cualquier material no deseado o impurezas, secando los cristales formados para obtener los polimorfos en un estado sólido, si se desea tal estado.
- 10 Una forma preferida de inducir la precipitación es reducir la solubilidad del compuesto de fórmula (I). La solubilidad del compuesto se puede reducir, por ejemplo, enfriando la disolución. La solubilidad del compuesto de fórmula (I) se puede reducir añadiendo un anti-disolvente.

El llevar la disolución, dispersión o suspensión del compuesto de fórmula (I) y los disolventes a una concentración deseada no implica necesariamente un aumento en la concentración del compuesto de fórmula (I). En determinados casos, podría ser preferible una disminución o ningún cambio en la concentración del compuesto de fórmula (I). Las técnicas utilizadas para la obtención de una concentración deseada incluyen, por ejemplo, la evaporación por destilación atmosférica, destilación en vacío, destilación fraccionada, destilación azeotrópica, evaporación de la película, calentamiento, enfriamiento, otras técnicas bien conocidas en la técnica y combinaciones de los mismos. Un

15 procedimiento opcional para obtener una concentración deseada podría implicar asimismo la saturación de la disolución del compuesto de fórmula (I) y el disolvente, por ejemplo añadiendo un volumen suficiente de un no disolvente a la disolución para alcanzar el punto de saturación. Otras técnicas adecuadas para la saturación de la disolución incluyen, a modo de ejemplo, la introducción de compuesto adicional de fórmula (I) a la disolución y/o evaporación de una porción del disolvente a partir de la disolución. Como se hace referencia en esta memoria, una

20 disolución saturada abarca disoluciones en sus puntos de saturación o que exceden sus puntos de saturación, es decir sobresaturada. Una disolución casi saturada se refiere a disoluciones que están cerca de la saturación, pero que no han alcanzado su punto de saturación.

25

Una forma de mejorar el procedimiento de cristalización de la presente invención, en particular de acelerar la cristalización, es sembrando un cristal del producto o raspando la superficie interna del recipiente de cristalización con una varilla de vidrio. Otras veces, la cristalización puede ocurrir espontáneamente, sin inducción alguna. La presente invención abarca realizaciones en las que la cristalización de una forma particular del compuesto de

30 fórmula (I) se produce de forma espontánea, o se induce o acelera, a menos que si tal inducción o aceleración sea crítica para la obtención de una forma particular.

El término "siembra" se refiere a la adición de un material cristalino para facilitar la cristalización. La expresión "semillas de cristal" significa polvo de una forma cristalina obtenida previamente del compuesto de fórmula (I). Semillas de cristal o material de siembra particular de la presente invención, que son útiles para preparar la Forma II, son los siguientes:

- 35
- semillas de cristal de una mezcla de la Forma II y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I);
 - semillas de cristal de la forma I; y
 - semillas de cristal de la Forma II.
- 40

Al llevar la dicha disolución, dispersión o suspensión a una temperatura deseada, se comprenderán los actos de calentar, enfriar o dejar a temperatura ambiente. El calentamiento de la disolución, dispersión o suspensión puede ser necesario para disolver por completo el compuesto de fórmula (I).

45

La retirada y/o separación de cualquier material no deseado o impurezas se puede realizar mediante purificación, filtración, lavado, precipitación o técnicas similares. La separación, por ejemplo, puede llevarse a cabo mediante técnicas de separación sólido-líquido conocidas. Las filtraciones se pueden realizar, entre otros métodos, haciendo pasar la disolución, dispersión o suspensión a través de papel, filtro de vidrio sinterizado u otro material de la membrana, mediante centrifugación, o utilizando un filtro de estilo Buchner, filtro o placas de Rosenmund, o un marco prensa. Preferiblemente, la filtración en línea o filtración de seguridad pueden intercalarse ventajosamente en los procedimientos arriba descritos, con el fin de aumentar la pureza de la forma polimórfica resultante.

50

Adicionalmente, para separar las impurezas de los cristales de interés también se pueden emplear agentes de filtración tales como gel de sílice, Celite®, Arbocel®, diatomita dicalita, o similares.

55

Los cristales obtenidos se pueden también secar, y un procedimiento de secado de este tipo se puede utilizar opcionalmente en los diferentes pasos de cristalización, si se aplica más de un paso de cristalización. Procesos de secado incluyen todas las técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como calentamiento, la aplicación

60

de vacío, aire o gas circulante, adición de un desecante, liofilización, secado por pulverización, evaporación, o similares, o cualquier combinación de los mismos.

Procedimientos para la cristalización de polimorfos del compuesto de fórmula (I) pueden abarcar múltiples combinaciones de técnicas y variaciones de las mismas. La cristalización de polimorfos del compuesto de fórmula (I) se puede ejecutar disolviendo, dispersando o suspendiendo el compuesto de fórmula (I) a una temperatura adecuada en el disolvente, con lo que parte de dicho disolvente se evapora aumentando la concentración del compuesto de fórmula (I) en la citada disolución, dispersión o suspensión, enfriando dicha mezcla y, opcionalmente, lavando y/o filtrando y secando los cristales resultantes del compuesto de fórmula (I). Opcionalmente, polimorfos del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse disolviendo, dispersando o suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en un medio disolvente, enfriando la disolución, dispersión o suspensión así obtenida, y subsiguientemente filtrando y secando el polimorfo obtenido. Otro ejemplo de preparación de formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) puede ser saturando el compuesto de fórmula (I) en el medio disolvente, y opcionalmente filtrando, lavando y secando los cristales obtenidos.

La formación de cristales puede también implicar más de un procedimiento de cristalización. En determinados casos, se pueden realizar ventajosamente una, dos o más etapas de cristalización adicionales por diferentes razones tales como para aumentar la calidad de la forma cristalina resultante. Por ejemplo, los polimorfos de la presente invención también podrían prepararse añadiendo un disolvente a un material base de partida inicial del compuesto de fórmula (I), agitando la disolución a una temperatura fija hasta que las sustancias se hayan disuelto por completo, concentrando la disolución mediante destilación en vacío, y enfriando. Se llevaría a cabo una primera cristalización y los cristales formados se lavarían con un disolvente, y seguido de la disolución del compuesto de fórmula (I) con el disolvente para formar el polimorfo deseado. Se produciría la recristalización de la mezcla de reacción, seguido por una etapa de enfriamiento de reflujo. Opcionalmente, el polimorfo formado se filtraría y se dejaría secar.

Mediante disolución, dispersión o suspensión del compuesto de fórmula (I) en el disolvente, se pueden obtener diferentes grados de dispersión tales como suspensiones, suspensiones acuosas o mezclas; o, preferiblemente, se pueden obtener disoluciones de una sola fase homogénea. El término "suspensión" se refiere a un sistema de dos fases que consiste en un sólido finamente dividido, es decir, compuesto de fórmula (I) en forma amorfa, forma cristalina, o mezclas de las mismas, dispersada (suspendida) en un medio líquido o de dispersión, habitualmente el disolvente. La expresión "suspensión acuosa" se refiere a una suspensión que se forma cuando una cantidad de polvo se mezcla en un líquido en el que el sólido es sólo ligeramente soluble (o no soluble). "Suspende" se refiere a la fabricación de una suspensión acuosa.

Opcionalmente, el medio disolvente puede contener aditivos, por ejemplo agentes dispersantes, tensioactivos u otros aditivos, o mezclas de los mismos, del tipo normalmente utilizado en la preparación de suspensiones cristalinas. Los aditivos pueden ser utilizados ventajosamente para modificar la forma de cristal aumentando la lenidad y la disminución de la superficie específica.

El medio disolvente que contiene el sólido puede ser opcionalmente agitado durante un cierto período de tiempo, o puede ser agitado vigorosamente utilizando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla u homogeneizador o una combinación de estos, para generar el tamaño de partícula deseado para el compuesto orgánico.

Se puede utilizar adicionalmente un control de la temperatura de precipitación y siembra para mejorar la reproducibilidad del procedimiento de cristalización, la distribución del tamaño de partícula y la forma del producto. Como tal, la cristalización puede efectuarse sin siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) o, preferiblemente, en presencia de cristales del compuesto de la fórmula (I), que se introducen en la disolución mediante siembra. La siembra también puede efectuarse varias veces a diversas temperaturas. La cantidad del material de siembra depende de la escala del experimento y se puede determinar fácilmente por una persona experta en la técnica. Típicamente, la cantidad de material de siembra es de aproximadamente 0,1 a 1% en peso de la cantidad de material cristalino que se espera de la reacción.

El tiempo para la cristalización en cada una de las etapas de cristalización dependerá de las condiciones aplicadas, de las técnicas empleadas y/o de los disolventes utilizados.

Adicionalmente se puede efectuar un desmenuzamiento de las partículas grandes o agregados de partículas después de la conversión de cristal, con el fin de obtener un tamaño de partícula deseado y homogéneo. Por consiguiente, los cristales, los agregados en polvo y polvo grueso de las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I) pueden ser opcionalmente molidos y clasificados por tamaño después de someterse a la conversión. La molienda o el rectificado se refieren a desmenuzar físicamente las partículas grandes o agregados de partículas utilizando métodos y aparatos bien conocidos en la técnica para la reducción del tamaño de partícula de los polvos.

Tamaños de partículas resultantes pueden variar desde milímetros a nanómetros, es decir, produciendo nanocristales, microcristales. Un aparato preferido para la molienda o trituración es un molino de energía de fluido, o micronizador, debido a su capacidad para producir partículas de pequeño tamaño en una distribución de tamaño estrecha.

5

Uso farmacéutico de las formas cristalinas

La presente invención proporciona, además, una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), o una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), para uso como un medicamento. En una realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, para uso como un medicamento, se selecciona de las Formas I, II, III, IV, V y VI.

10

La presente invención proporciona, además, el uso de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), o una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones relacionadas con el VHC. En una realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, utilizada en la fabricación de un medicamento, se selecciona de las Formas I, II, III, IV, V y VI.

15

La presente invención proporciona además un compuesto para uso en un método para tratar un mamífero que padece afecciones relacionadas con el VHC, en donde el método comprende administrar una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), o una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), al mamífero que lo necesite. En una realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento es cuando el método comprende la administración de una forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada de las Formas I, II, III, IV, V y VI.

20

25

Estados relacionados con el VHC incluyen aquellos estados patológicos causados por el VHC y otros flavivirus patógenos tales como la fiebre amarilla, la fiebre dengue (tipos 1-4), encefalitis de St. Louis, encefalitis japonesa, encefalitis del Valle Murray, virus del Nilo Occidental y el virus Kunjin. Las enfermedades asociadas con el VHC incluyen fibrosis progresiva del hígado, inflamación y necrosis que conducen a cirrosis, enfermedad hepática en fase terminal y carcinoma hepatocelular (HCC); y para los otros flavivirus patógenos las enfermedades incluyen la fiebre amarilla, la fiebre dengue, la fiebre hemorrágica y encefalitis. El VHC y los otros flavivirus patógenos incluyen cepas tanto de tipo salvaje como mutantes del VHC.

30

35

El término "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye uno o más de los siguientes actos:

- (i) prevenir que se produzca el estado patológico en un sujeto que puede estar predispuesto al estado, pero que aún no ha sido diagnosticado con el estado y, por consiguiente, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para el estado de enfermedad;
- (ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico; o
- (iv) aliviar los síntomas mediados por el estado patológico.

45

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), o una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada de las Formas I, II, III, IV, V y VI.

50

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como medicamentos a ser administrados por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), rectal, transdérmica, bucal o nasal. Formas adecuadas para la administración oral incluyen polvos, granulados, agregados, comprimidos, píldoras comprimidas o revestidas, grageas, bolsitas, cápsulas duras o de gelatina, jarabes y suspensiones. Formas adecuadas para la administración parenteral incluyen una disolución o emulsión acuosa o no acuosa, mientras que formas de administración adecuadas para administración rectal incluyen supositorios con vehículos hidrófilos o hidrófobos. Para la administración por vía tópica, la invención proporciona sistemas de administración transdérmica adecuados conocidos en la técnica, y para la administración por vía nasal se proporcionan sistemas de suministro de aerosol adecuados conocidos en la técnica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá de

55

60

la naturaleza y gravedad de la afección que esté siendo tratada, la vía más preferida de la presente invención es la oral.

Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las formas de dosificación se pueden presentar como una, dos, tres o cuatro o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. La unidad de dosificación utilizada es preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de equivalente base del compuesto de fórmula (I), o de aproximadamente 5 a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden las formas polimórficas descritas anteriormente del compuesto de fórmula (I). La composición farmacéutica puede comprender sólo una única forma del compuesto de fórmula (I), o una mezcla de diversas formas del compuesto de fórmula (I), con o sin forma amorfa. Además del o de los ingredientes activos, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes o adyuvantes.

Ejemplos de excipientes adecuados son goma arábica, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. Excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones de azúcares, o mezclas de los mismos. Polietilenglicoles y polipropilenglicoles también son útiles como adyuvantes adicionales para otras formas de administración.

Para la administración subcutánea o intravenosa, los polimorfos del compuesto de fórmula (I), si se desea con las sustancias habituales para ello tales como solubilizantes, emulsionantes u otros coadyuvantes, se suspenden en un vehículo líquido tal como, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, p. ej. etanol, propanol, glicerol, además también disoluciones de azúcares tales como disoluciones de glucosa o manitol o, alternativamente, mezclas de los diversos disolventes mencionados.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración en forma de aerosoles o sprays son, por ejemplo, suspensiones de los polimorfos del compuesto de fórmula (I) en un soporte líquido farmacéuticamente aceptable tal como etanol o agua, o una mezcla de los mismos. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros adyuvantes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como un propelente. Un preparado de este tipo contiene habitualmente el compuesto activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 50%, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes o agentes enmascaradores del sabor.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aproximadamente" tiene su significado convencional. En realizaciones particulares, cuando están en relación con un valor numérico, se puede interpretar que significa el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$ o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$, o $\pm 0,5\%$ o $\pm 0,1\%$. En otras realizaciones, el valor exacto está destinado, es decir, dejando fuera la palabra "aproximadamente".

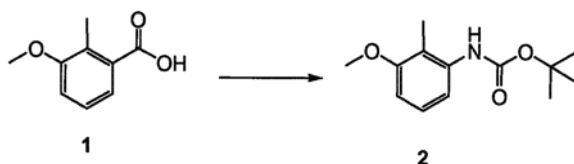
Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no limitarla a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1: Preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (**16**)

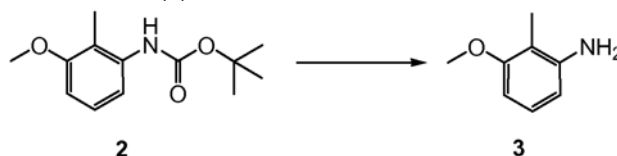
Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (**6**)

Etapa 1: Síntesis de *N*-(*terc.*-butiloxicarbonil)-3-metoxi-2-metilaniлина (**2**)



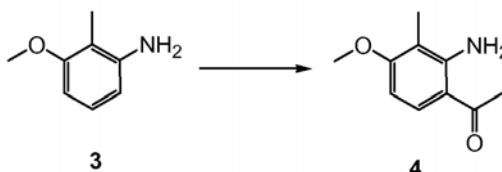
Se añadió trietilamina (42,4 mL, 302 mmol) a una suspensión de ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico (45,6 g, 274 mmol) en tolueno seco (800 mL). Se obtuvo una disolución transparente. Después, se añadió lentamente dppa (65,4 mL, 302 mmol) en tolueno (100 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó sucesivamente a 50°C durante 0,5 h, a 70°C durante 0,5 h y luego a 100°C durante 1 h. A esta disolución se añadió *t*-BuOH (30,5 g, 411 mmol) en tolueno (40 mL) a 100°C y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 7 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y después se lavó sucesivamente con agua, HCl 0,5 N, NaOH 0,5 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para dar 67 g del producto deseado: $m/z = 237$ (M)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 3-metoxi-2-metilnilina (3)



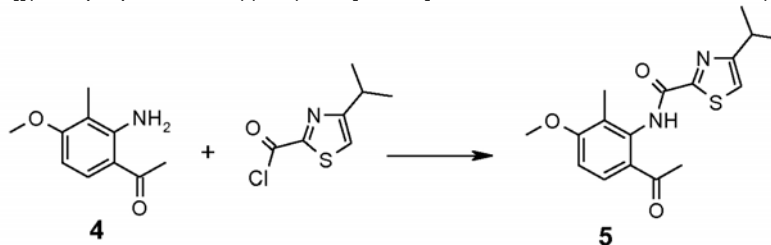
TFA (40,7 mL, 548 mmol) se añadió a una disolución de *N*-(*tert*-butiloxycarbonil)-3-metoxi-2-metilnilina, en diclorometano (500 mL). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadió TFA (40,7 mL, 548 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se trituró con tolueno (100 mL) y diisopropiléter (250 mL), se separó mediante filtración y se lavó con diisopropiléter (100 mL) para dar 56,3 g del producto del título en forma de una sal de TFA: $m/z = 138$ (M+H)⁺. La sal de TFA se transformó en la anilina libre mediante tratamiento con NaHCO₃.

Etapa 3: Síntesis de (2-amino-4-metoxi-3-metilfenil)(metil)cetona (4)

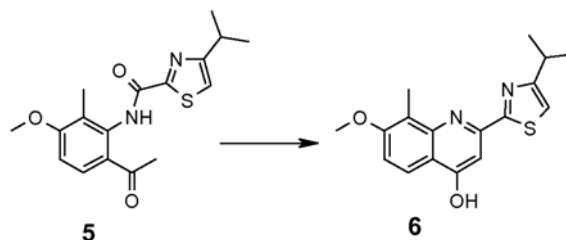


Una disolución de BCl₃ (1,0 M, 200 mL, 200 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió lentamente bajo nitrógeno a una disolución de 3-metoxi-2-metilnilina (26,0 g, 190 mmol) en xileno (400 mL). La temperatura se vigiló durante la adición y se mantuvo por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0,5 h. Luego, se añadió acetonitrilo seco (13 mL, 246 mmol) a 5°C. Después de 0,5 horas a 5°C, la disolución se transfirió a un embudo de goteo y se añadió lentamente a 5°C a una suspensión de AlCl₃ (26,7 g, 200 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL). Después de 45 min a 5°C, la mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo una corriente de nitrógeno. Después de la evaporación de CH₂Cl₂, la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 65°C. Después de 12 h a 65°C, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió sobre hielo (300 g), y se calentó lentamente a reflujo durante 7 h. Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadió NaOH 6 N (50 mL). El pH de la disolución resultante era de 2-3. La capa de xileno se decantó. La capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas de xileno y CH₂Cl₂ se reunieron, se lavaron sucesivamente con agua, NaOH 1 N y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se trituró en diisopropiléter a 0°C, se separó mediante filtración y se lavó con diisopropiléter para dar 13,6 g (40%) del producto del título en forma de un sólido amarillento: $m/z = 180$ (M+H)⁺.

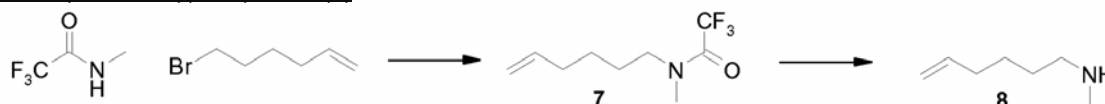
Etapa 4: Síntesis de 2'-[[4-isopropiltiazol-2-il](oxo)metil]amino]-4'-metoxi-3'-metilacetofenona (5)



Una disolución del compuesto 4 (18,6 g, 104 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió bajo nitrógeno a una suspensión de cloruro de 4-isopropiltiazol-2-carbonilo en dioxano (250 mL). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se repartió entre una disolución acuosa de NaHCO₃ y AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró en diisopropiléter, se separó mediante filtración y se lavó con diisopropiléter para dar 30,8 g (90%) del producto del título

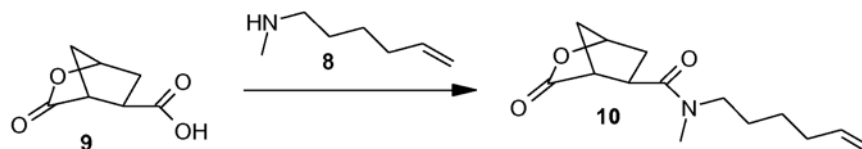
Etapa 5: Síntesis de 4-hidroxi-2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolina (6)

Terc.-butóxido de potasio (21,8 g, 195 mmol) se añadió a una suspensión del compuesto **5** (30,8 g, 92,7 mmol) en *terc.*-butanol. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 mL). El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con Et₂O para dar un polvo (fracción A). Las aguas madre se concentraron en vacío, se trituraron en éter, se filtraron y se lavaron con éter para dar un polvo (fracción 2). Las fracciones 1 y 2 se mezclaron y se vertieron en agua (250 mL). El pH de la disolución resultante se ajustó a 6-7 (control con papel de pH) con HCl 1 N. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó. A continuación, el sólido se trituró en diisopropiléter, se separó mediante filtración y se secó para dar 26 g (88%) del compuesto **6** en forma de un sólido de color parduzco: $m/z = 315$ (M+H)⁺.

Síntesis de (hex-5-enil)(metil)amina (8)

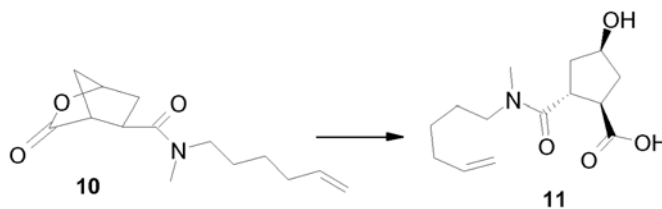
(a) Se añadió hidruro sódico (1,05 eq) lentamente a 0°C a una disolución de *N*-metil- trifluoro-acetamida (25 g) en DMF (140 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añadió gota a gota una disolución de bromohexeno (32,1 g) en DMF (25 mL) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con éter (4 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar 35 g del producto objetivo **7** en forma de un aceite amarillento que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

(b) Una disolución de KOH (187,7 g) en agua (130 mL) se añadió gota a gota a una disolución de **7** (35 g) en metanol (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con éter (4 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el éter se destiló a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó mediante destilación en vacío (presión de 13 mm de Hg, 50°C) para dar 7,4 g (34%) del producto del título **8** en forma de un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, *J* = 17,2 Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (s ancho, 1H).

Preparación de ácido 17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo [13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carboxílico (16)Etapa A

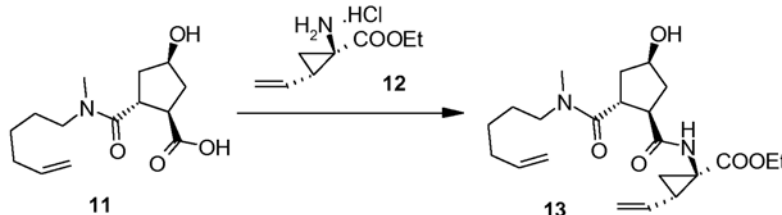
Ácido 3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-5-carboxílico **9** (500 mg, 3,2 mmol) en 4 mL de DMF se añadió a 0°C a HATU (1,34 g, 3,52 mmol) y *N*-metilhex-5-enilamina (435 mg, 3,84 mmol) en DMF (3 mL), seguido de DIPEA. Después de agitar durante 40 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc (70 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con NaCl saturado (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (EtOAc/éster de petróleo, 2:1) proporcionó 550 mg (68%) del producto objetivo **10** en forma de un aceite incoloro: $m/z = 252$ (M+H)⁺.

Etapa B



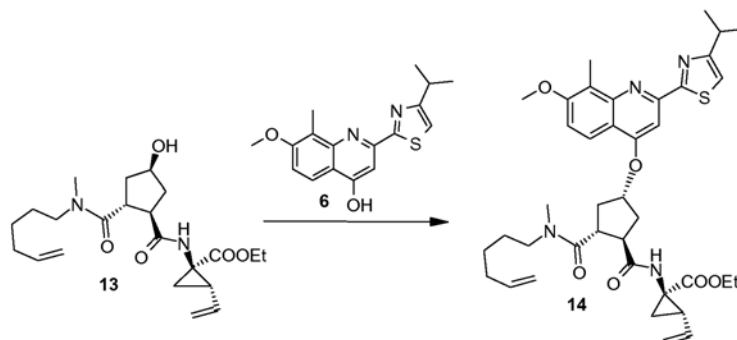
Una disolución de LiOH (105 mg en 4 mL de agua) se añadió a 0°C en la amida de lactona **10**. Después de 1 h, se completó la conversión (HPLC). La mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄), se evaporó, co-evaporó con tolueno varias veces, y se secó en alto vacío durante una noche para dar 520 mg (88%) del producto objetivo **11**: $m/z = 270$ (M+H)⁺.

Etapa C



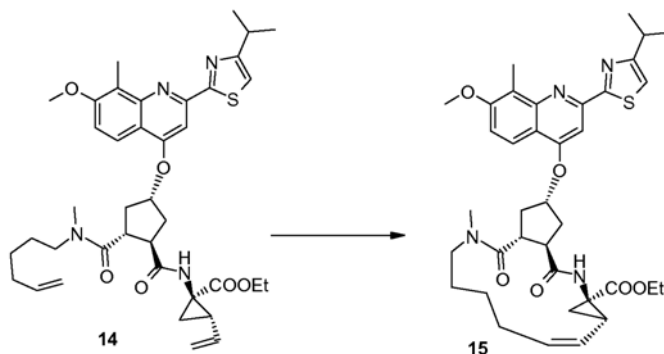
El hidrocloreto del éster etílico del ácido 1-(amino)-2-(vinil)ciclopropanocarboxílico **12** (4,92 g, 31,7 mmol) y HATU (12,6 g, 33,2 mmol) se añadieron a **11** (8,14 g, 30,2 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo argón, y después se añadieron sucesivamente DMF (100 mL) y DIPEA (12,5 mL, 11,5 mmol). Después de 30 min a 0°C, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (20 mL) y NaCl saturado (2 x 20 mL), y se secó (Na₂SO₄). La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (AcOEt/CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1: 1: 1) proporcionó 7,41 g (60%) del producto objetivo **13** en forma de un aceite incoloro: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

Etapa D



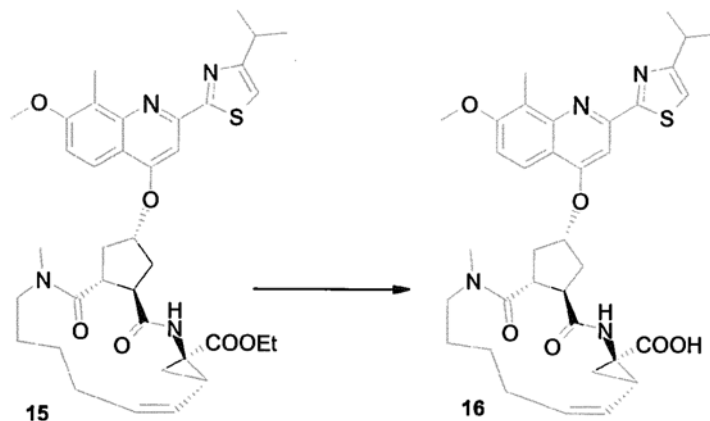
DIAD (1,02 mL, 5,17 mmol) se añadió a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de **13** (1,5 g, 3,69 mmol), quinolina **6** (1,39 g, 4,43 mmol) y trifetilfosfina (1,26 g, 4,80 mmol) en THF seco (40 mL). Después de 4,5 h, a -15°C, la mezcla de reacción se repartió entre agua enfriada con hielo y AcOEt, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea (gradiente de petróleo AcOEt/CH₂Cl₂, 1:9 a 2:8) para dar 1,45 g (56%) del producto objetivo **14**: $m/z = 703$ (M+H)⁺.

Etapa E



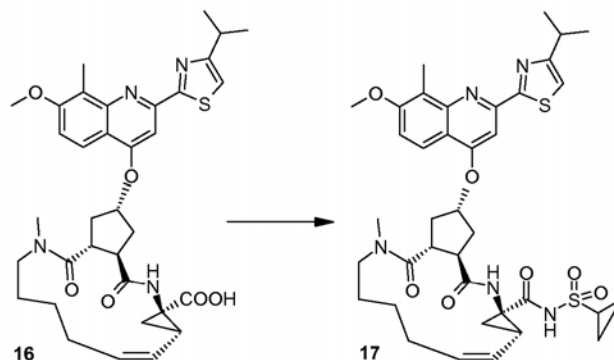
Una disolución de **14** (1,07 g, 1,524 mmol) y catalizador de 1ª generación Hoveyda-Grubbs (33 mg, 0,03 eq) en 1, 2-dicloroetano seco y desgasificado (900 mL) se calentó a 75°C bajo nitrógeno durante 12 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25% en CH₂Cl₂). Se obtuvieron 620 mg (60%) del macrociclo puro **15**, $m/z = 674$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

Etapa F



Una disolución de hidróxido de litio (1,65 g, 38,53 mmol) en agua (15 mL) se añadió a una disolución agitada de éster **15** (620 mg, 0,920 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (20 mL). Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NH₄Cl sat., se concentró bajo presión reducida, se acidificó a pH 3 con HCl 1N y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 560 mg (88%) del carboxílico ácido **16**. $m/z = 647$ (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Ejemplo de Referencia 2: Preparación de N-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0^{4,6}]octadec-7-eno-4-carbonil(ciclopropil)sulfonamida (**17**)



Una disolución del compuesto **16** (560 mg, 0,867 mmol), preparada según el Ejemplo 4, y carbonildiimidazol (308 mg, 1,90 mmol) en THF seco (10 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron ciclopropilsulfonamida (400 mg, 3,301 mmol) y DBU (286 mg, 1,881 mmol). Esta disolución se calentó a 50°C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de resolución instantánea (gradiente de EtOAc (0 a 25%) en CH₂Cl₂) proporcionó 314 mg de un sólido blancuzco que se lavó adicionalmente con agua, luego con isopropiléter, y se secó en la estufa de vacío para proporcionar 282 mg (40%) del producto del título puro **17**, que es el compuesto de fórmula (I), en forma de un polvo blanco: *m/z* = 750 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 10,82 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3: Preparación del polimorfo I

2 g de una mezcla del polimorfo I y II se sometió a reflujo en una pequeña cantidad de 1-butanol. A la suspensión en ebullición se añadieron pequeñas porciones de 1-butanol hasta que se obtuvo una disolución transparente. En este punto, la cantidad de 1-butanol añadido era 17,85 L/mol. La disolución se agitó adicionalmente y se enfrió espontáneamente a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El material sólido se recuperó mediante filtración y se lavó con 2 veces 5 mL de 1-butanol. El análisis XPRD demostró que el material obtenido era polimorfo I cristalino.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de fórmula (I) en forma amorfa

Se disolvió 1 g de una mezcla del polimorfo I y II en diclorometano (120 mL). La disolución transparente resultante se filtró sobre un filtro de P4 (con un tamaño de poro entre 10-16 µm) y se evaporó hasta sequedad (rotavapor; 40°C; 750-50 mbar) y esto proporcionó el compuesto (I) amorfo, confirmado por análisis de XPRD (véase la Figura 21).

Ejemplo 5: Preparación del polimorfo II

3.1 Sembrando con polimorfo II

A 1 g de material amorfo del compuesto (I) (según se ha obtenido a partir del Ejemplo 2), se añadieron 25 mL de 2-PrOH y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Después de esto, se añadió una pequeña cantidad de material de siembra de polimorfo II y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. En el espacio de 15 minutos, empezó a formarse un material blanco en la suspensión que se agitó adicionalmente durante el fin de semana. El precipitado blanco se separó mediante filtración, se lavó con 10 mL de 2-PrOH y se secó durante la noche a 60°C/vacío.

La recuperación de masa fue de 92% en peso y el análisis XPRD demostró que el material obtenido era polimorfo II cristalino, potencialmente con pequeñas trazas de polimorfo I de acuerdo con análisis IR.

3.2 Sembrando con polimorfo I

0,2 g de una mezcla del polimorfo I y II en diclorometano se disolvieron en diclorometano (10 mL). La disolución transparente resultante se evaporó a sequedad (rotavapor) y el residuo se raspó de la pared del matraz. A este material amorfo se añadieron 5 mL de 2-PrOH (25 mL/g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Después de esto, se añadió el material de siembra de polimorfo I (tal como se obtiene

a partir de cualquiera de los Ejemplos 3, 10 u 11) y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. Un precipitado blanco empezó a formarse en la suspensión, que se agitó adicionalmente durante una noche. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de 2-PrOH y se secó durante una noche a 60°C/vacío.

Se recuperó un sólido blanco y el análisis XPRD demostró que el material obtenido era polimorfo II cristalino con trazas claras de polimorfo I.

3.3 Utilizando un proceso a escala de múltiples gramos (escala 20 g)

1ª cosecha:

Se disolvieron aproximadamente 20 g de una mezcla de polimorfo I y II en diclorometano (100 mL) y se filtraron sobre un filtro P4 (con un tamaño de poro entre 10-16 µm). La disolución transparente resultante se evaporó a sequedad (rotavapor; 40°C; 750 a 50 mbar). Al residuo se añadieron 250 mL de 2-PrOH (12,5 mL/g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Después de esto, se añadió material de siembra del polimorfo II (como se ha obtenido a partir del Ejemplo 12) y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. Empezó a formarse un precipitado blanco en la suspensión, que se agitó adicionalmente durante una noche. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con 10 ml de 2-PrOH y se secó durante una noche a 60°C/vacío.

Se recuperaron 7,8 g de un sólido blanco y el análisis de XPRD demostró que el material obtenido era polimorfo II cristalino.

2ª cosecha:

Se recogieron las aguas madre, junto con el material que permanecía en la pared del reactor y el disolvente se evaporó. A mitad de camino de la evaporación, se tomó una muestra de la suspensión, se filtró, secó y se analizó y parecía ser principalmente material amorfo con polimorfo I y II presentes junto con algo de material o materiales cristalinos no identificados. El resto de la suspensión se evaporó a sequedad (masa = 11 g).

Esto se disolvió en diclorometano y se filtró sobre un filtro P4. La disolución transparente resultante se evaporó a sequedad (rotavapor; 40°C; 750 a 50 mbar). A este material amorfo se añadieron 275 mL de 2-PrOH (25 mL/g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Después de esto, se añadió material de siembra de polimorfo II (como se ha obtenido a partir del Ejemplo 10) y la suspensión se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. En el espacio de 15 minutos, empezó a formarse un precipitado blanco en la suspensión que se agitó adicionalmente durante una noche. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con dos veces 10 mL de 2-PrOH y se secó durante una noche a 60°C/vacío. Se recogieron las aguas madre junto con los materiales que permanecían en la pared del reactor y el disolvente se evaporó a sequedad (masa = 6,51 g).

Se recuperaron 4,6 g de un sólido blanco y el análisis de XPRD demostró que el material obtenido era polimorfo II cristalino.

Ejemplo 6: Preparación de polimorfo III

Se prepararon dos disoluciones saturadas de polimorfo II en acetonitrilo y en agua a 50°C. Estas disoluciones se filtraron después de 1,5 horas a 50°C. 225 µL de cada uno de los filtrados se dispensaron en el mismo pocillo y la mezcla se dejó cristalizar a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a temperatura ambiente hasta sequedad. Se obtuvo la Forma III.

Ejemplo 7: Preparación de polimorfo IV

40 mg de polimorfo I y 4 mL de 1-metoxi-2-propanol se calentaron a reflujo al tiempo que se agitaba. 10 mL de agua se añadieron a la disolución y la disolución se dejó cristalizar a temperatura ambiente durante una noche al tiempo que se agitaba. El precipitado se filtró utilizando un filtro Millipore y el producto se secó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se obtuvo la Forma IV.

Ejemplo 8: Preparación de polimorfo V

Se prepararon a 50°C dos disoluciones saturadas de polimorfo II en 2-butanona y en agua. Estas disoluciones se filtraron después de 1,5 horas a 50°C. 225 µL de cada uno de los filtrados se dispensaron en el mismo pocillo y la mezcla se dejó cristalizar a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a temperatura ambiente hasta sequedad. Se obtuvo la Forma V.

Ejemplo 9: Preparación de polimorfo VI

Se preparó una suspensión pesando 15 mg de polimorfo II y 1,5 mg de polimorfo I en un vial de HPLC. Se añadieron 100 μ L de agua y el vial cerrado se almacenó durante 4 días a 30°C y durante 7 días a 40°C. El producto se secó en un filtro de papel a temperatura ambiente. Se obtuvo la Forma VI.

Ejemplo 10: Transformación de una mezcla de polimorfos II y I en el polimorfo I utilizando un proceso en suspensión

1 g de una mezcla de polimorfo I y II se sometió a reflujo en experimentos paralelos en una cantidad fija de disolvente (11 L/mol de cada uno de MeOH, EtOH, EtOH/H₂O, 2-PrOH y 1-butanol). Las suspensiones se sometieron a reflujo durante aproximadamente 2 h y se dejó que se enfriaran espontáneamente a temperatura ambiente y se agitó a lo largo del fin de semana. Para una reacción paralela separada en 2-propanol se realizó una filtración en caliente. El material sólido se recuperó mediante filtración y se lavó con 2 veces 5 ml del disolvente correspondiente.

En la Tabla 4 se muestra para cada uno de los experimentos, el disolvente utilizado, el rendimiento de recuperación, la pureza de los polimorfos obtenidos o mezcla de los mismos, y el tipo de polimorfismo.

Tabla 4

Experimento n°	Disolvente	Recuperación (% en peso)	Polimorfo
8a	MeOH	89	I
8b	EtOH	94	I
8c	EtOH/H ₂ O (relación en volumen 95/5)	91	I
8d	2-PrOH	91	I + II ⁽¹⁾
8e	2-PrOH ⁽²⁾	80	I + II ⁽¹⁾
8f	1-BuOH	90	I

⁽¹⁾ Se observó un enriquecimiento claro en polimorfo II

⁽²⁾ Aislamiento de material a través de filtración en caliente

Ejemplo 11: Transformación del polimorfo II en polimorfo I utilizando un proceso en suspensión vigilado mediante Tecnología Analítica de Procesos (PAT – siglas en inglés)

Un reactor MultiMax de 250 mL se cargó con 3,7 g del polimorfo II y se añadieron 100 mL de 2-propanol (20,3 L/mol). El reactor se instaló en el MultiMax y sondas Raman, NIR y FTIR se insertaron en la suspensión que se agitó a temperatura ambiente. El reactor se protegió de la luz del día y se iniciaron las mediciones. Después de aproximadamente 30 minutos, la reacción se calentó a 80°C a una velocidad de aproximadamente 2° / min. Después de aproximadamente 1 hora a 80°C, se observó una disolución transparente y, por lo tanto, se añadió una cantidad extra de 1,85 g de polimorfo II al reactor, llevando la cantidad total de polimorfo II a 5,55 g. En este punto, se utilizaron 18 mL de disolvente/g de polimorfo II (comparado con 15 mL/g en los experimentos en suspensión acuosa anteriores).

La suspensión acuosa se agitó a 80°C durante una noche. Después de aproximadamente 20 horas, se añadieron 1,11 g del polimorfo II, el 20% de la cantidad original, a la suspensión caliente, que se agitó durante aproximadamente otras 2 h. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.

Se recogieron espectros Raman cada 2 minutos con un espectrómetro Raman RXN1/785 de Kaiser Optical Systems en combinación con una sonda de inmersión. El Análisis de Componentes Principales (PCA – siglas en inglés) (sin datos de tratamiento previo, intervalo de 1200 a 1400 cm^{-1}) se utilizó para analizar la variación en el tiempo. Los 2 primeros componentes principales mostraron similitud con los espectros de polimorfo I y II. Véase la Tabla 5 que figura a continuación.

Tabla 5

Polimorfo I	PCA del primer componente principal (en cm^{-1})	Polimorfo II	PCA del segundo componente principal (en cm^{-1})
1370	1370	1378	1378
1330	1330	1335	1335

1260	1260	1265	1265
------	------	------	------

Un gráfico de tiempo de las unidades de absorbancia demostró la transformación de polimorfo II en polimorfo I. Durante las primeras 4 horas estaba teniendo lugar la disolución de polimorfo II. 1 hora más tarde, se estaba formando polimorfo I y la transformación finalizó después de otras 5 horas. La adición de una cantidad adicional de polimorfo II (a las 20 horas) resultó en una rápida transformación de polimorfo II en I.

Se recogieron espectros infrarrojos cercanos (NIR – siglas en inglés) cada 2 minutos con un espectrómetro Bruker-Matrix-F NIR (32 escaneos, resolución de 4 cm^{-1} , $10000\text{--}5000\text{ cm}^{-1}$) y una sonda de reflexión (Solvias Reflector). Espectros de una suspensión de polimorfo I y II fueron calibrados por el valor 1 y 2, respectivamente (PLS, 6800 a 5600 cm^{-1} , normalización del vector y rango = 1). Este modelo fue utilizado para vigilar los cambios de tendencia en el polimorfismo en el tiempo. Durante las primeras 4 horas estaba teniendo lugar la disolución de polimorfo II. 1 hora más tarde se estaba formando polimorfo I y la transformación finalizó después de otras 5 horas.

Análisis XPRD del producto aislado demostró que el material obtenido era polimorfo I cristalino. Se observó con RAMAN e IR cercano que la conversión de Pol II en Pol I se inició después de aproximadamente 5 horas y duró aproximadamente 3 horas. La adición de Pol II extra después de la conversión completa en Pol I dio lugar a un comienzo inmediato de la conversión de Pol II en Pol I.

Este experimento se repitió en una mezcla de 2-propanol/diclorometano (97/3) (v/v), pero esto dio resultados idénticos relativos al período de inducción, tiempo de conversión y el polimorfismo del producto final.

Ejemplo 12: Preparación de Polimorfo II a través de cristalización con o sin siembra

a) 20 mL de disolución del compuesto de fórmula (I) en diclorometano (10 L/mol) se introdujo en un matraz de 100 mL. La disolución se agitó a la temperatura ambiente y se añadieron 20 mL de isopropanol. Esta disolución se evaporó parcialmente (utilizando un rotavapor) bajo un vacío moderado (750 mbar) a temperatura ambiente hasta que se separó la mayoría del diclorometano, dando como resultado una disolución transparente.

b) A 2 mL de la disolución obtenida en a), se añadió a temperatura ambiente una pequeña cantidad de material de siembra de Polimorfo I (tal como se obtiene a partir de cualquiera de los ejemplos 3, 10 u 11). Inmediatamente, se formó un precipitado blanco voluminoso que se separó mediante filtración, se lavó con 2 mL de 2-propanol y se secó a 60°C bajo presión atmosférica (Fracción 9.1).

c) 2 mL de la disolución obtenida en a) se enfriaron a 0°C y se agitó durante 14 horas a esta temperatura. Se formó una cantidad de material pegajoso que se aisló mediante decantación, se lavó y se secó durante 72 h a 60°C a presión atmosférica. Se obtuvo un material sólido (Fracción 9.2).

d) La disolución del compuesto de fórmula (I) obtenido en a) se mantuvo durante 3 días a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó mediante filtración y el material sólido aislado consistía en partículas semiesféricas junto con un material acicular blanco fino. Ambas fracciones se recogieron por separado:

- Fracción 9.3: material acicular
- Fracción 9.4: sólido de forma semiesférica

Ambas muestras se secaron durante 14 h a 60°C a presión atmosférica.

El análisis XPRD (véanse las Figuras 27-30) demostró que los materiales obtenidos eran cristalinos.

Ejemplo 13: Determinación de la solubilidad de la Forma I y Forma II en diferentes disolventes

Un exceso de producto (Forma I o Forma II, en caso apropiado) se agitó con el disolvente relevante durante 24 horas a 20°C . Después de la filtración, la concentración del producto en la solución se determinó con espectrometría UV. Los resultados de solubilidad para la Forma I y Forma II se muestran en la siguiente tabla.

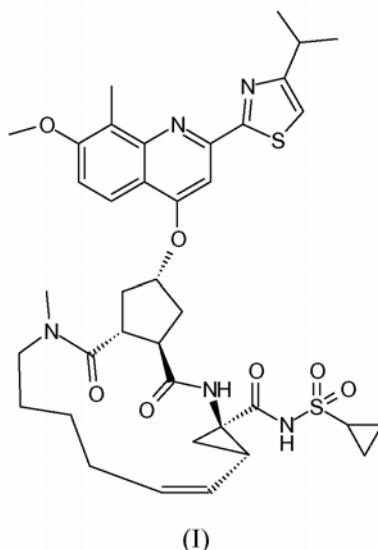
Tabla 6

Disolvente	Solubilidad de Forma I en g / 100 mL de disolución	Solubilidad de Forma II en g / 100 mL de disolución
agua (pH = 5,0)	< 0,001	n.d.
metanol	0,056	0,29
etanol	0,050	0,17
2-propanol	0,027	0,11
2-propanona	0,66	1,2
tolueno	0,086	0,43
4-metil-2-pentanona	0,28	0,81
2-butanona	0,87	2,5
1-metoxi-2-propanol	0,82	1,6
acetonitrilo	0,075	0,20
1-butanol	n.d.	0,31
diclorometano	85	n.d.
acetato de etilo	0,21	n.d.
<i>N,N</i> -dimetilacetamida *	> 20	n.d.
<i>N,N</i> -dimetilacetamida	16	n.d.
tetrahidrofurano	7,0	n.d.
ácido acético	1,7	n.d.
ácido acético/agua (10/90) (v/v) (pH = 2,2)	< 0,001	n.d.
metanol/diclorometano (50/50) (v/v)	8,3	n.d.
2-propanol/diclorometano (97/3) (v/v)	0,045	0,19
etanol/agua (95/5) (v/v)	0,078	0,27

(*) 125 mg de Forma I se disolvieron en 0,5 mL de *N,N*-dimetilacetamida
n.d. = no determinada

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en estado sólido, caracterizado por que está en forma cristalina.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma I).

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina tiene un modelo IR que comprende picos a $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $975 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (Forma I).

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $4,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma II).

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde la forma cristalina tiene un modelo IR que comprende picos a $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (Forma II).

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma III).

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde la forma cristalina tiene un modelo IR que comprende picos a $3120 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2870 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (Forma III).

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma IV).

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la forma cristalina tiene un modelo IR que comprende picos a $1369 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $846 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (Forma IV).

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma V).

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un modelo de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ dos theta (Forma VI).

12. Una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), en donde las formas cristalinas se seleccionan de la Forma I de acuerdo con las reivindicaciones 2-3, la Forma II de acuerdo con las reivindicaciones 4-5, la Forma III de acuerdo con las reivindicaciones 6-7, la Forma IV de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, la Forma V de acuerdo con la reivindicación 10 y la Forma VI de acuerdo con la reivindicación 11.

13. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la mezcla comprende la Forma II y la Forma I del compuesto de fórmula (I).

5 14. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la mezcla comprende la Forma III y la Forma II del compuesto de fórmula (I).

10 15. Una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I), en donde las formas cristalinas se seleccionan de la Forma I de acuerdo con las reivindicaciones 2-3, la Forma II de acuerdo con las reivindicaciones 4-5, la Forma III de acuerdo con las reivindicaciones 6-7, la Forma IV de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, la Forma V de acuerdo con la reivindicación 10 y la Forma VI de acuerdo con la reivindicación 11.

15 16. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la mezcla comprende la Forma II de acuerdo con las reivindicaciones 4-5 y la forma amorfa del compuesto de fórmula (I).

17. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 (Forma I), que comprende:

- 20 a) disolver el compuesto de fórmula (I) en 1-butanol o 2-propanol mientras se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente; y
b) permitir un enfriamiento espontáneo.

18. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3 (Forma I), que comprende:

- 25 - suspender la Forma II en un disolvente alcohólico seleccionado de 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, una mezcla de alcohol (tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a la temperatura de reflujo del disolvente alcohólico; o
- suspender una mezcla de Forma I y Forma II en un disolvente seleccionado de 2-propanol, metil-isopropilcetona (MIK), THF, acetonitrilo, etanol, acetona, 1-metoxipropán-2-ol (1-M-2-P), metil-etilcetona (MEK), diclorometano, 1-butanol, metanol, una mezcla de alcohol (tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol o 2-butanol) y diclorometano o agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C.
- 30

19. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 (Forma II), que comprende:

- 35 a) preparar una suspensión de la forma amorfa del compuesto de fórmula (I) en isopropanol;
b) agitar la suspensión a temperatura ambiente; y
c) sembrar la suspensión con semillas de cristal de la Forma II o la Forma I.

20. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 (Forma II), que comprende:

- 40 a) disolver el compuesto de fórmula (I) en 2-propanol; y
b) mantener la disolución de la etapa a) a temperatura ambiente durante al menos 1 día o en torno a 0°C durante al menos 4 horas.
- 45

21. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-7 (Forma III), que comprende:

- 50 a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en acetónitrilo, y una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en agua;
b) calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa a) a al menos 40°C;
c) mezclar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa b) en una relación en volumen 50/50.

22. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-9 (Forma IV), que comprende:

- 55 a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en 1-metoxi-2-propanol;
b) calentar la disolución saturada o casi saturada a la temperatura de reflujo de 1 metoxi-2-propanol;
c) mezclar la disolución saturada o casi saturada de la etapa b) con agua en una relación en volumen de 4/10.

23. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 10 (Forma V), que comprende:

- 60 a) preparar una disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en 2-butanona, y una

- disolución saturada o casi saturada del compuesto de fórmula (I) en agua;
- b) calentar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa a) hasta al menos 40°C;
- c) mezclar las dos disoluciones saturadas o casi saturadas de la etapa b) en una relación en volumen de 50/50.

5 24. Un procedimiento para preparar la forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 11 (Forma VI), que comprende:

- a) preparar una suspensión del compuesto de fórmula (I) en agua;
- b) calentar la suspensión de la etapa a) a al menos la temperatura ambiente durante al menos 4 días.

10 25. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la forma se selecciona de las Formas I, II, III, IV, V y VI.

27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16 para uso como un producto farmacéutico.

20 28. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16 para uso en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).

29. Un uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una mezcla según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del VHC.

25

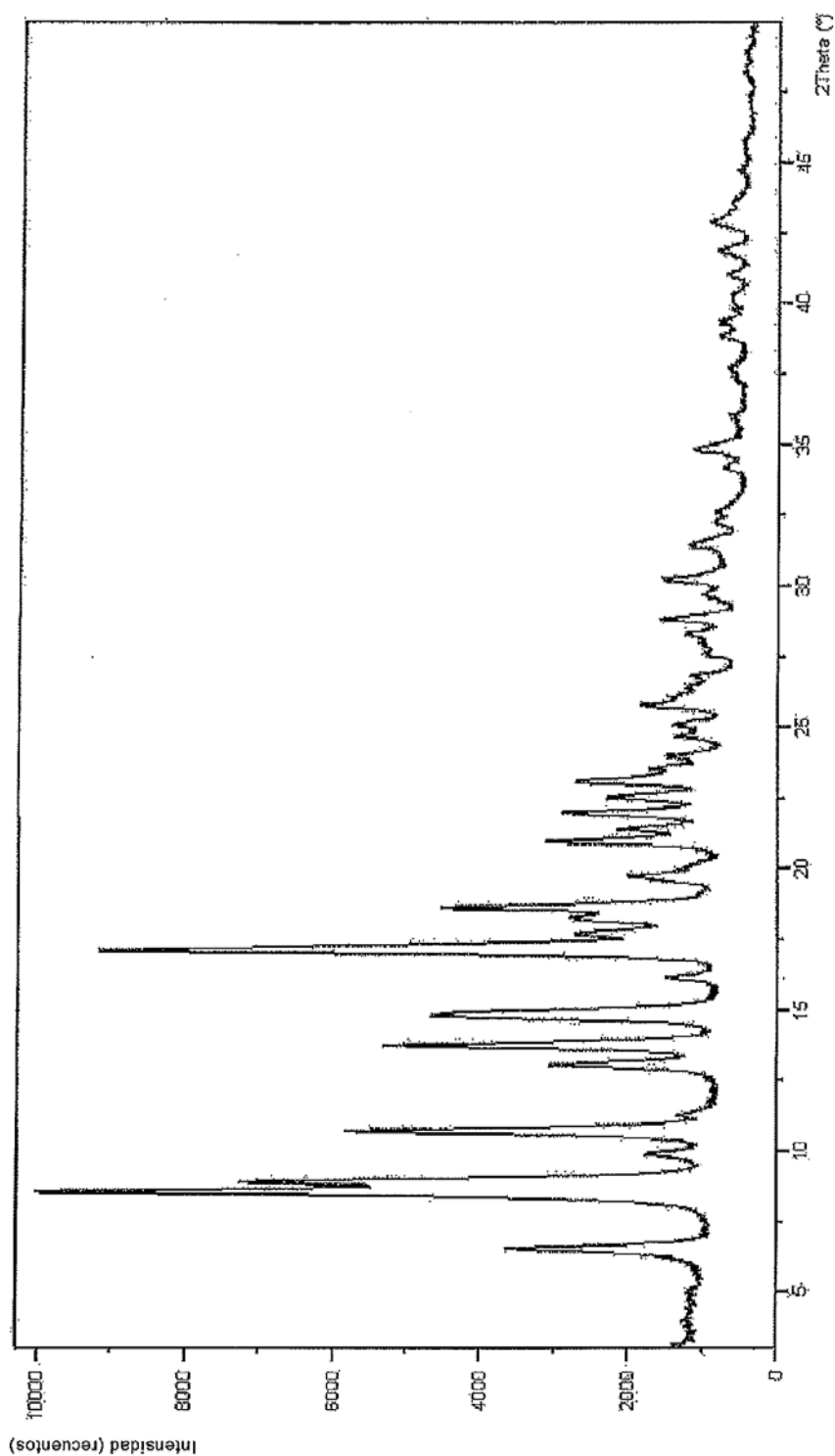


Figura 1

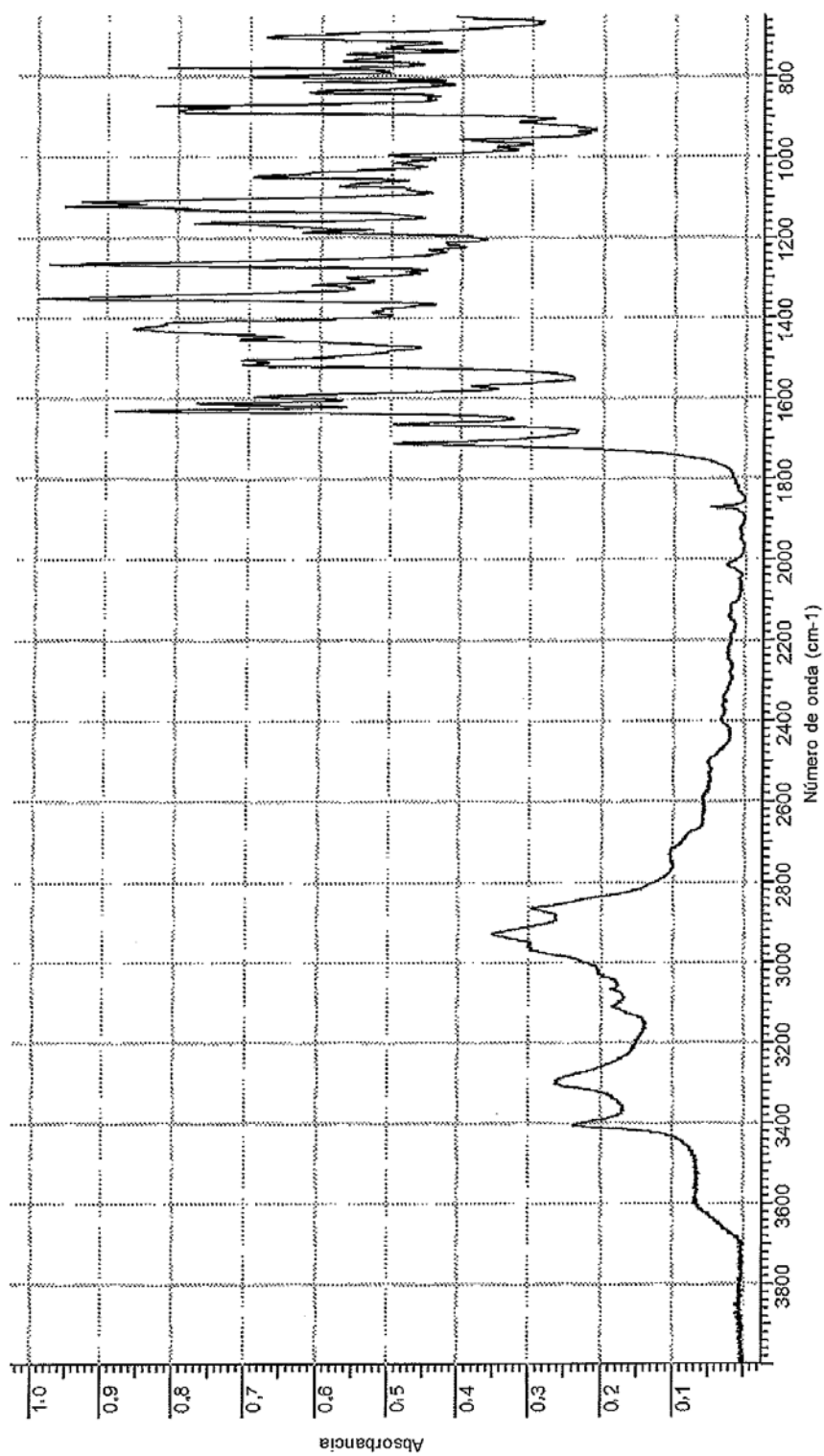


Figura 2

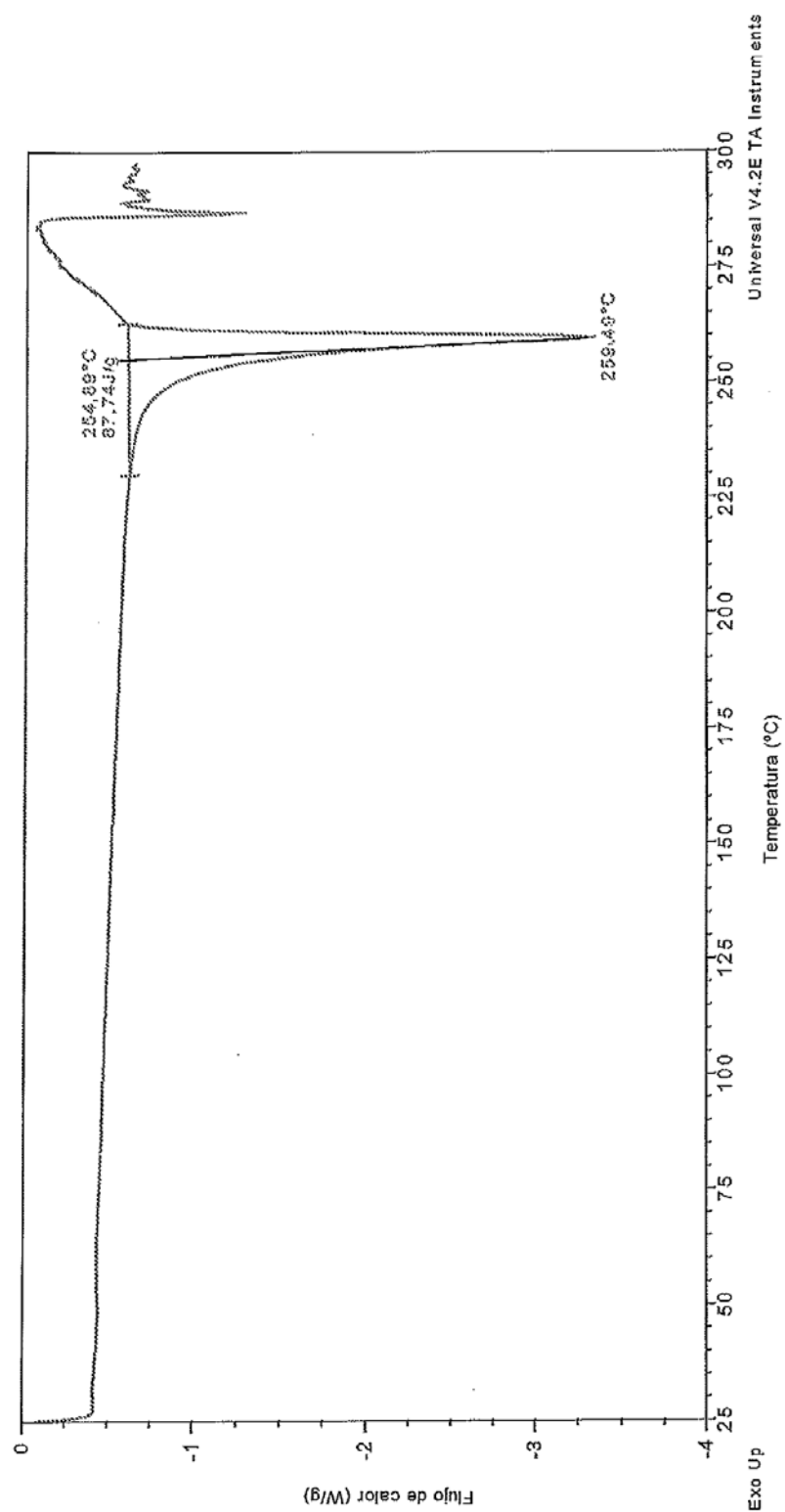


Figura 3

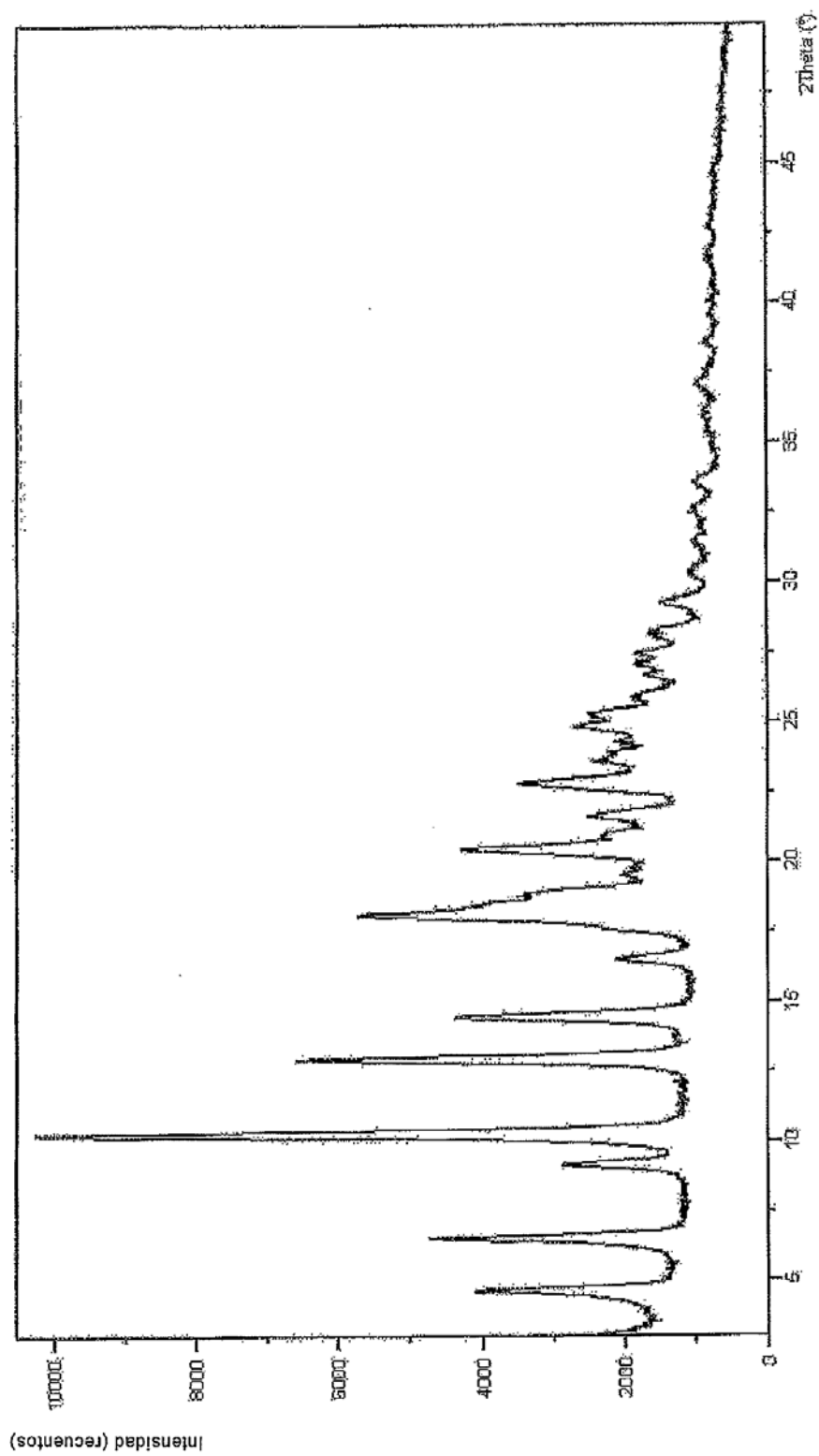


Figura 4

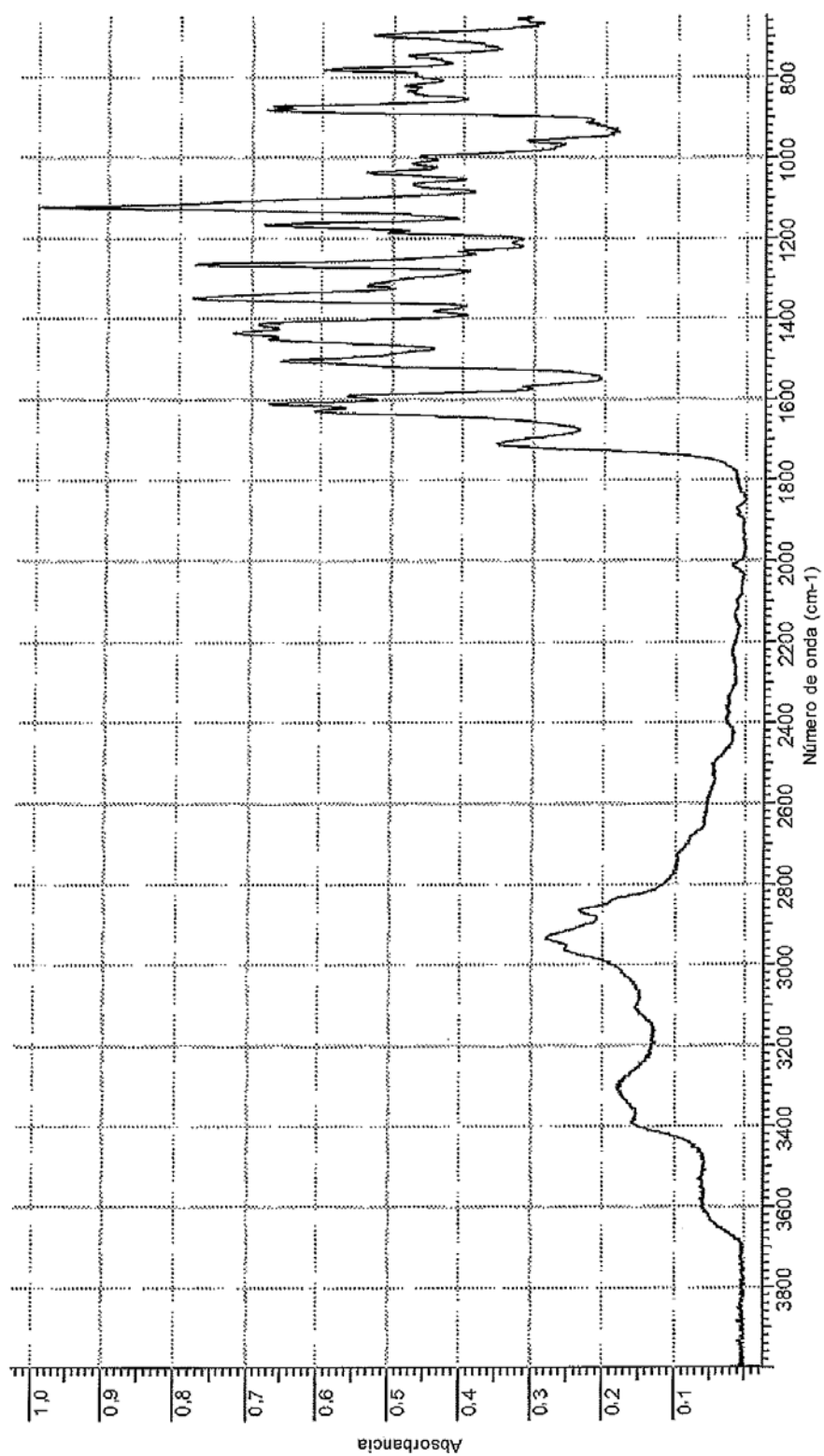


Figura 5

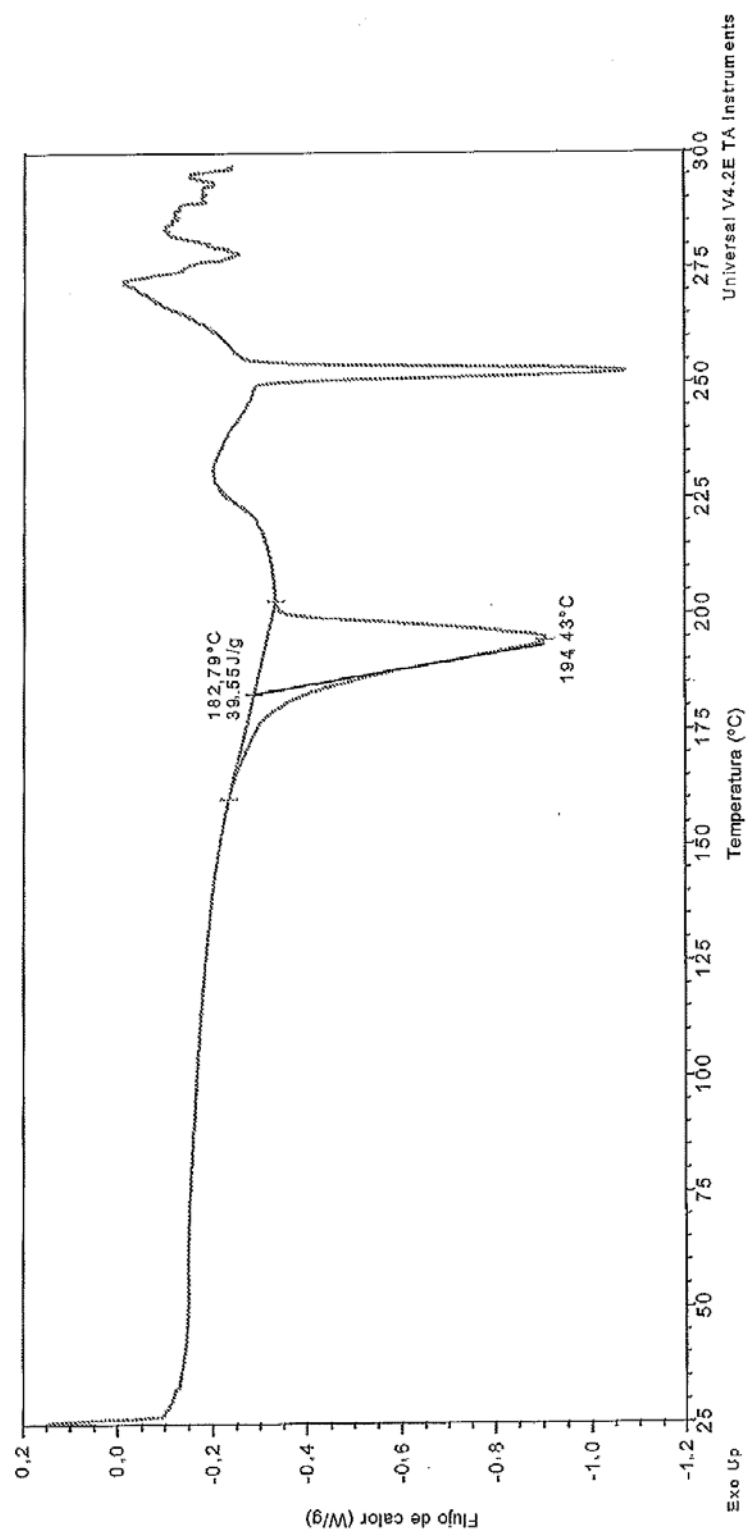


Figura 6

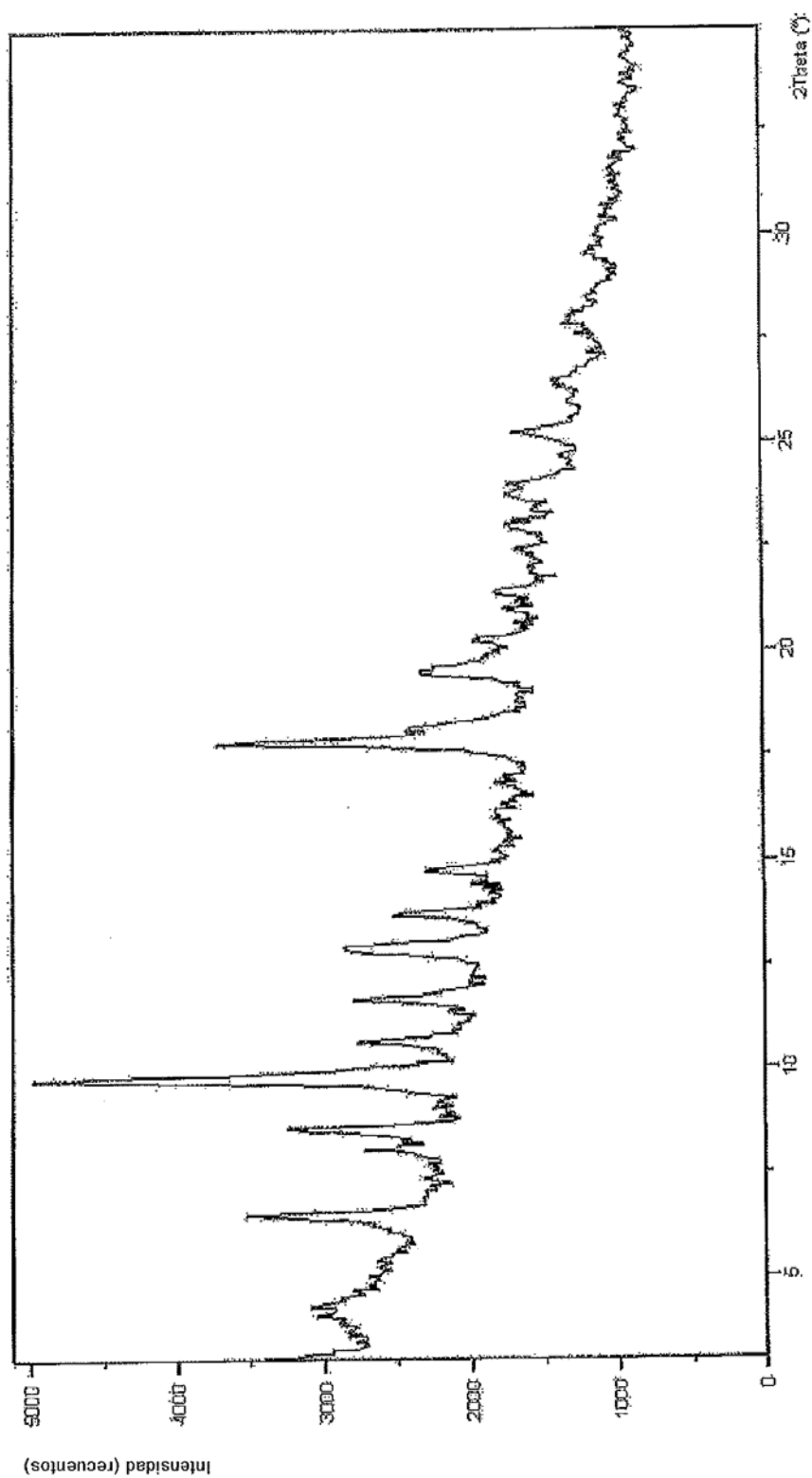


Figura 7

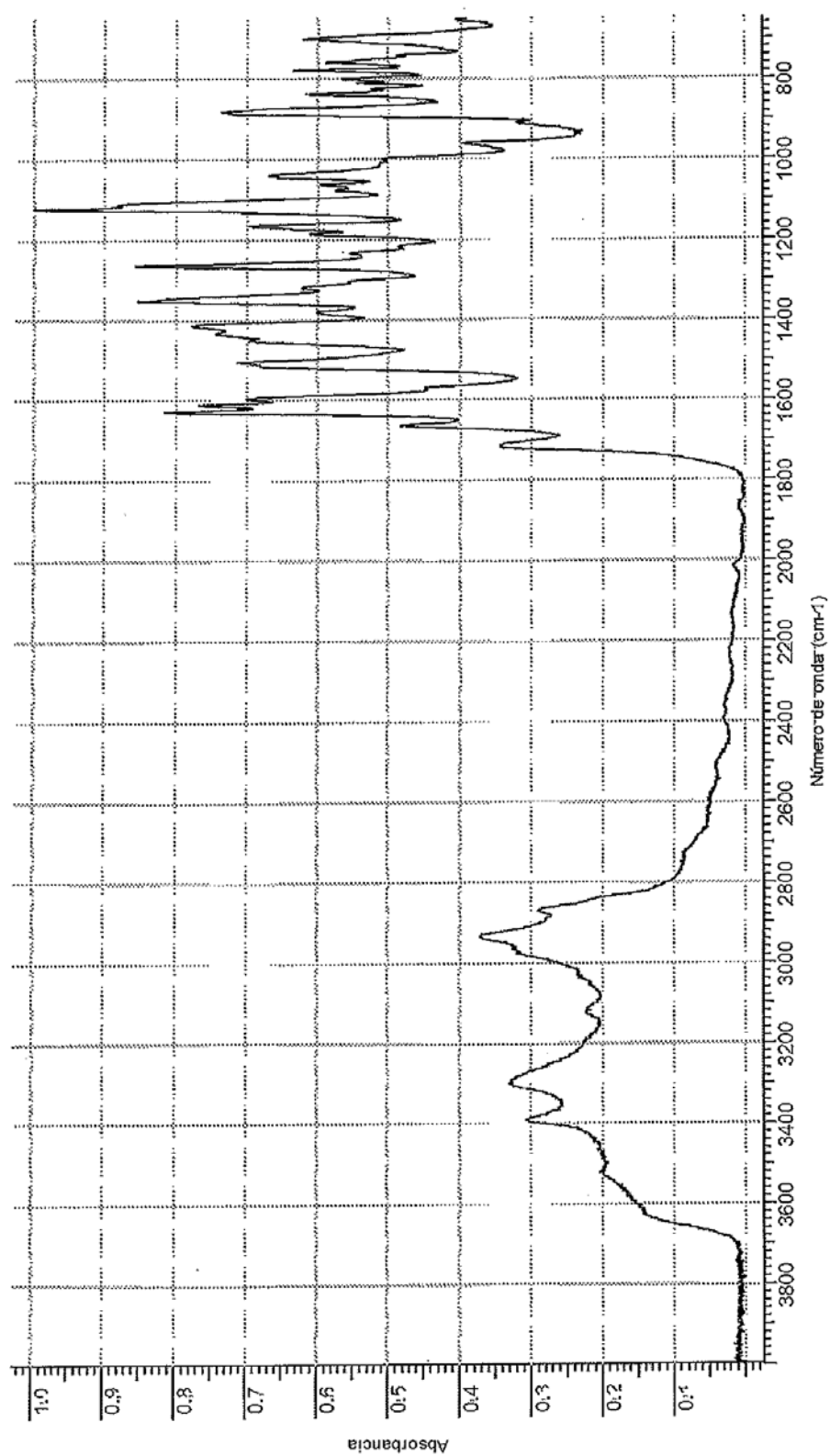


Figura 8

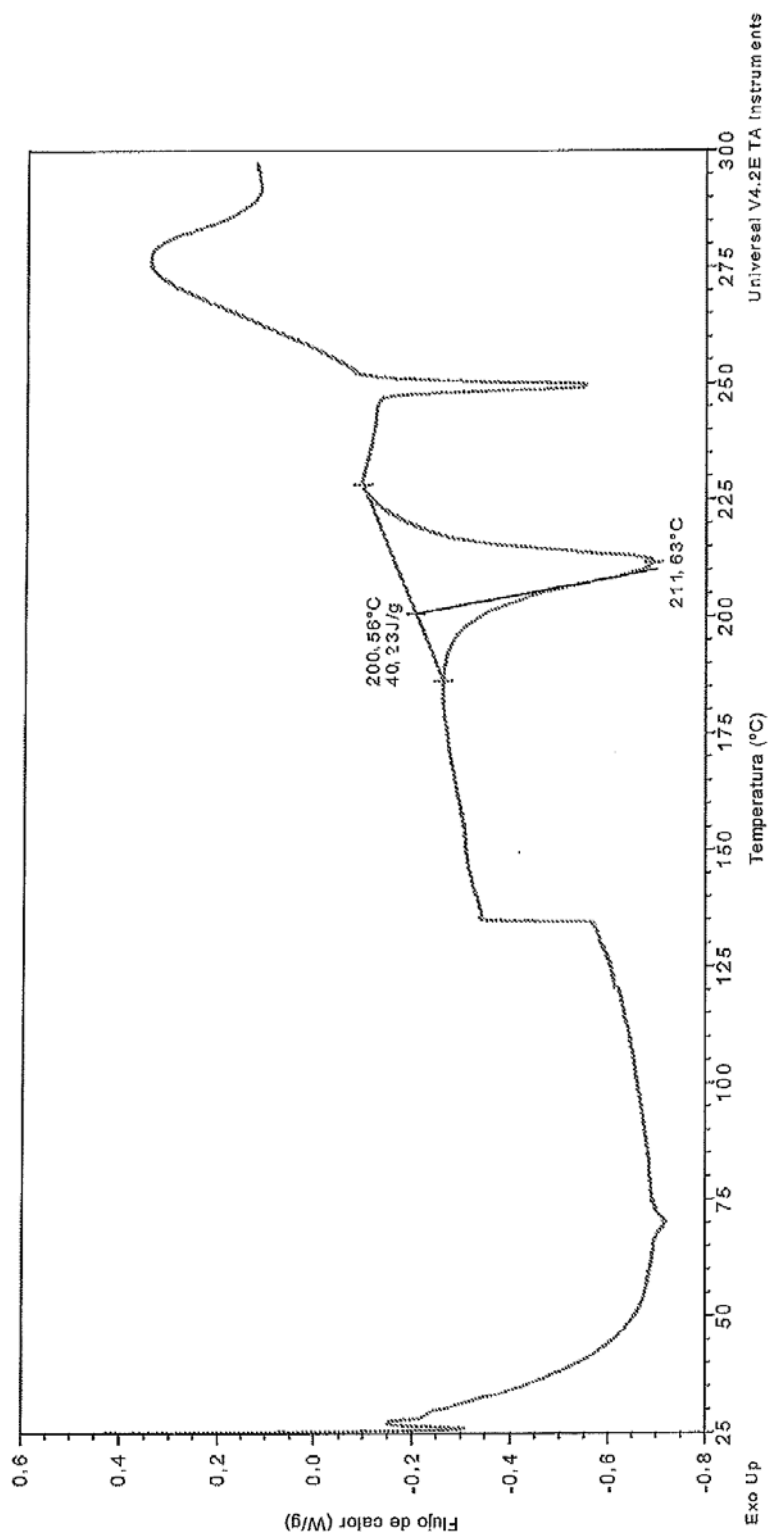


Figura 9

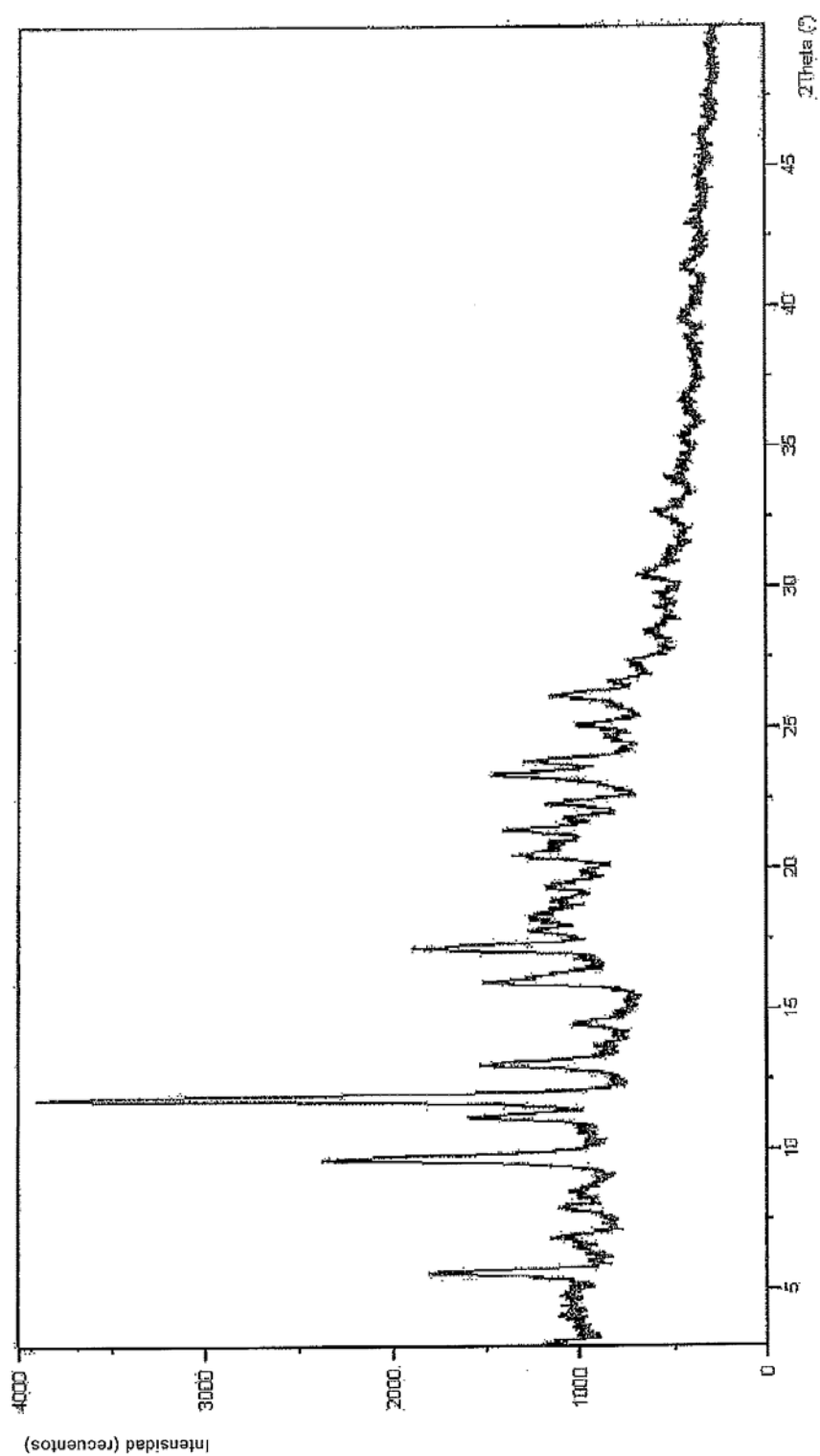


Figura 10

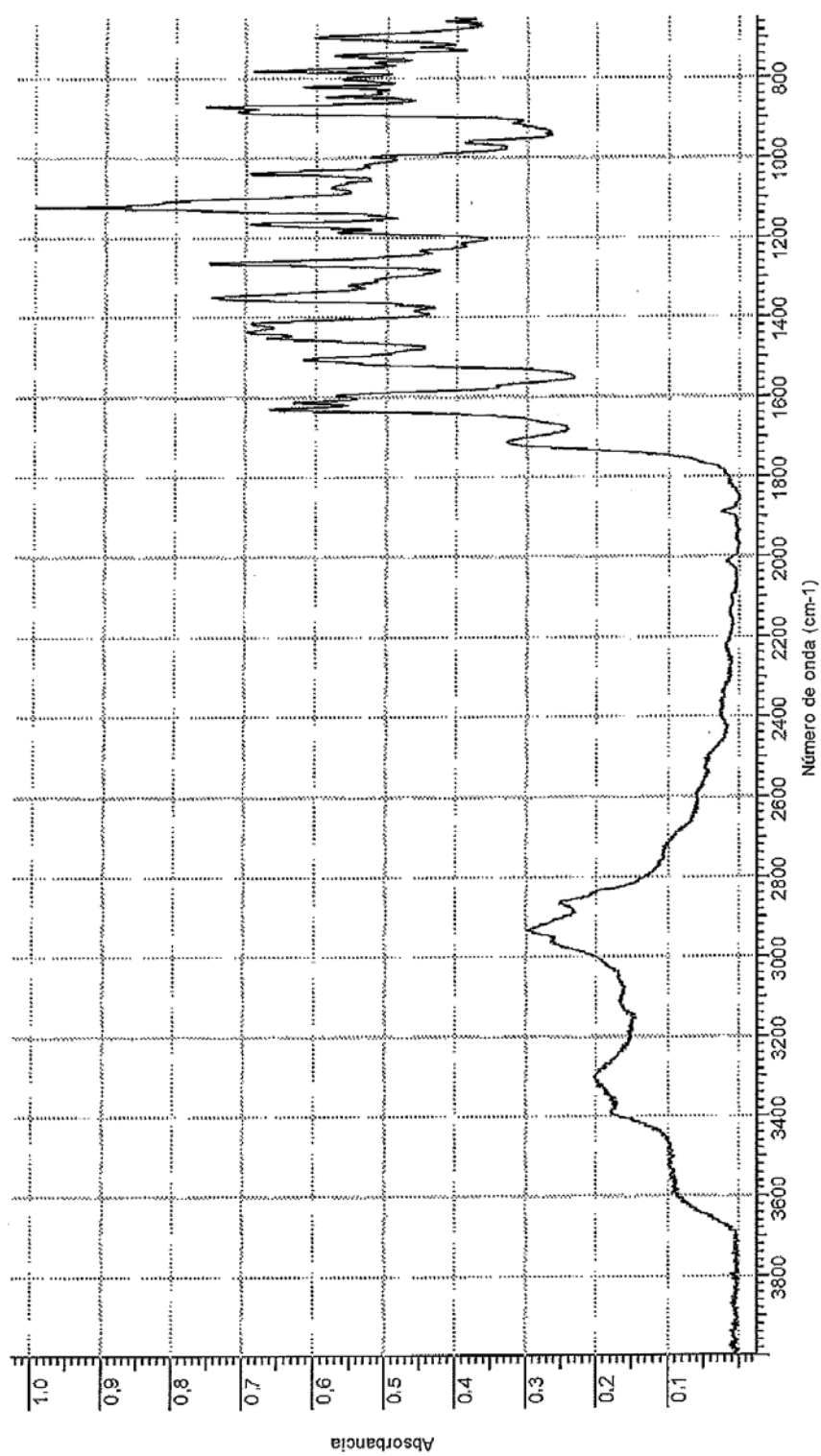


Figura 11

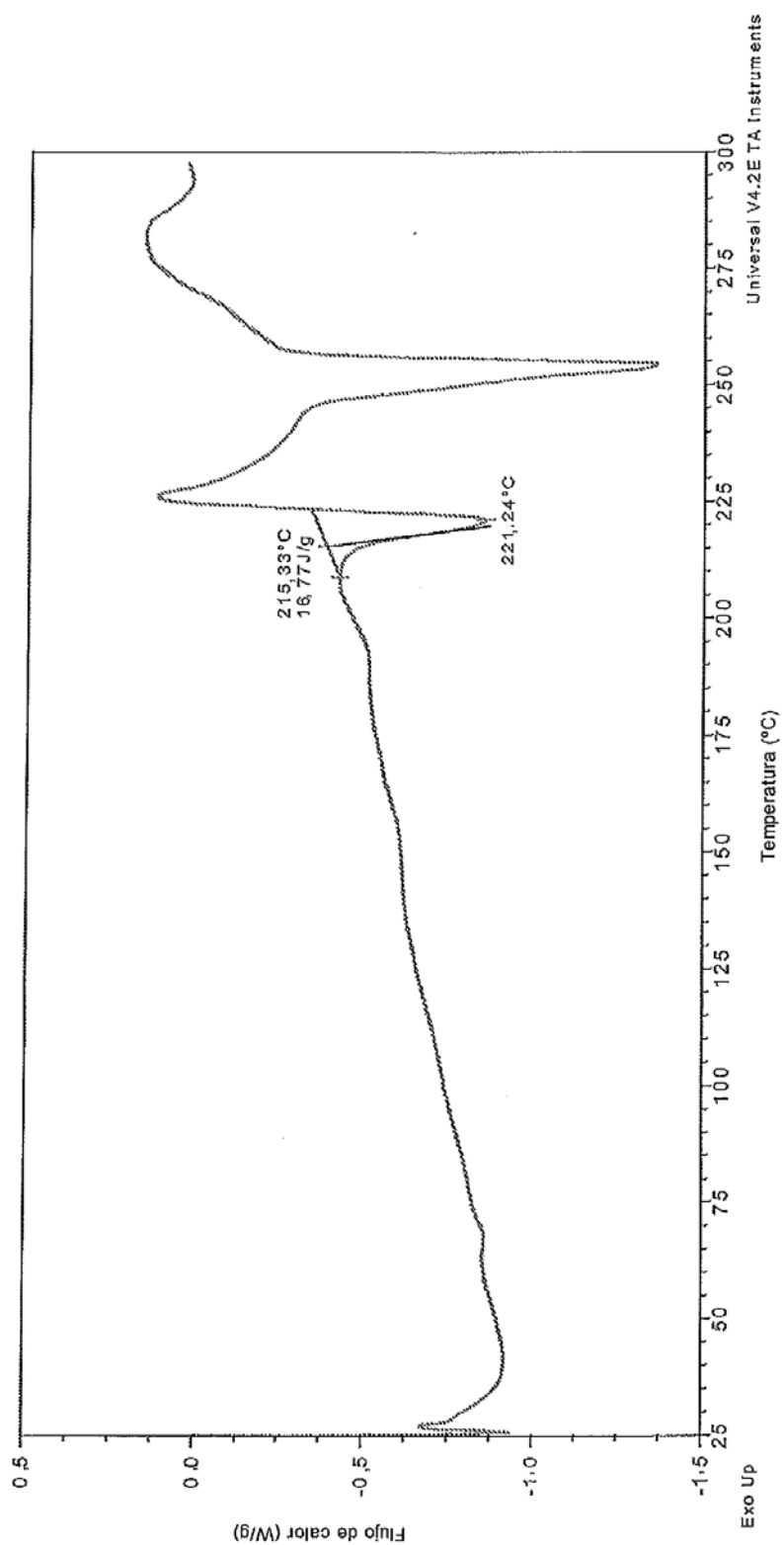


Figura 12

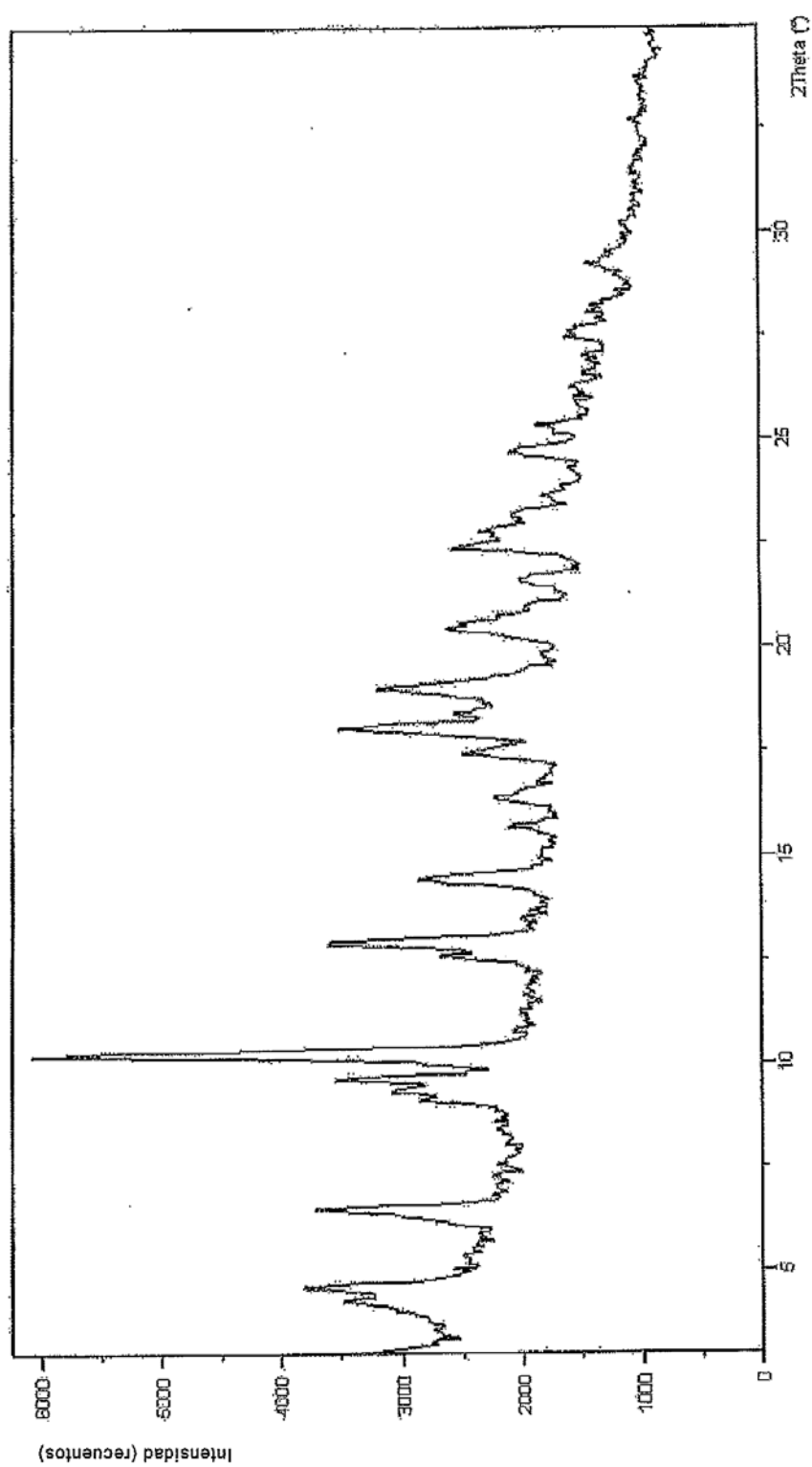


Figura 13

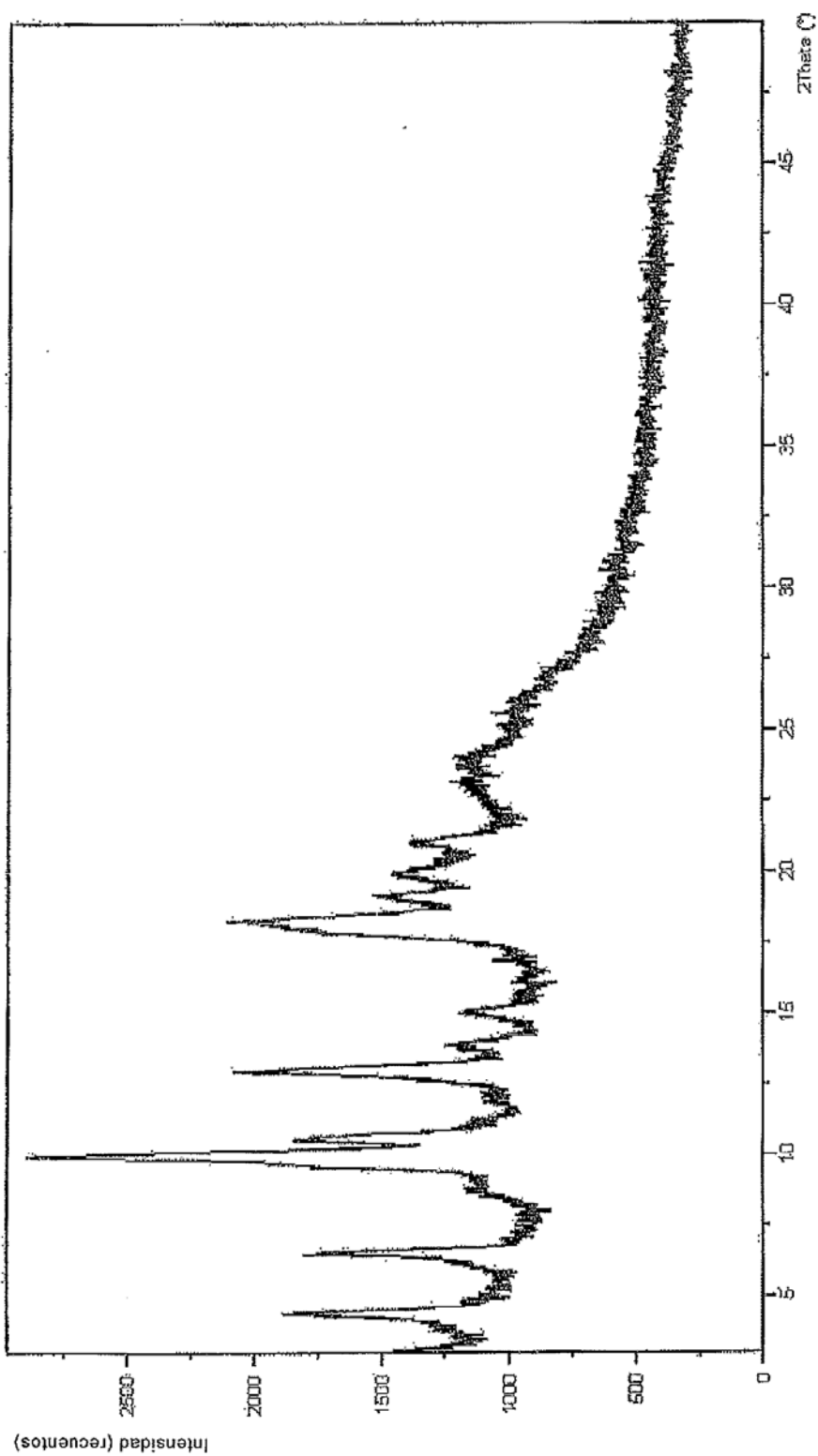


Figura 14

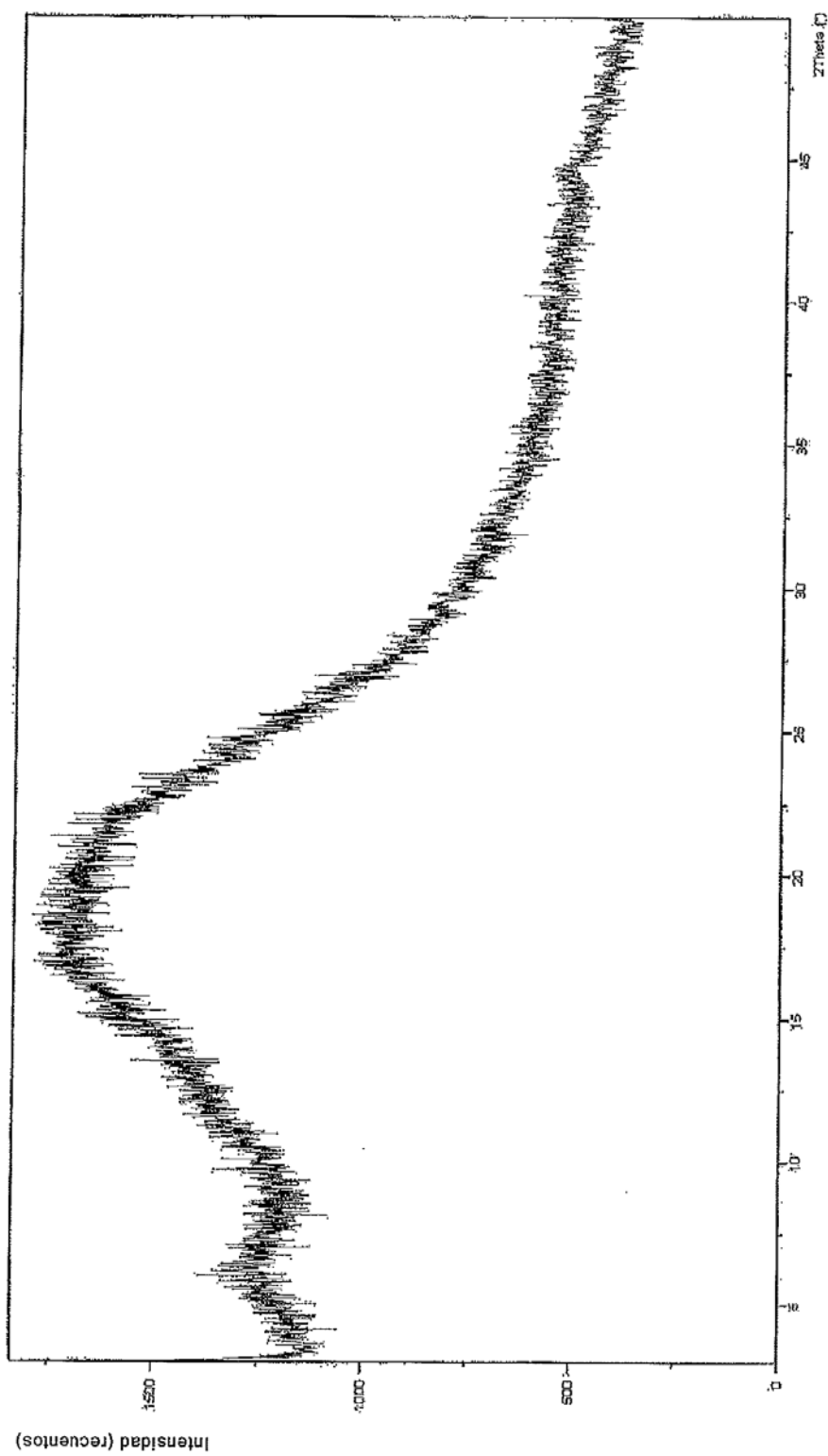


Figura 15