(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 536 409**

(51) Int. CI.:

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2008 E 08866514 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2231639**

(54) Título: **Formas cristalinas de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida**

(30) Prioridad:

21.12.2007 US 15795

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2015

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND (100.0%)
Hinterbergstrasse 16
6312 Steinhausen, CH

(72) Inventor/es:

PERRONE, ROBERT KEVIN;
WANG, CHENCHI;
YING, WILLIAM y
SONG, ANNE I.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

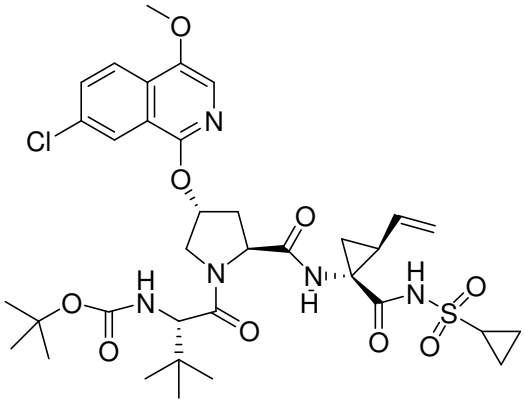
Formas cristalinas de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida

La presente revelación se refiere de forma general a formas cristalinas de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida. La presente revelación también se refiere de forma general a una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas cristalinas, así como procedimientos de usar las formas cristalinas en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) y procedimientos para obtener dichas formas cristalinas.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano que, se estima, ha infectado a 170 millones de personas en todo el mundo - aproximadamente cinco veces el número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humano de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por el VHC desarrolla una enfermedad hepática progresiva grave, que incluye cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Actualmente, el tratamiento más eficaz contra VHC emplea una combinación de alfa-interferón y ribavirina, que mantiene una eficacia mantenida en el 40 por ciento de los pacientes. Los resultados clínicos recientes demuestran que el alfa-interferón pegilado es mejor que el alfa-interferón en monoterapia. Sin embargo, incluso con pautas terapéuticas experimentales que usan combinaciones de alfa-interferón pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de los pacientes no consiguen una reducción mantenida de la carga vírica. Así, existe una necesidad clara y no cubierta de desarrollar terapias eficaces para el tratamiento de la infección por VHC.

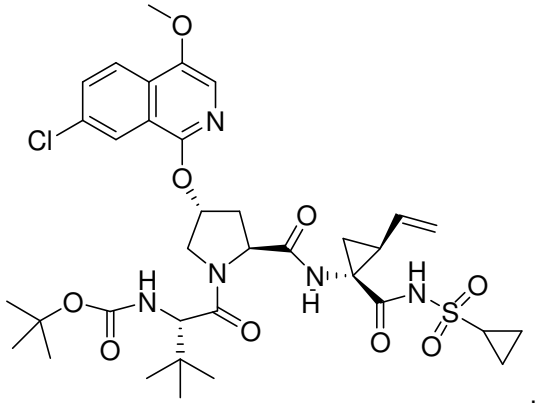
El compuesto *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida es útil para el tratamiento de la infección por VHC. Su síntesis se revela en el documento WO 03/099274 A1, ejemplo 277. Durante extensos estudios de cristalización, se aislaron dos formas de ácido libre cristalinas, denominadas en el presente documento Forma H-1 (hidratada) y Forma T1F-1/2 (anhidra). Se ha encontrado que cada una de estas formas puede cristalizarse repetidamente a gran escala y que cada polimorfo posee características que son aceptables para el uso comercial.



Compuesto (I)

Dependiendo de la humedad, el Compuesto (I) puede existir en forma de T1F-1/2 (<15 % de humedad relativa), H-1 (>45 % de humedad relativa), o una mezcla de los dos a ~15-45 % de humedad relativa. La FIG. 1 muestra la interconversión de las Formas H-1 y T1F-1/2 en función de la humedad relativa. En soluciones acuosas, el Compuesto (I) existe en forma de H-1, y la Forma T1F-1/2 se convierte rápidamente en H-1 cuando se suspende en agua.

En un primer aspecto la presente revelación proporciona la Forma H-1 de

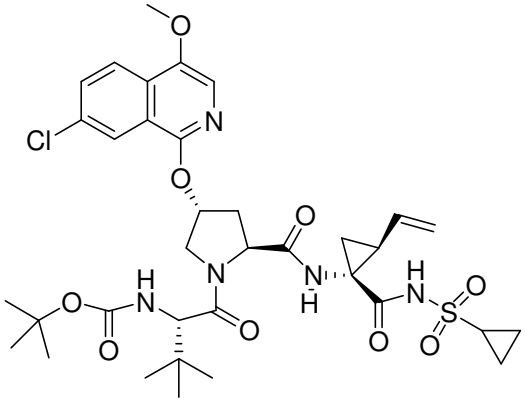


caracterizada por los siguientes parámetros de la celda unitaria:

Dimensiones de la celda: a = 10,0802 Å
b= 16,6055 Å
c = 24,9294 Å
α = 90,00 grados
β = 90,00 grados
γ = 90,00 grados
Grupo espacial $P2_12_12_1$
Moléculas/celda unitaria 4

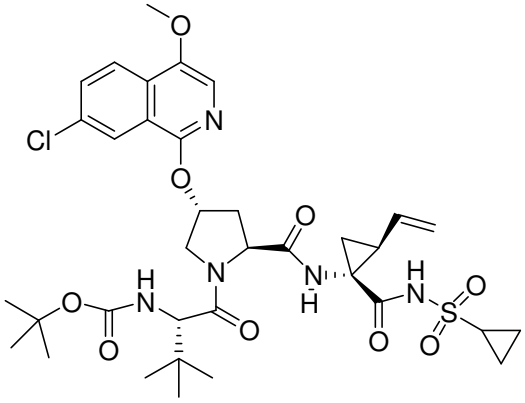
en la que las mediciones de dicha forma cristalina son a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC.

En un tercer aspecto la presente revelación proporciona la Forma H-1 de



caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionales en la celda unitaria tal como se recogen en la Tabla 3.

En un cuarto aspecto la presente revelación proporciona la Forma H-1 de



caracterizada por una o más de los siguientes:
a) una celda unitaria con parámetros sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda: a = 10,0802 Å
b= 16,6055 Å
c = 24,9294 Å
α = 90,00 grados
β = 90,00 grados
γ = 90,00 grados
Grupo espacial $P2_12_12_1$
Moléculas/celda unitaria 4

en la que las mediciones de dicha forma cristalina son a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC.

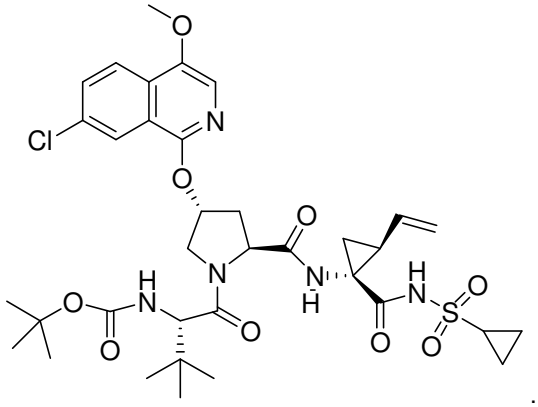
b) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo en valores de dos theta de 6,3 ± 0,1, 7,1 ± 0,1, 9,4 ± 0,1, 10,3 ± 0,1, 12,7 ± 0,1, 13,8 ± 0,1, 17,5 ± 0,1, 18,7 ± 0,1, 20,6 ± 0,1, y 22,5 ± 0,1 a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC; y/o

c) caracterizada por las siguientes coordenadas atómicas fraccionales en la celda unitaria.

Átomo	*X*	*Y*	*Z*	*Átomo*	*X*	*Y*	*Z*
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	Cl(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(281	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

En una primera realización del primer aspecto, la Forma H-1 tiene una pureza de al menos 95 por ciento en peso. En una segunda realización del primer aspecto, la Forma H-1 tiene una pureza de al menos 99 por ciento en peso.

En un segundo aspecto la presente revelación proporciona la Forma T1F-1/2 de



caracterizada por una o más de los siguientes:

a) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo en valores de dos theta de 7,3 ± 0,1, 9,1 ± 0,1, 10,0 ± 0,1, 10,6 ± 0,1, 11,1 ± 0,1, 12,3 ± 0,1, 15,6 ± 0,1, 20,1 ± 0,1, 20,9 ± 0,1, y 27,8 ± 0,1 a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC; y/o
b) un primer pico endotérmico relacionado con la fusión con inicio normalmente en el intervalo de 140-145 ºC, seguido de descomposición.

En una primera realización del segundo aspecto T1F-1/2 tiene una pureza de al menos 95 por ciento en peso. En una segunda realización del segundo aspecto la Forma T1F-1/2 tiene una pureza de al menos 99 por ciento en peso.

En un tercer aspecto, la presente revelación proporciona una mezcla de la Forma H-1 de acuerdo con el primer aspecto y sus realizaciones y la Forma T1F-1/2 de acuerdo con el segundo aspecto y sus realizaciones.

En un cuarto aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma H-1, la Forma T1F-1/2, o una mezcla de las mismas de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un quinto aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica del cuarto aspecto que comprende la Forma H-1, la Forma T1F-1/2, o una mezcla de las mismas combinadas con al menos un compuesto adicional que tiene actividad contra VHC. En una primera realización del quinto aspecto, al menos uno de los compuestos adicionales que tiene actividad contra VHC es un interferón o ribavirina. En una segunda realización del quinto aspecto, el interferón se selecciona a partir de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

En una tercera realización del quinto aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma H-1, la Forma T1F-1/2, o una mezcla de las mismas combinadas con al menos un compuesto adicional que tiene actividad contra VHC, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de tipo 1 con linfocitos T cooperadores, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosin 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En un sexto aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratar infección por VHC en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma H-1, la Forma T1F-1/2, o una mezcla de las mismas de acuerdo con cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores.

En una primera realización del sexto aspecto, el mamífero es un ser humano.

Otras realizaciones de la presente revelación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos que se describen en el presente documento.

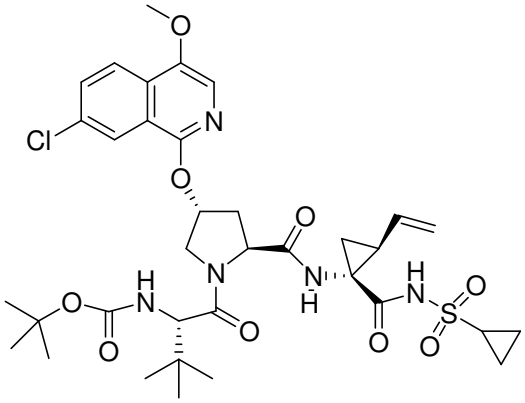
Otras realizaciones y aspectos adicionales de la revelación serán aparentes de acuerdo con la descripción que se proporciona más adelante.

Los compuestos de la presente revelación también pueden existir en forma de tautómeros y rotámeros; por lo tanto la presente revelación también engloba todas las formas tautoméricas y los rotámeros.

La FIG. 1 ilustra la interconversión de la Forma H-1 y T1F-1/2 en función de la humedad relativa.
La FIG. 2 ilustra patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales y simulados (CuKα λ=1,54178 Å a T = temperatura ambiente) de la forma cristalina H-1 del Compuesto (I).

La FIG. 3 ilustra patrones de difracción de rayos X de polvo experimentales e indexados (Kα de Cu λ=1,54178 Å a T = temperatura ambiente) de la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I).
La FIG. 4 ilustra el análisis de la difracción de rayos X de polvo de la interconversión de las formas T1F-1/2 y H-1.
La FIG. 5 ilustra el patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina H-1 del Compuesto (I).
La FIG. 6 ilustra el patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I).
La FIG. 7 ilustra el espectro de RMN en estado sólido de la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I).
La FIG. 8 ilustra el patrón del análisis gravimétrico térmico de la forma cristalina H-1 del Compuesto (I).
La FIG. 9 ilustra el patrón del análisis gravimétrico térmico de la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I).

La revelación se refiere a formas cristalinas del Compuesto (I).



(I).

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero una disposición espacial diferente de las moléculas, átomos, y/o iones que forman el cristal.

La frase "farmacéuticamente aceptable" tal como se emplea en el presente documento se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el alcance del criterio médico leal, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, que corresponde a una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sustancialmente puro," tal como se usa en el presente documento se refiere o bien a la Forma H-1 o a la Forma T1F-1/2 del Compuesto (I) cuya pureza es superior a aproximadamente 90 %. Esto quiere decir que el polimorfo del Compuesto (I) no contiene más de aproximadamente 10 % de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 10 % de cualquier otra forma del Compuesto (I).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se usa en el presente documento, se pretende que incluya una cantidad de las formas cristalinas del Compuesto (I) que es eficaz cuando se administra sola o combinada para tratar la Hepatitis C. Las formas cristalinas del Compuesto (I) y sus composiciones farmacéuticas pueden ser útiles para tratar la Hepatitis C. Si el Compuesto (I) se usa combinado con otra medicación, la combinación de los compuestos que se describe en el presente documento puede producir una combinación sinérgica. La sinergia, tal y como la describen, por ejemplo, Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul*. 1984, *22*, 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran combinados es mayor que el efecto de los compuestos cuando se administran solos en forma de agentes únicos.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que aparezca una enfermedad, trastorno o condición en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero que todavía no se le ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y/o (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

En una realización la revelación proporciona formas cristalinas del Compuesto (I). Estas formas cristalinas del Compuesto (I) pueden emplearse en composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente otro u otros componentes que se seleccionan, por ejemplo, a partir del grupo constituido por excipientes, vehículos, y uno de otros ingredientes farmacéuticos activos, entidades químicas activas de diferente estructura molecular.

En una realización las formas cristalinas presentan homogeneidad de fases indicada por menos del 10 por ciento, en otra realización las formas cristalinas presentan homogeneidad de fases indicada por menos del 5 por ciento, y en otra realización las formas cristalinas presentan homogeneidad de fases indicada por menos del 2 por ciento del área total de los picos en el patrón de PXRD medido de forma experimental que aparece en los picos adicionales que están ausentes del patrón de PXRD simulado. En otra realización las formas cristalinas presentan

homogeneidad de fases con menos del 1 por ciento del área total de los picos en el patrón de PXRD medido experimentalmente que aparece en los picos adicionales que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

En una realización, se proporciona una composición constituida esencialmente por la forma cristalina H-1 del Compuesto (I). La composición de esta realización puede comprender al menos el 90 por ciento en peso de la forma cristalina H-1 del Compuesto (I), basándose en el peso del Compuesto (I) de la composición. El resto del material comprende otra(s) forma(s) del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que se producen en su preparación.

En otra realización, se proporciona una composición constituida esencialmente por la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I). La composición de esta realización puede comprender al menos 90 por ciento en peso de la forma cristalina T1F-1/2 del Compuesto (I), basándose en el peso del Compuesto (I) de la composición. El resto del material comprende otra(s) forma(s) del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que se producen en su preparación.

La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopia por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, o espectroscopia infrarroja.

Preparación general de materiales cristalinos:

Las formas cristalinas pueden prepararse mediante varios procedimientos, que incluye por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, sublimación, desarrollo a partir de un fundido, transformación a estado sólido desde otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y pulverización a chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra de cristales en una mezcla supersaturada en disolventes de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos**.** Los cristales de fármacos, que incluyen los polimorfos, procedimientos de preparación, y caracterización de cristales de fármacos se describen en *Solid State Chemistry of Drugs*, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer y J. G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección de disolvente o disolventes habitualmente depende de uno o más factores, tales como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización, y presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente proporcionando una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y lograr la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene una baja solubilidad.

En un procedimiento de preparar cristales, se suspende un compuesto y/o se agita en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, que puede calentarse para promover su disolución. El término "suspensión", tal como se usa en el presente documento, quiere decir una solución saturada del compuesto, que también puede contener una cantidad adicional del compuesto proporcionando una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

Pueden añadirse cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. La siembra puede emplearse para controlar el desarrollo de un polimorfo particular o para controlar la distribución del tamaño de las partículas del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semilla necesaria depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño de partícula media de producto que se desee tal y como se describe, por ejemplo, en "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J. W. Mullin y J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science,* 1971, *26*, 369-377. En general, son necesarias semillas de tamaño pequeño para controlar de forma eficaz el crecimiento de los cristales del lote. Las semillas de tamaño reducido pueden generarse por tamizado, molienda o micronización de cristales grandes, o mediante microcristalización de soluciones. Debería tenerse cuidado con que la molienda o la micronización de los cristales no produjera cambios en la cristalinidad de la forma cristalina que se desee (es decir, que cambie a amorfa o a otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse a vacío y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como disolvente de recristalización frío y secarse en un chorro de nitrógeno proporcionando la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica de espectroscopia o analítica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear en estado sólido, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X de polvo, o similares, para asegurar la formación de una forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante habitualmente se produce en una cantidad superior a aproximadamente 70 por ciento en peso de rendimiento aislado, preferiblemente superior al 90 por ciento en peso de rendimiento aislado, basándose en el peso del compuesto que se emplea originariamente en el procedimiento de cristalización. El producto puede molerse o pasarse por una celda de tamizado para desagregar el producto, si fuera necesario.

Las formas cristalinas pueden prepararse directamente a partir del medio de reacción en el procedimiento final para preparar el Compuesto (I). Esto puede lograrse, por ejemplo, empleando en la etapa final del procesamiento un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de la cual puede cristalizarse el Compuesto (I). De forma alternativa, las formas cristalinas pueden obtenerse mediante técnicas de destilación o de adición de disolventes. Los disolventes adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, los disolventes no polares y los disolventes polares mencionados anteriormente, que incluyen disolventes polares próticos tales como alcoholes, y los disolventes polares apróticos tales como cetonas.

La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como difracción de rayos X de polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en un patrón de PXRD medido de forma experimental cuando se comparan con un patrón de PXRD simulado puede indicar que hay más de un polimorfo en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de los datos de un único cristal. Véase Smith, D. K., "*A FORTRAN Program for Calculating X-Ray powder diffraction Patterns,*" Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Caracterización:

La Forma H-1 y la Forma T1F-1/2 del Compuesto (I) pueden caracterizarse usando diversas técnicas, cuya práctica es bien conocida por los las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Los ejemplos de procedimientos de caracterización incluyen, pero sin limitación, difracción de rayos X por un único cristal, difracción de rayos X de polvo (PXRD), patrones de rayos X por de polvo simulados (Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. y Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, *6*, 2, 80), calorimetría de barrido diferencial (DSC), RMN de ^{13}C en estado sólido (Earl, W. L. y Van der Hart, D. L., *J. Magn. Reson.*, 1982, *48*, 35-54), espectroscopia de Raman, espectroscopia por infrarrojos, isotermos de absorción de humedad, análisis gravimétrico térmico (TGA), y técnicas de etapa caliente.

La forma H-1 puede caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X por cristal único, que se basa en mediciones de celda unitaria de un único cristal de Forma H-1. En Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), capítulo 3, se proporciona una descripción detallada de las celdas unitarias. De forma alternativa, la disposición única de átomos en relación espacial en la red cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas de las fracciones observadas. Otro medio de caracterizar la estructura cristalina es mediante análisis de difracción de rayos X de polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa material puro en polvo, ambos realizados a la misma temperatura de análisis, y las mediciones para la forma de que se trate se caracterizan en forma de una serie de valores de 2θ.

Una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con una medición de error que depende de las condiciones de medición que se empleen. En particular, es conocido de forma general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición que se empleen. Debería entenderse además, que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales, y, por consiguiente, no debería tomarse en cuenta el orden exacto de la intensidad. Además, el error de medición en el ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es habitualmente de aproximadamente un 5 por ciento o menos, y un error de medición así debería tomarse en cuenta como que corresponde a los ángulos de difracción mencionados anteriormente. Por consiguiente, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente revelación no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X que se representan en las Figuras anexas que se describen en el presente documento. Cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de rayos X, termograma por DSC, o espectro de SSNMR sustancialmente idéntico a los que se describen en las Figuras que se acompañan entran dentro del alcance de la presente revelación. La capacidad de discernir una igualdad sustancial entre los patrones de difracción de rayos X están dentro del alcance de una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

Utilidad:

Las formas H-1 y T1F-1/2 del Compuesto (I), solas o combinadas entre sí y/o con otros compuestos, puede usarse para tratar la infección por VHC.

La presente revelación también proporciona composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma H-1 y/o de la Forma T1F-1/2 del Compuesto (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El principio activo, es decir, la Forma H-1 y/o la Forma T1F-1/2 del Compuesto (I), en dichas composiciones habitualmente comprende de 0,1 por ciento en peso a 99,9 por ciento en peso de la composición, y a menudo comprende de aproximadamente 5 a 95 por ciento en peso. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con modificadores farmacéuticamente aceptables (tales como carbonato cálcico y óxido de magnesio) para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración Las formulaciones del polimorfo de la presente revelación también pueden contener aditivos para potenciar la absorción y biodisponibilidad.

Las composiciones farmacéuticas de esta revelación pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante un reservorio implantado. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye la inyección o las técnicas de infusión subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, y al interior de la lesión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los detalles referidos a la preparación de dichos compuestos son conocidos por los expertos en la técnica.

Cuando se administran por vía oral, las composiciones farmacéuticas esta revelación pueden administrarse en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable que incluye, pero sin limitación cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También pueden añadirse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de una cápsula, los vehículos/diluyentes de utilidad incluyen lactosa, polietilenglicol de molecular peso elevado y bajo y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o agentes colorantes.

Otros vehículos adecuados para las composiciones anteriormente referidas pueden encontrarse en textos farmacéuticos normativos, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995. Los expertos en la técnica conocen detalles adicionales sobre el diseño y la preparación de formas de administración adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la revelación.

Los niveles de dosis de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, más específicamente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la revelación son habituales en una monoterapia para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad mediada por VHC. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de esta revelación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces por día o de forma alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración puede usarse como tratamiento crónico o en casos agudos. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una única forma farmacéutica variarán dependiendo del huésped a tratar y del modo de administración particular.

Como apreciará el experto en la técnica, pueden ser necesarias dosis menores o mayores de las que se citan anteriormente. La dosis y las pautas de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la edad, peso corporal, estado de salud general, género, dieta, tiempo de administración, la duración de tratamiento, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la infección, la disposición del paciente a la infección y el criterio del médico que lo esté tratando. En una realización, las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se cita anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. De forma general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas sustancialmente inferiores a la dosis óptima del péptido. A partir de ahí, la dosis se aumenta en incrementos pequeños hasta que se obtiene el efecto óptimo para las circunstancias. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable, a un nivel de concentración que de forma general logrará resultados antiviralmente eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos o perjudiciales.

Cuando las composiciones de esta revelación comprenden una combinación del polimorfo de la revelación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos, tanto el compuesto como el agente adicional están habitualmente presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente 10 y 100 por ciento, y más preferiblemente de entre aproximadamente 10 y 80 por ciento de la dosis que normalmente se administra en una pauta de monoterapia. La administración del uno o más agentes adicionales puede producirse antes, después, o de forma simultánea con el polimorfo de la presente revelación.

Cuando el polimorfo se formula junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición resultante puede administrarse in *vivo* a mamíferos, tales como el hombre, para inhibir NS3/4A o para tratar o prevenir la infección por el virus VHC. Dicho tratamiento también puede lograrse usando el polimorfo de esta revelación combinado con agentes que incluyen, pero sin limitación: agentes inmunomoduladores, tales como interferones; otros agentes antivirales tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de NS3/4A; inhibidores de otras dianas del ciclo vital de VHC tal como helicasa, polimerasa, metaloproteasa, o sitio de entrada interno de los ribosomas; o sus combinaciones. Los agentes adicionales pueden combinarse con el polimorfo de esta revelación para crear una única forma farmacéutica. De forma alternativa estos agentes adicionales pueden administrarse por separado a un mamífero como parte de una forma farmacéutica múltiple.

La Tabla 1 dada a continuación, recoge algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden administrarse con los compuestos de esta revelación. Los compuestos de la revelación pueden administrarse con otros compuestos con actividad contra VHC en politerapia, ya sea de forma conjunta o separada, o combinando los compuestos en

forma de una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía proveedora*
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclona
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inhibidor de VHC	Achillion / Gilead
Compuestos y sales de pirazolopirimidina A partir del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Antiviral	Inhibidores de VHC	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inhibidor de la serina protesasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianapolis, IN
VHC-796	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokio, Japón
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyma	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Schering Plough
Zadazim	Inmunomodulador	Inmunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmunomodulador	Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Civacir	Inmunosupresor	Inmunosupresor IgG de VHC	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL

Nombre comercial	*Clase fisiológica*	*Tipo de inhibidor o diana*	*Compañía proveedora*
Albuferón - α	Interferón	Albúmina IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β y EMZ701	Interferón	IFN-β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canadá
Rebif	Interferón	IFN-□1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferón A	Interferón	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Intrón A	Interferón	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intrón A y Zadaxina	Interferón	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetrón	Interferón	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actinmune	Interferón	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferón-β	Interferón	Interferón-β-1a	Serono
Multiferón	Interferón	IFN de duración prolongada	Viragen/Valentis
Wellferón	Interferón	IFN-αn1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido
Omniferón	Interferón	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN-α2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
Pegasys y Cepleno	Interferón	IFN-α2a/ PEGilado Inmunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y ribavirina	Interferón	IFN-α2a/ PEGilado/ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suiza
PEG-Intrón	Interferón	IFN-α2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intrón / ribavirina	Interferón	IFN-α2b/ PEGilado/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor de la replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys
TMC-465350	Antiviral	Inhibidor de serina proteasas	Medivir/ Tibotec

Otro aspecto de esta revelación proporciona procedimientos de inhibir la actividad de NS3 de VHC en pacientes mediante la administración del polimorfo de la presente revelación.

En una realización, estos procedimientos son útiles para disminuir la actividad de NS3 de VHC en el paciente. Si la composición farmacéutica comprende sólo el polimorfo de esta revelación como componente activo, dichos procedimientos además pueden comprender la etapa de administrar a dicho paciente un agente que se selecciona a partir de un agente inmunomodulador, un agente antiviral, un inhibidor de NS3 de VHC, o un inhibidor de otras dianas en el ciclo vital del VHC tal como, por ejemplo, helicasa, polimerasa, proteasa, o metaloproteasa. Dicho agente adicional puede administrarse al paciente antes, de forma concurrente o después de la administración de los compuestos de esta revelación.

En otra realización, estos procedimientos son útiles para inhibir la replicación vírica en un paciente. Dichos procedimientos pueden ser útiles para tratar o prevenir la enfermedad por VHC.

Los polimorfos de la revelación también pueden usarse como reactivo de laboratorio. Los polimorfos pueden ser instrumentos que proporcionen herramientas de investigación para diseñar los ensayos de replicación vírica, la

validación de los sistemas de ensayos en animales y los estudios de biología estructural que potencien más el conocimiento sobre los mecanismos de la enfermedad por VHC.

Los polimorfos de esta revelación también pueden usarse para tratar o prevenir la contaminación vírica de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección vírica del personal de laboratorio o médico o de los pacientes que entran en contacto con dichos materiales, por ejemplo, sangre, tejido, instrumentos y prendas quirúrgicos, aparatos y materiales de extracción o transfusión de sangre.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la revelación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de la Forma H-1/T1F-1/2

Se agita *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida amorfa (preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento U.S. 6.995.174) o se somete a ultrasonidos en etanol a temperatura ambiente con una concentración de 8-10 ml de disolvente/g de compuesto. El sólido primero se disuelve instantáneamente en la solución y después forma una suspensión en varios minutos de agitación. La forma cristalina obtenida a partir de la suspensión es un solvato (Forma E2-2). La suspensión se aísla y se seca a 50 ºC a vacío, produciendo la formación de T1F-1/2**.** La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dando lugar bien a una mezcla de ambas formas o a la conversión a la forma H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales.

Se disuelve *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida cristalina en etanol a 50 ºC con una concentración de 10-12 ml de disolvente/g de compuesto. (Puede añadirse heptano a la solución a 50 ºC en esta etapa.) El lote agitado se enfría gradualmente a 20 ºC y se madura para que se desarrolle la cristalización. La siembra es opcional; se siembra entre 45 ºC y 20 ºC formando una suspensión. La forma cristalina obtenida a partir de la suspensión es un solvato. La suspensión después se filtra y el sólido obtenido se seca a 50 ºC a vacío, produciendo la formación de T1F-1/2. La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dando lugar bien a una mezcla de ambas formas o a la conversión a la forma H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales.

Transformación en estado sólido mediante hidratación del sólido con gas

El hidrato H-1 se puede preparar convirtiendo el ácido libre T1F-1/2 mediante hidratación con aire o nitrógeno húmedo en condiciones controladas. La forma T1F-1/2 en contacto con un flujo de aire o nitrógeno humidificado se transforma en el hidrato durante un período de tiempo (caudal 300-1000 ml/min, HR>90 %, en 24 horas a temperatura ambiente). También se observa que secando la torta húmeda de E2-2 aislada por cristalización en aire o nitrógeno en condiciones ambientales (HR 40-80 %, temperatura ambiente) convertirá finalmente el solvato en hidrato.

Conversión en suspensión de hidrato en la cristalización

La cristalización se preparó en composiciones variables de EtOH y agua para examinar la(s) forma(s) cristalina(s) obtenida(s) y se evaluó la posibilidad de conseguir el hidrato directamente en la suspensión. Es necesaria una alta actividad de agua para formar el hidrato en la conversión en suspensión: la torta húmeda de E2-2 resuspendida durante un período de tiempo a 20-50 ºC se convierte en el hidrato con E2-2 residual presente en la suspensión. Este procedimiento también se puede aplicar a otros solvatos en alcohol (por ejemplo, M-1, metanolato) en la transformación en el hidrato en una suspensión que contiene agua.

Ejemplo 2

Preparación alternativa de la Forma H-1 y/o T1F-1/2

Se agita *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida (preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento U.S. 6.995.174) o se somete a ultrasonidos en alcohol isopropílico a temperatura ambiente con una concentración de 5-14 ml de disolvente/g de compuesto. El sólido primero se disuelve con o sin agitación en la solución y después forma una suspensión en varios minutos. La forma cristalina obtenida a partir de la suspensión es un solvato. La suspensión se aísla y se seca a 50 ºC a vacío, produciendo la formación de T1F-1/2**.** La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales. La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dando lugar bien a una mezcla de ambas formas o a la conversión a la forma H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales.

Se disuelve *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida cristalina en alcohol isopropílico a 50-60 ºC con una concentración de 15-17 ml de disolvente/g de compuesto. (Puede añadirse agua a la solución a 60 ºC en esta etapa.) La siembra es opcional. El lote en agitación se enfría gradualmente a 10 ºC y se madura para que se desarrolle la cristalización. La forma cristalina obtenida a partir de la suspensión es un solvato. La suspensión después se filtra y el sólido obtenido se seca a 50 ºC a vacío, produciendo la formación de T1F-1/2. La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales. La forma T1F-1/2 puede transformarse en H-1, dando lugar bien a una mezcla de ambas formas o a la conversión a la forma H-1, dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura ambientales.

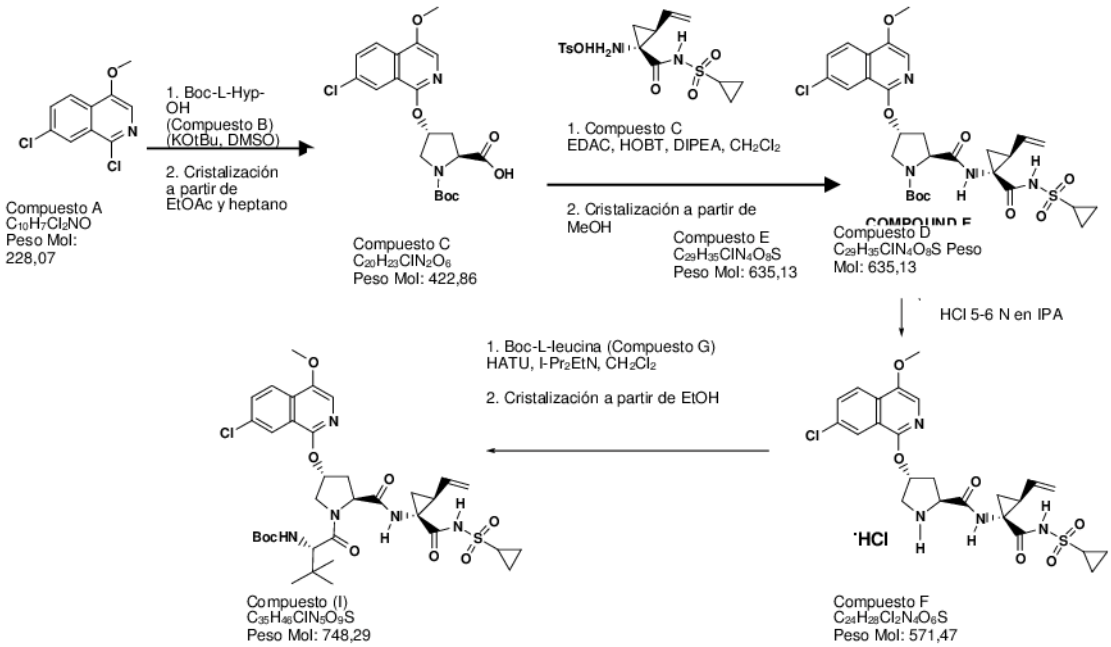
Ejemplo 3

Preparación alternativa de la Forma H-1

También se prepararon cristales de H-1 de la forma siguiente: El compuesto (amorfo o cristalino) se disolvió en metanol. Se añadió agua como antidisolvente. Se obtuvieron cristales en forma de prisma o de lámina que eran un solvato 1:1 en metanol. Estos cristales se dejaron en condiciones ambientales y se convirtieron en la Forma H-1 mediante intercambio lento de disolvente entre el metanol de los cristales y la humedad ambiental.

Ejemplo 4

Preparación alternativa de la Forma T1F-1/2



Preparación del Compuesto C

Se añadió DMSO (264 ml) a una mezcla del Compuesto A (6 g, 26,31 mmol, 1,0 eq, 96,5 % de potencia), Compuesto B (6,696 g, 28,96 mmol, 1,1 eq) y KOtBu (8,856 g, 78,92 mmol, 3 eq) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 36 ºC durante 1 hora. Después de enfriar la solución oscura a 16 ºC, se trató con agua (66 ml) y EtOAc (132 ml). La mezcla bifásica resultante se acidificó a pH 4,82 con HCl 1 N (54 ml) a 11,2-14,6 ºC. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc (132 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con 25 % de salmuera (2 x 132 ml). La fase orgánica rica (228 ml) se destiló a 30-40 ºC/50 mbar a 37,2 ml. Se añadió nuevo EtOAc (37,2 ml) y se destiló a 37,2 ml a 30-35 ºC/50 mbar. Después de calentar la solución de EtOAc final (37,2 ml) a 50 ºC, se añadió heptano ((37,2 ml) a 46-51 ºC y se enfrió a 22,5 ºC durante 2 horas. Se sembró con 49 mg del Compuesto C y se mantuvo a 23 ºC durante 15 minutos para conseguir una suspensión fina. Se enfrió a 0,5 ºC en 30 minutos y se mantuvo a 0,2-0,5 ºC durante 3 horas. Después de la filtración, la torta se lavó con heptano (16,7 ml) y se secó a 47 ºC/80 mm/15,5 horas proporcionando el Compuesto C en forma de sólidos de color beige (6,3717 g, 58,9 % de rendimiento corregido, 99,2 % de potencia, 97,4 de PA).

Preparación del Compuesto E

Se añadió DIPEA (2,15 ml, 12,3 mmol, 1,3 eq) seguido de EDAC (2 g, 10,4 mmol, 1,1 eq) a una mezcla del Compuesto C (4 g, 9,46 mmol, 97,4 % de potencia, 98,5 de PA), Compuesto D (4,568 g, 11,35 mmol, 1,20 eq), HOBT-H_2O (0,86 g, 4,18 mmol, 0,44 eq) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 23-25 ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó después de 3 horas a 23-25 ºC. Después se lavó HCl 1 N (12 ml), agua (12 ml) y 25 % de salmuera (12 ml). Se añadió MeOH (80 ml) a la solución orgánica rica a 25 ºC, que se destiló a presión atmosférica a ~60 ml para iniciar la cristalización del producto. La suspensión de cristales después se enfrió de 64 ºC a 60 ºC en 5 minutos y se agitó a 60 ºC durante 1 hora. Se enfrió más hasta 24 ºC durante 1,5 horas y se mantuvo a 24 ºC durante 2 horas. Después de la filtración, la torta se lavó con MeOH (12 ml) y se secó a 51 ºC/20-40 mm/18 horas proporcionando el Compuesto E (5,33 g, 89 % de rendimiento, 97,7 % de potencia, 99,1 de PA).

Preparación del Compuesto F

Se añadió HCl 5-6 N en IPA (10,08 ml, 50,5 mmol, Normalidad: 5 N) en cuatro porciones en 1 hora a una solución del Compuesto E (8 g, 12,6 mmol, 97,7 % de potencia, 99,1 de PA) en IPA (120 ml) a 75 ºC. Después de agitar durante 1 hora a 75 ºC, la suspensión resultante se enfrió a 21 ºC en 2 horas y se agitó a 21 ºC durante 2 horas. Se filtró y la torta se lavó con IPA (2 x 24 ml). La torta húmeda se secó a 45 ºC/vacío del laboratorio/16 horas proporcionando el Compuesto F en forma de un sólido blanquecino (6,03 g, 84,5 % de rendimiento, 98,5 % de potencia, 100 de PA).

Preparación del Compuesto (I)

Se añadió DIPEA (9,824 ml) seguido de HATU (7,99 g) a una mezcla en agitación del Compuesto F (10 g, 99,2 % de potencia, 99,6 de PA) y Compuesto G (4,41 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 2,7-5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución marrón claro resultante se agitó a 0,2-3 ºC durante 1,5 horas, a 3-20 ºC en 0,5 horas y a 20-23 ºC durante 15,5 horas hasta que se completó la reacción. Se inactivó con HCl 2 N (50 ml) a 23 ºC y se agitó durante 20 minutos a 23-24 ºC. La mezcla bifásica se filtró para refinar a través de tierra de diatomeas (Celite®) (10 g) para eliminar los sólidos insolubles de HOAT y HATU. La torta de filtrado se lavó con 20 ml de CH_2Cl_2. Después de separar la fase orgánica de los filtrados, se lavó con HCl 2 N (5x 50 ml) y agua (2x 50 ml). La fase orgánica (115 ml) se concentró a ~50 ml, que se diluyeron con EtOH absoluto (graduación de 200, 100 ml) y se concentró de nuevo a ~50 ml. Se añadió EtOH absoluto (50 ml) para llevar el volumen final a 100 ml. Después se calentó a 50 ºC formando una solución transparente y se mantuvo a 50 ºC durante 35 minutos. La solución etanólica se enfrió de 50 a 23 ºC durante 15 minutos formando la suspensión de cristales. La suspensión se agitó a 23 ºC durante 18 horas, se enfrió a 0,3 ºC durante 30 minutos y se mantuvo a 0,2-0,3 ºC durante 2 horas. Después de la filtración, la torta se lavó con EtOH frío (2,7 ºC, 2x 6 ml) y se secó a 53 ºC/72 mm/67 horas proporcionando el Compuesto (I) en la Forma T1F-1/2 en forma de un sólido blanquecino (10,49 g, 80,7 % de rendimiento, 99,6 de PA).

Las Formas H-1 y T1F-1/2 se analizaron usando uno o más de los procedimientos de análisis que se describen a continuación.

1 Mediciones por Rayos X con cristal único

Se usó un difractómetro Nonius Kappa CCD equipado con radiación Kα de grafito-Mo monocroma (λ = 0,7107 Å) para obtener los datos de difracción a temperatura ambiente. Se obtuvo un conjunto de datos completo usando el modo de barrido ω en el intervalo de 2θ y se procesó usando la rutina asociada con el sistema del difractómetro (programa de Kappa CCD, Nonius BV, Delft, Holanda, 1999). Los parámetros de la celda unitaria finales se determinaron usando todo el conjunto de datos. Todas las estructuras se resolvieron mediante procedimientos directos y se refinaron mediante las técnicas de menor de los cuadrados de matriz completa, usando el paquete del programa SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELTL. Structure Determination Programs. Versión 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, EE. UU.). La función que minimizaba el refinamiento era $\Sigma_w(|Fo| - |Fc|)^2$. R se define como $\Sigma ||Fo| - |Fc||/\Sigma |Fo|$ mientras que $Rw = [\Sigma w(|Fo| - |Fc|)_2/\Sigma w |Fo|^2]^{1/2}$, donde w es una función ponderadora apropiada basada en errores de las intensidades observadas. Se examinaron mapas de diferencias de Fourier en todas las etapas del refinamiento. Todos los átomos distintos del hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos de hidrógeno asociados a los enlaces de hidrógeno se ubicaron en los mapas de diferencias de Fourier finales mientras que las posiciones de los otros átomos de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría ideal con longitudes y ángulos de los enlaces estándar. Se les asignaron factores de temperatura isotrópicos y se incluyeron en los cálculos de factores estructurales con parámetros fijos.

Los datos de los cristales de la forma H-1 se muestran en la Tabla 2. Las coordenadas fraccionadas de los átomos se recogen en la Tabla 3. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica debería entender que es posible que haya ligeras variaciones en las coordenadas y que se considera que están dentro del alcance de la presente revelación.

Tabla 2. Datos de los cristales de la Forma H-1

Temperatura	temperatura ambiente
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10,0802(1) Å alfa = 90,00º
	b = 16,6055(2) Å beta = 90,00º
	c = 24,9294(3) Å gamma = 90,00º
Volumen	4172,85(8) $Å^3$
Z, Densidad calculada	4, 1,220 Mg/m^3

Tabla 3. Coordenadas atómicas

Átomo	*X*	*Y*	*Z*	*Átomo*	*X*	*Y*	*Z*
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	Cl(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(281	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

2. Difracción de rayos X de polvo

Los datos de la difracción de rayos X de polvo (PXRD) se obtuvieron usando un aparato Bruker C2 GADDS. La radiación era Kα de Cu (40 KV, 50 mA). La distancia entre la muestra y el detector era de 15 cm. Las muestras de polvo se introdujeron en capilares de cristal sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se rotó durante la obtención de los datos. Los datos se obtuvieron para $3 \leq 2\theta \leq 35º$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 2000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron creando un patrón de PXRD unidimensional tradicional con un tamaño de incremento de 0,02 grados 2θ en el intervalo de 3 a 35 grados 2θ.

Los resultados del patrón de PXRD y un patrón simulado calculado a partir de los datos de un cristal único para la Forma H-1 se muestran en la FIG. 2.

Los resultados del patrón de PXRD para la Forma T1F-1/2 se muestran en la FIG. 3.

La FIG. 4 muestra el análisis por PXRD de la interconversión entre la Forma T1F-1/2 y la Forma H-1.

La Tabla 4 recoge los picos característicos de PXRD que describen las Formas H-1 y T1F-1/2 del Compuesto (I).

Tabla 4. Posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ ± 0,1) a temperatura ambiente, basados en un patrón de alta calidad obtenido con un difractómetro (Kα de Cu) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un patrón testigo NIST.

Forma H-1	**Forma T1F-1/2**
6,3	7,3
7,1	9,1
9,4	10,0
10,3	10,6
12,7	11,1
13,8	12,3
17,5	15,6
18,7	20,1
20,6	20,9
22,5	27,8

3. Calorimetría de barrido diferencial

Los experimentos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se realizaron en un aparato TA Instruments ™ modelo Q2000, Q1000 ó 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró el peso de forma exacta hasta una centésima de miligramo, y se transfirió al DSC. El aparato se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/minuto. Los datos se obtuvieron entre temperatura ambiente y 300 ºC con una velocidad de calentamiento de 10 ºC/minuto. La gráfica se representó con los picos endotérmicos hacia abajo.

El patrón de DSC de la Forma H-1 se muestra en la FIG. 5. El patrón de DSC de la Forma T1F-1/2 se muestra en la FIG. 6.

4. RMN en estado sólido (SSNMR)

Todas las mediciones de RMN de ^{13}C en estado sólido se realizaron con un aparato espectrómetro de RMN Bruker DSX-400, a 400 MHz. Los espectros de alta resolución se obtuvieron usando desacoplamiento de protones a alta potencia y la secuencia de pulsos de TPPM y polarización cruzada con amplitud de rampa (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (A. E. Bennett y cols. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 6951). (G. Metz, X. Wu, y S. O. Smith, *J. Magn. Reson. A.,* 1994, *110*, 219-227). Se usaron aproximadamente 70 mg de muestra, envasados en un rotor de zirconia con diseño de cartucho para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se reverenciaron al adamantano externo ajustando la resonancia a alta frecuencia a 38,56 ppm (W. L. Earl y D. L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, **1982**, *48*, 35-54).

Los espectros de SSNMR para la Forma T1F-1/2 se muestran en la FIG. 7.

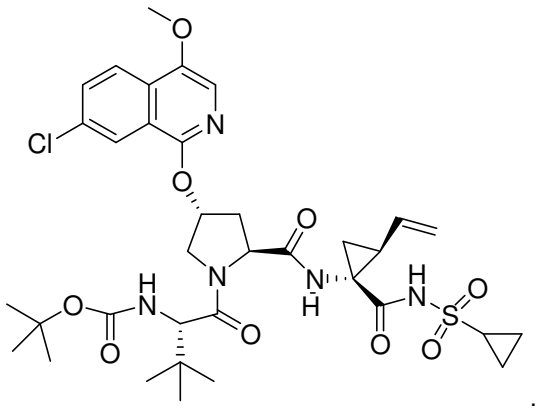
5. Análisis gravimétrico térmico (TGA) (Bandeja abierta)

Los experimentos de análisis gravimétrico térmico (TGA) se realizaron en un aparato TA Instruments™ modelo Q500 ó 2950. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se introdujo en una bandeja de platina previamente tarada. El peso de la muestra se midió de forma exacta y se registró a una milésima de miligramo mediante el aparato. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/minuto. Los datos se obtuvieron entre temperatura ambiente y 300 ºC a 10 ºC/minuto de velocidad de calentamiento.

Los patrones por TGA de la Forma H-1 y de la Forma T1F-1/2 se muestran en la FIG. 9 y FIG. 10, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Forma H-1 de



caracterizada por uno o más de los siguientes:

a) una celda unitaria con parámetros sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda: a = 10,0802 Å
b= 16,6055 Å
c = 24,9294 Å
α = 90,00 grados
β = 90,00 grados
γ = 90,00 grados
Grupo espacial $P2_12_12_1$
Moléculas/celda unitaria 4

en la que la medición de dicha forma cristalina es a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC;
b) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo en valores de dos theta de 6,3 ± 0,1, 7,1 ± 0,1, 9,4 ± 0,1, 10,3 ± 0,1, 12,7 ± 0,1, 13,8 ± 0,1, 17,5 ± 0,1, 18,7 ± 0,1, 20,6 ± 0,1 y 22,5 ± 0,1 a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC; y/o
c) **caracterizada por** las siguientes coordenadas atómicas fraccionales en la celda unitaria:

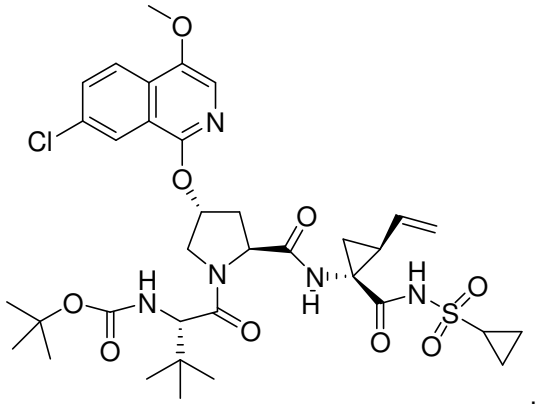
Átomo	*X*	*Y*	*Z*	*Átomo*	*X*	*Y*	*Z*
S(1)	4633(2)	1649(1)	6093(1)	O(8)	2101(3)	6221(2)	4962(2)
N(1)	4351(5)	2223(2)	5569(2)	C(1)	2870(11)	464(5)	5759(4)
N(2)	3770(4)	3280(2)	4728(1)	C(2)	4303(8)	668(3)	5873(3)
N(3)	3590(4)	4937(2)	5607(2)	C(3)	3535(11)	137(4)	6251(3)
N(4)	2677(6)	4277(4)	6916(2)	C(4)	5005(5)	2093(3)	5089(2)
O(1)	3677(8)	1898(3)	6465(2)	C(5)	4463(4)	2547(3)	4620(2)
O(2)	5997(7)	1682(4)	6230(3)	C(6)	5213(6)	2451(3)	4100(2)
O(3)	5891(4)	1613(2)	5053(2)	C(7)	3892(6)	2041(3)	4159(2)
O(4)	5570(3)	3910(2)	5093(2)	C(8)	3733(7)	1146(4)	4208(2)
O(5)	3215(3)	3701(2)	5941(1)	C(9)	4597(9)	621(4)	4048(5)
O(6)	1838(7)	5342(6)	7297(3)	C(10)	4385(4)	3907(2)	4968(2)
O(7)	965(8)	4111(6)	7476(3)	C(11)	3500(4)	4639(2)	5061(2)
C(12)	3970(6)	5355(3)	4730(2)	C(30)	304(8)	6707(3)	4469(3)
C(13)	3495(5)	6077(3)	5045(2)	C(31)	-584(7)	6494(3)	4875(3)
C(14)	3637(6)	5819(3)	5640(2)	C(32)	-1848(7)	6620(4)	4807(5)
C(15)	3451(5)	4424(3)	6021(2)	C(33)	-2325(15)	6965(6)	4310(7)
C(16)	3606(6)	4702(3)	6603(2)	C(34)	-1576(17)	7197(5)	3918(5)
C(17)	5104(7)	4618(4)	6797(3)	C(1)	-2988(2)	6335(2)	5319(2)
C(18)	5991(7)	5136(5)	6512(3)	C(4')	-530(14)	5479(13)	7544(9)
C(19)	5075(13)	4835(6)	7407(3)	C(3')	1250(30)	6541(9)	7751(10)

Átomo	*X*	*Y*	*Z*	*Átomo*	*X*	*Y*	*Z*
C(20)	5573(8)	3749(5)	6748(4)	C(2')	1088(19)	5236(10)	8267(5)
C(21)	1764(11)	4565(8)	7247(3)	C(1')	921(17)	5659(9)	7735(6)
C(26)	1723(7)	6568(3)	4504(2)	O(28)	253(10)	7631(5)	3159(3)
N(5)	2626(8)	6756(3)	4152(2)	C(281)	1165(18)	7762(10)	2753(6)
C(27)	2129(14)	7105(5)	3682(3)	OW	1760(70)	6690(30)	6150(30)
C(28)	820(19)	7272(4)	3590(3)				
C(29)	-131(13)	7075(3)	3984(3)				

2. Forma H-1 de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una pureza de al menos el 95 por ciento en peso.

3. Forma H-1 de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una pureza de al menos el 99 por ciento en peso.

4. Forma T1F-1/2 de



caracterizada por uno o más de los siguientes:

a) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo en valores de dos theta de 7,3 ± 0,1, 9,1 ± 0,1, 10,0 ± 0,1, 10,6 ± 0,1, 11,1 ± 0,1, 12,3 ± 0,1, 15,6 ± 0,1, 20,1 ± 0,1, 20,9 ± 0,1 y 27,8 ± 0,1 a una temperatura de entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 25 ºC; y/o
b) un primer pico endotérmico relacionado con la fusión con inicio normalmente en el intervalo de 140-145 ºC, seguido de descomposición.

5. Forma T1F-1/2 de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene una pureza de al menos el 95 por ciento en peso.

6. Forma T1F-1/2 de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene una pureza de al menos el 99 por ciento en peso.

7. Una mezcla de la Forma H-1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y de la Forma T1F-1/2 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

8. Una composición farmacéutica que comprende la Forma H-1, la Forma T1F-1/2 o una mezcla de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende la Forma H-1, la Forma T1F-1/2 o una mezcla de las mismas combinadas con al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC.

10. La composición de la reivindicación 9, en la que al menos uno de los compuestos adicionales que tiene actividad anti-VHC es un interferón o una ribavirina.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el interferón se selecciona a partir de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón consenso, interferón alfa 2A e interferón tau linfoblastoide.

12. La composición de la reivindicación 9, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona a partir de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de tipo 1 con linfocitos T cooperadores, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de inosin 5'-monofosfato deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

13. Forma H-1, Forma T1F-1/2 o una mezcla de las mismas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de infección por VHC en un mamífero.

14. La forma de la reivindicación 13, en donde el mamífero es un ser humano.

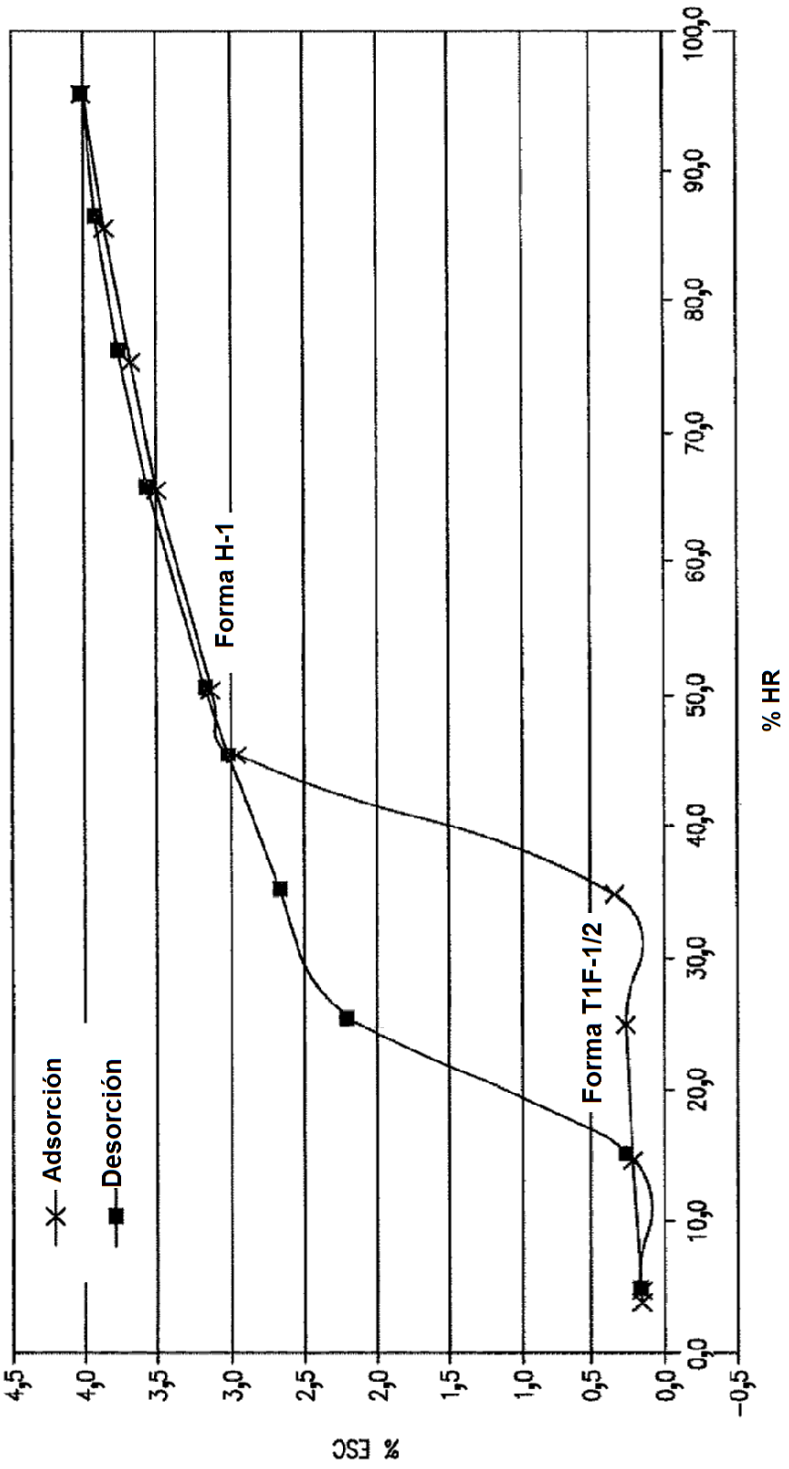

Adsorción
Desorción
Forma H-1
Forma T1F-1/2
% ESC
% HR
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
0,0
10,0
20,0
30,0
40,0
50,0
60,0
70,0
80,0
90,0
100,0

FIG. 1

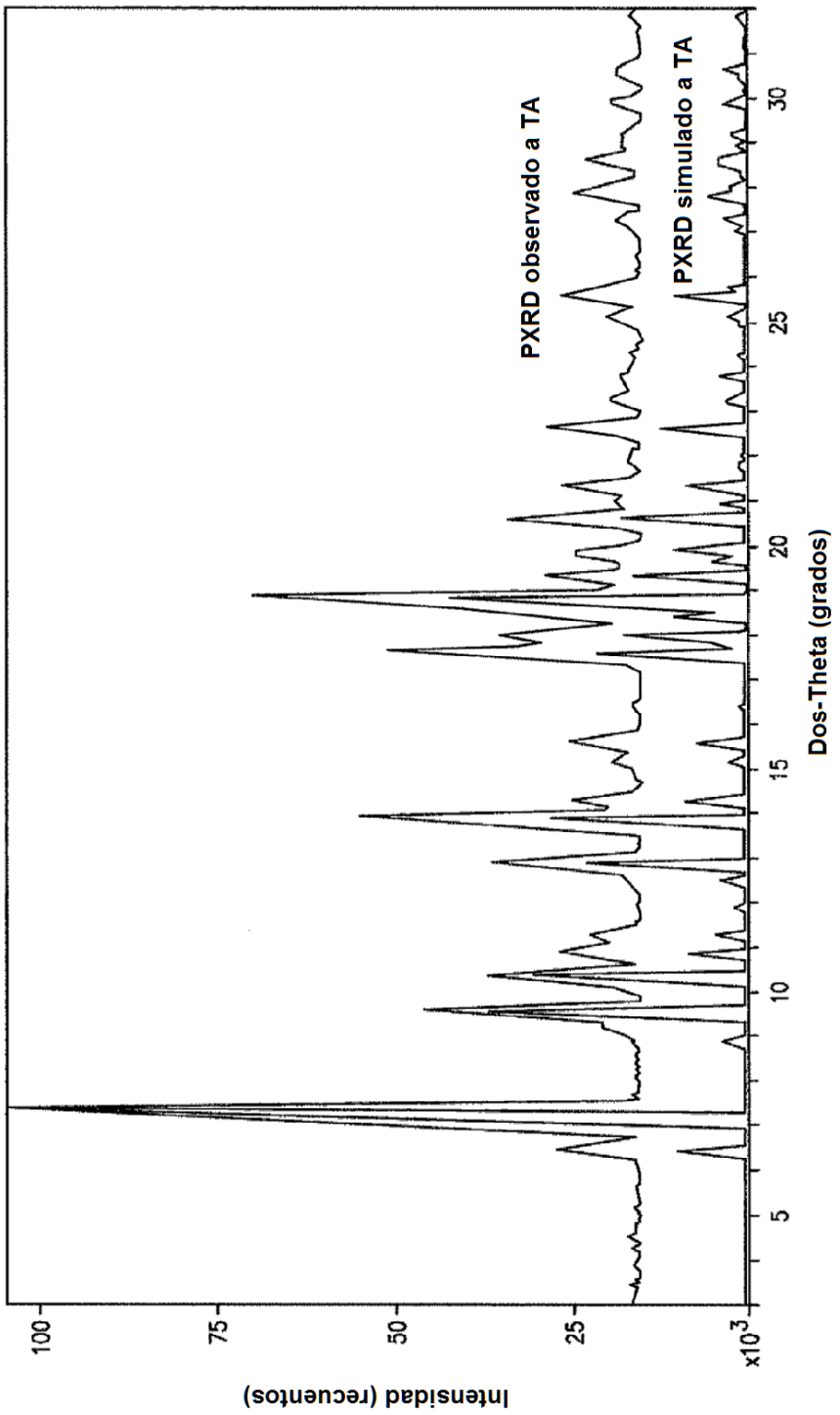

PXRD observado a TA
PXRD simulado a TA
Dos-Theta (grados)
Intensidad (recuentos)
x10^3
100
75
50
25
5
10
15
20
25
30

FIG. 2

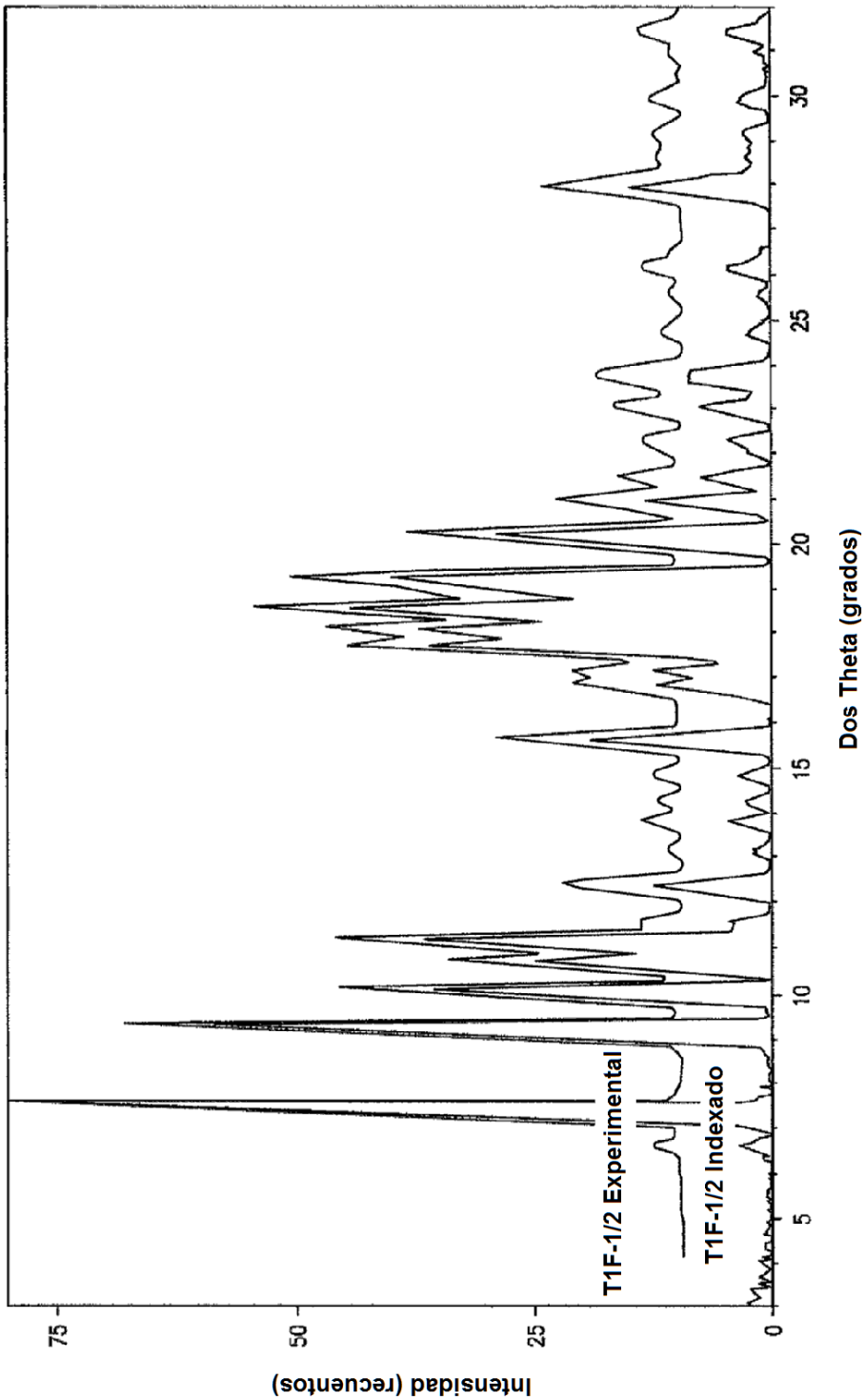

Intensidad (recuentos)
75
50
25
0
5
10
15
20
25
30
Dos Theta (grados)
T1F-1/2 Experimental
T1F-1/2 Indexado

FIG. 3

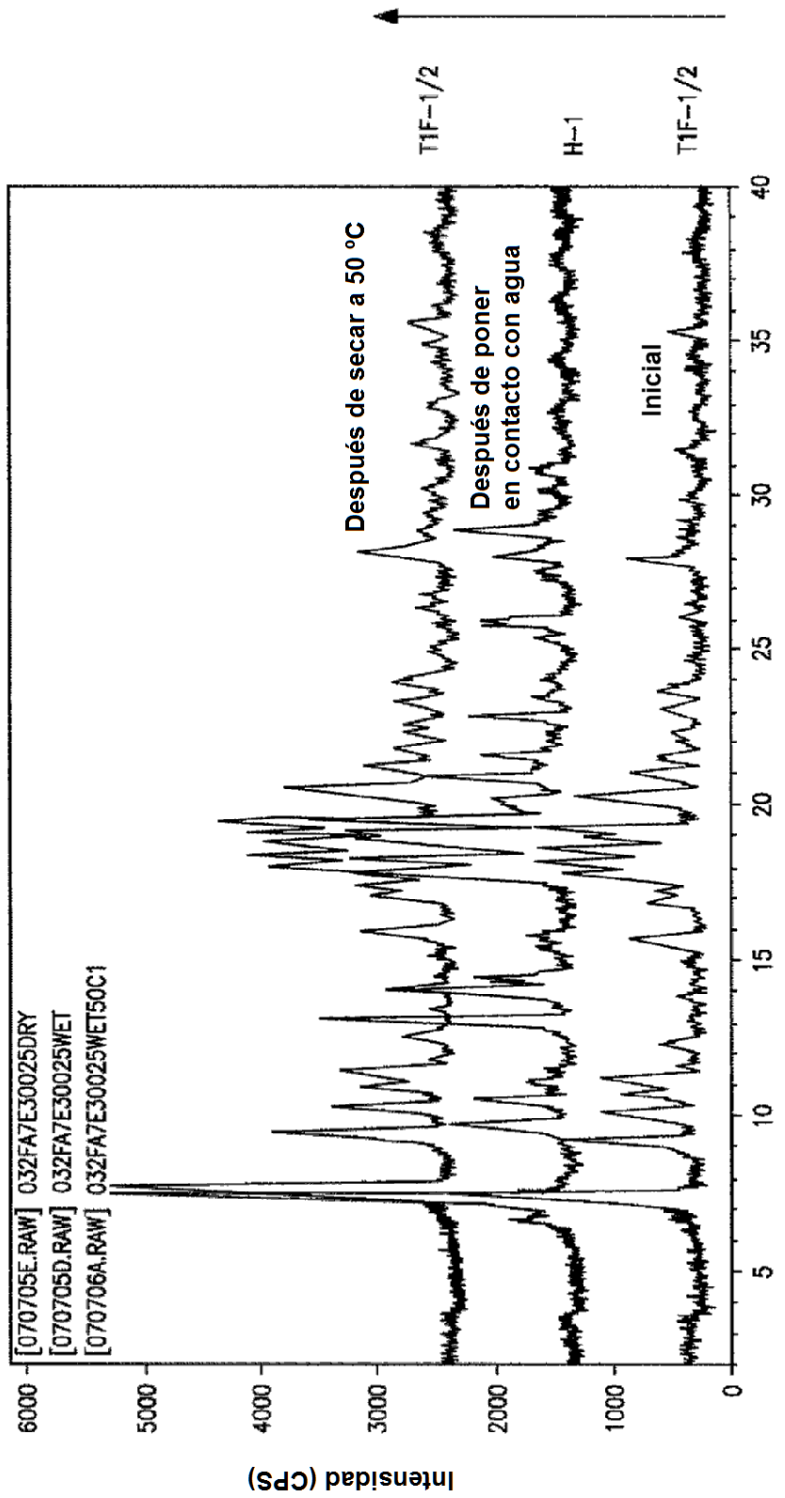

[0707056.RAW] 032FA7E30025DRY
[0707050.RAW] 032FA7E30025WET
[0707060.RAW] 032FA7E30025WET50C1
Después de secar a 50 °C
Después de poner en contacto con agua
Inicial
T1F-1/2
H-1
T1F-1/2
Intensidad (CPS)
2-Theta (°)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
5
10
15
20
25
30
35
40

FIG. 4

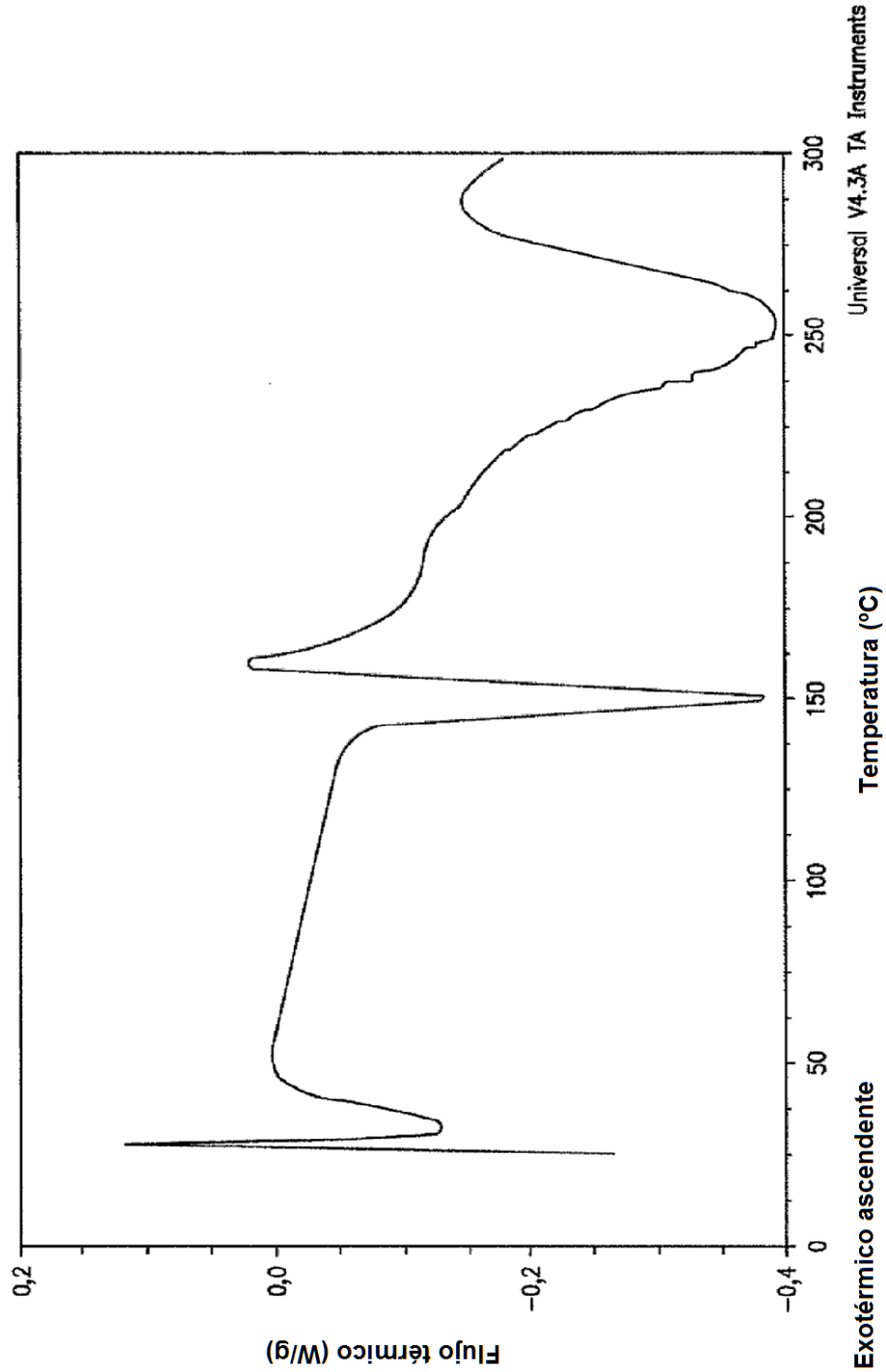

0,2
0,0
−0,2
−0,4
Flujo térmico (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (°C)
Exotérmico ascendente
Universal V4.3A TA Instruments

FIG. 5

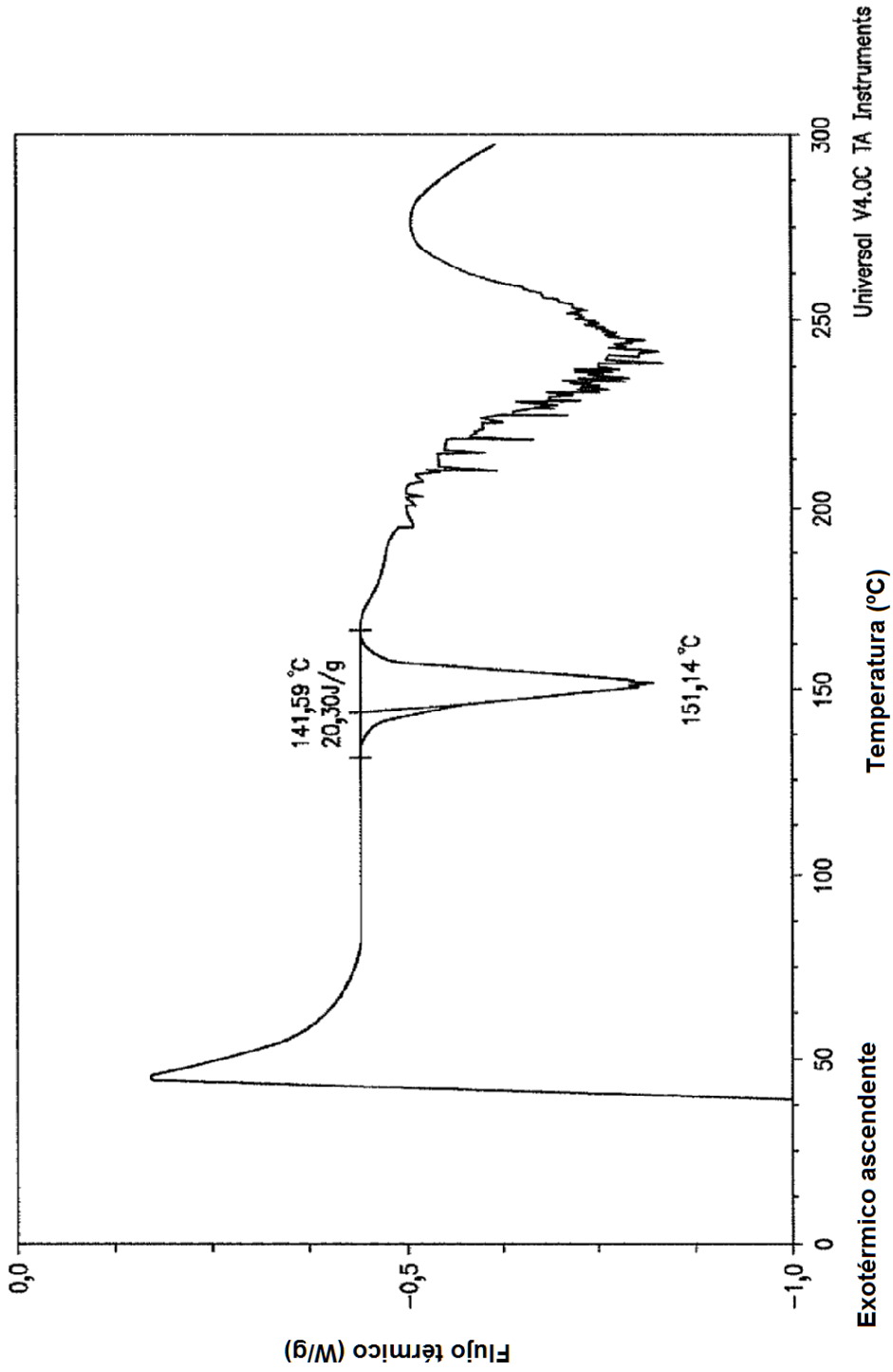

Flujo térmico (W/g)
0,0
−0,5
−1,0
Exotérmico ascendente
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura (°C)
Universal V4.0C TA Instruments
141,59 °C
20,30J/g
151,14 °C

FIG. 6

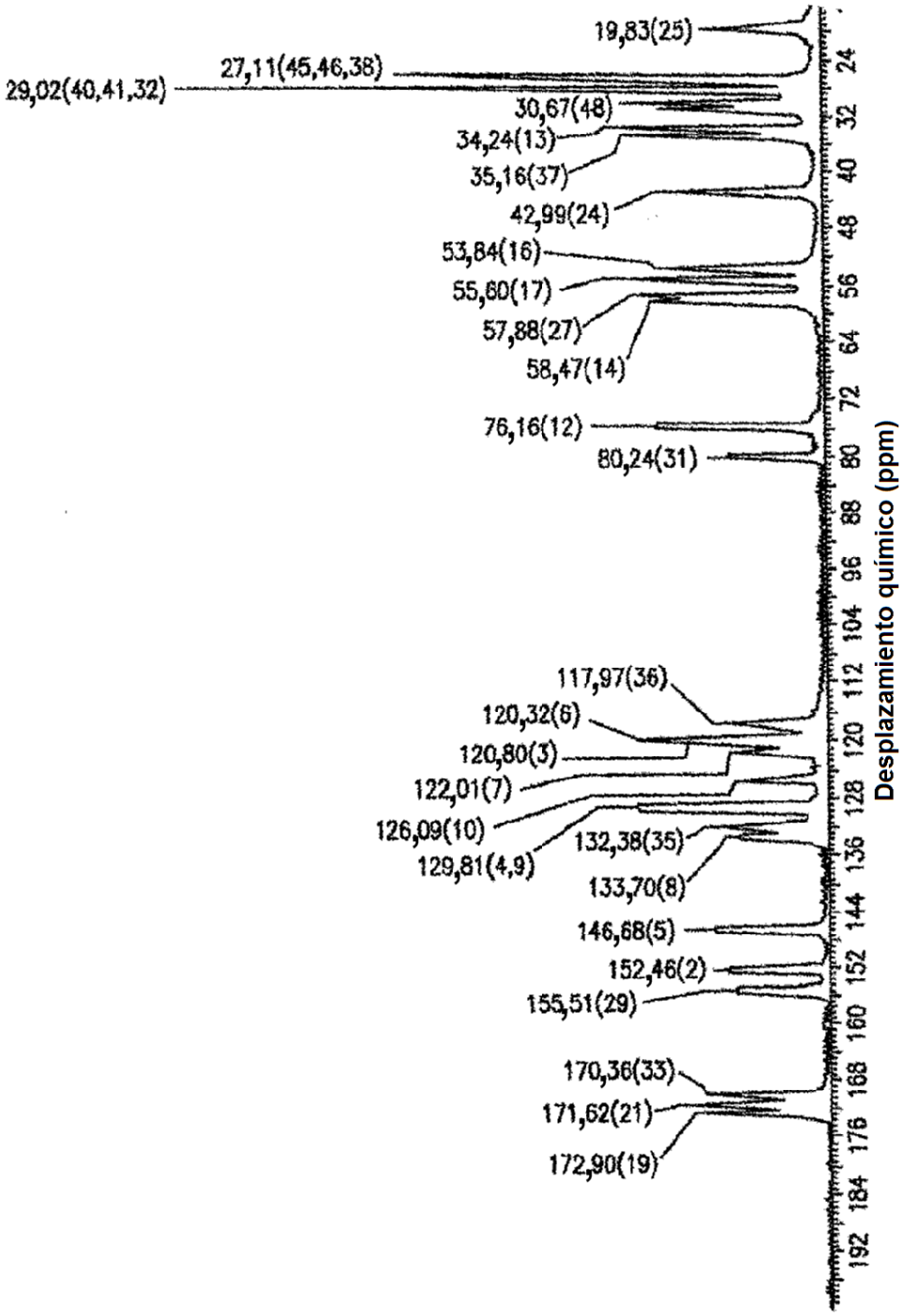

19,83(25)
27,11(45,46,38)
29,02(40,41,32)
30,67(48)
34,24(13)
35,16(37)
42,99(24)
53,84(16)
55,60(17)
57,88(27)
58,47(14)
76,16(12)
80,24(31)
117,97(36)
120,32(6)
120,80(3)
122,01(7)
126,09(10)
129,81(4,9)
132,38(35)
133,70(8)
146,68(5)
152,46(2)
155,51(29)
170,36(33)
171,62(21)
172,90(19)
24
32
40
48
56
64
72
80
88
96
104
112
120
128
136
144
152
160
168
176
184
192
Desplazamiento químico (ppm)

FIG. 7

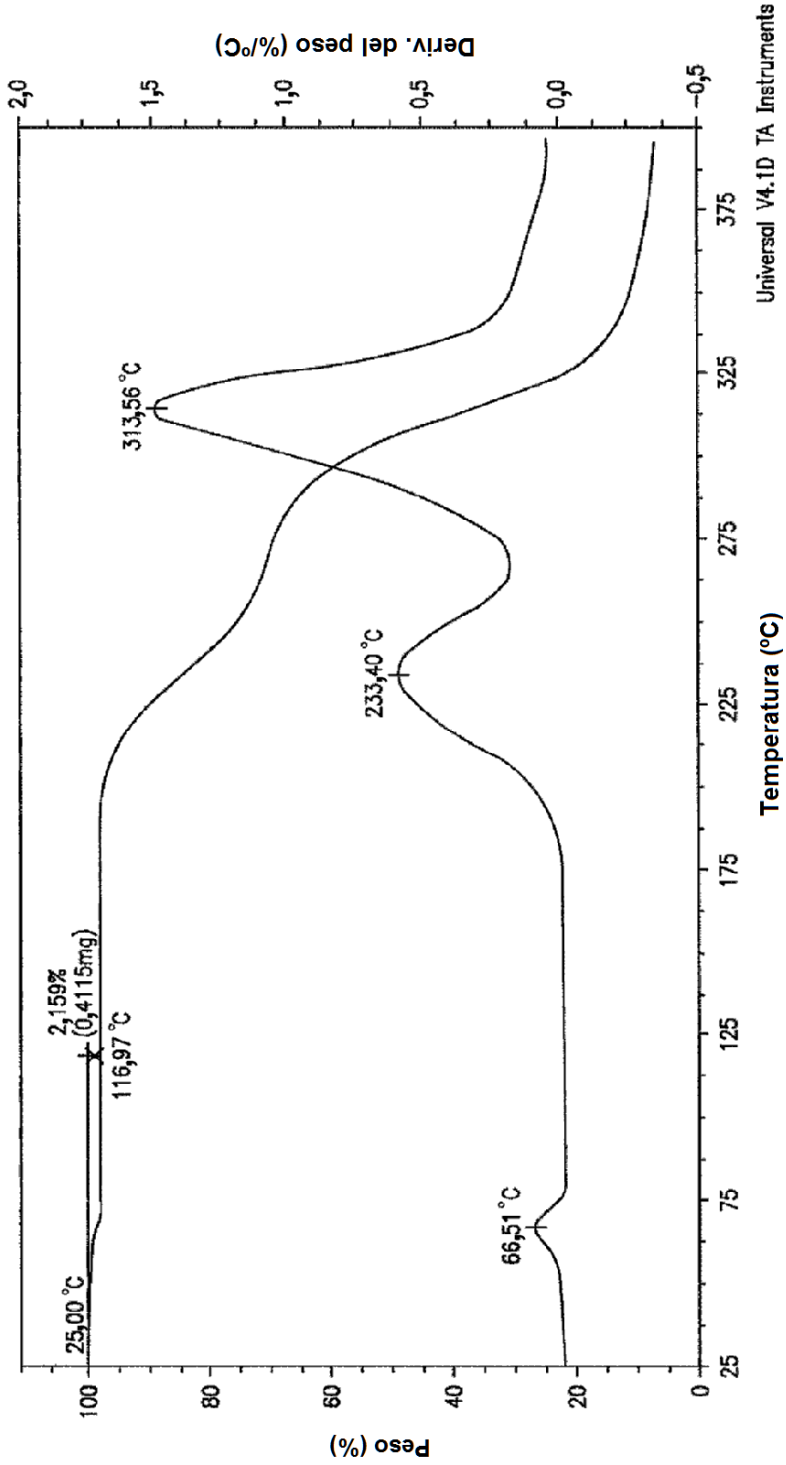

Deriv. del peso (%/°C)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
313,56 °C
233,40 °C
66,51 °C
2,159%
(0,4115mg)
116,97 °C
25,00 °C
Peso (%)
100
80
60
40
20
0
25
75
125
175
225
275
325
375
Temperatura (°C)
Universal V4.1D TA Instruments

FIG. 8

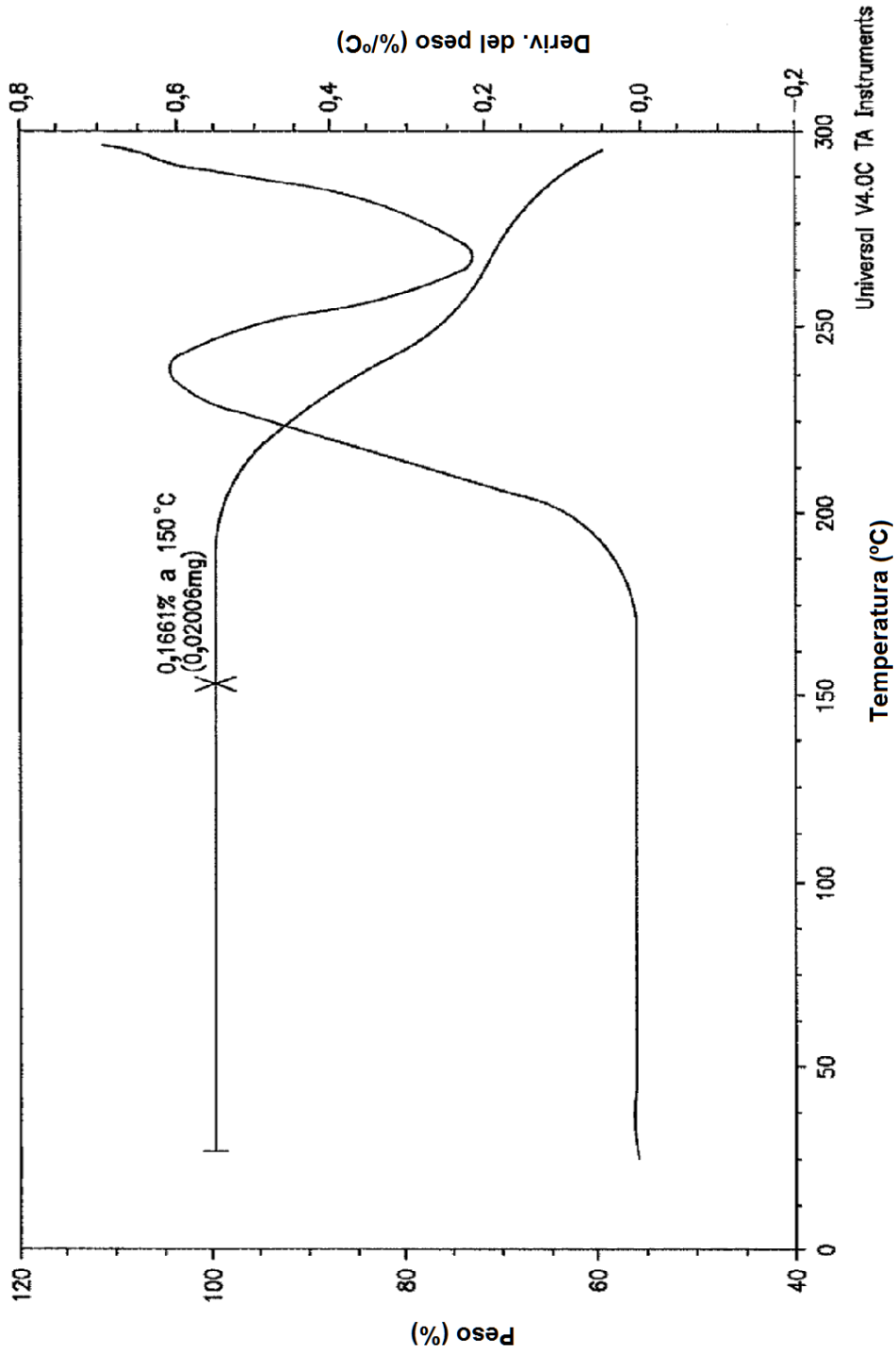

Deriv. del peso (%/°C)
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
-0,2
Universal V4.0C TA Instruments
300
250
200
150
100
50
0
Temperatura (°C)
120
100
80
60
40
Peso (%)
0,1661% a 150 °C
(0,02006mg)

FIG. 9