

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 670**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/06** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2007 E 13167750 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2650291**

54 Título: **Compuestos antifúngicos cristalinos**

30 Prioridad:

**07.08.2006 US 835863 P**

**07.08.2006 EP 06380225**

**26.06.2007 US 929408 P**

**26.06.2007 EP 07380186**

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

**05.02.2018**

73 Titular/es:

**PALAU PHARMA, S.A. (100.0%)**

**Av. Camí Reial 51-57**

**08184 Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**PAREDES, ANTONIO CANOVAS;**

**ORPI, JAVIER BARTROLI;**

**GRAU, ELIES MOLINS;**

**SERRA, ANNA ROIG;**

**MEYER, KEVIN y**

**LORIMER, KEITH**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 652 670 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

Compuestos antifúngicos cristalinos

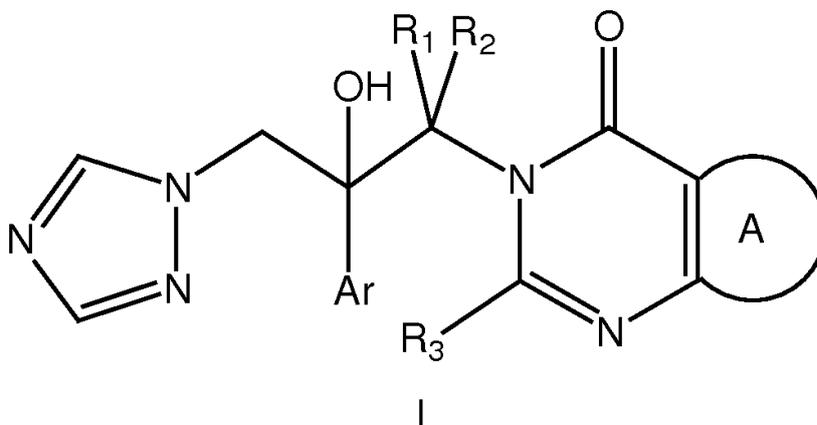
## 5 Campo de la invención

[0001] El presente objeto se refiere a una nueva forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona y composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina. El presente objeto se refiere a la Forma cristalina específica III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

Antecedentes de la invención

[0002] La Patente EEUU nº 5,807,854 divulga varios compuestos antifúngicos nuevos de la fórmula I:

15



Métodos de fabricación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas en animales. Uno de los compuestos específicamente ejemplificados que entra dentro de este género es el albaconazol, que también tiene el nombre químico (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. Sin embargo, esta patente no revela, ni se refiere a, ni siquiera sugiere los beneficios de obtener formas cristalinas específicas de los compuestos de la fórmula I.

20

[0003] Para preparar composiciones farmacéuticas que contienen (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona para su administración a mamíferos de acuerdo con los estrictos requisitos de registro de salud de las autoridades de registro de salud estadounidenses e internacionales, por ejemplo los requisitos de las Good Manufacturing Practice (GMP) de la U.S. Food and Drug Administration, hay una necesidad de producir (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en una forma lo más pura posible, especialmente una forma con propiedades físicas constantes y consistentes.

25

30

[0004] Un proceso para la preparación de derivados de pirimidona útiles como agentes antifúngicos es conocido de la EP 1 282 084 A2.

35

[0005] Además, la actividad de síntesis y antifúngica de las 4(3H)-quinazolinonas 3-sustituidas ha sido descrita por Bartoli et al. (J. Med. Chem. 1998, 41,1869-1882).

40

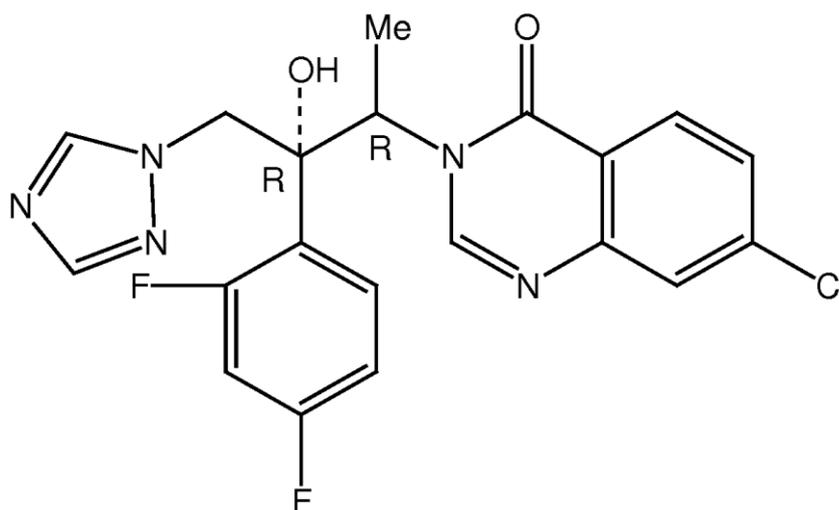
[0006] Asimismo, la actividad antifúngica de albaconazol ha sido confirmada por Sorbera et al. (Drugs of the Future 2003), 28 (6): 529-537).

45

[0007] Asimismo, el polimorfismo cristalino de los compuestos orgánicos ha sido descrito por Caira (Topics in Current Chemistry, Vol. 198 Springer Verlag Berlín Heidelberg 1998).

## Resumen de la invención

[0008] Por consiguiente, el presente objeto proporciona varias formas cristalinas de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona representadas por la fórmula II:



II

[0009] Previamente, se sabía que este compuesto existe en una forma amorfa. Ahora, se ha reconocido que el compuesto puede existir como una de seis formas cristalinas que se han identificado actualmente. Por consiguiente, se contempla aquí una forma cristalina de este compuesto, como una forma cristalina pura sustancialmente desprovista de la forma amorfa del compuesto y de cualquier disolvente residual. A este respecto, se contempla aquí la forma cristalina sustancialmente pura de la Forma III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

[0010] A este respecto, una forma de realización preferida del presente objeto se refiere a una forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona, que comprende el producto de reacción de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona y un disolvente orgánico. En otra forma de realización preferida, el presente objeto se refiere a una forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende el producto de reacción de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona y un disolvente orgánico en presencia de agua.

[0011] El objeto se refiere a una forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que es la Forma III.

[0012] Asimismo, el presente objeto se refiere a una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz en el plano antimicrobiano o antifúngico de una Forma cristalina III sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de las mismas y un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

[0013]

La Fig. 1 presenta un modelo XRPD característico de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

La Fig. 2 presenta un espectro IR característico de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

La Fig. 3 presenta un termograma DSC característico de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

Descripción detallada de la invención

[0014] Los términos "administrar", "administración" y similares tal y como aquí se utilizan se refieren a cualquier método que, en las buenas prácticas médicas o cosméticas, entrega la composición a un sujeto de forma que le proporcione un efecto terapéutico.

[0015] El grupo de palabras "disolvente acuoso" tal y como aquí se utiliza se refiere a un disolvente como agua o que contiene agua. Otros componentes disueltos pueden estar presentes en pequeñas cantidades, como sales, tampones y otros componentes que un experto en la materia entiende como presentes opcionalmente en una solución acuosa.

[0016] El grupo de palabras "forma cristalina" tal y como aquí se utiliza se refiere a cristales de la misma molécula con propiedades físicas diferentes como resultado del orden de las moléculas en la red cristalina. Por consiguiente, tal y como aquí se utiliza la frase "forma cristalina" se destina a referirse a formas cristalinas diferentes, polimorfos, pseudopolimorfos y formas de solvato de una entidad molecular única. Las diferentes formas cristalinas de un solo compuesto pueden tener propiedades químicas, físicas, mecánicas, eléctricas, termodinámicas y/o biológicas diferentes entre sí. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por las formas cristalinas afectan a parámetros farmacéuticos como la estabilidad en el almacenamiento, la compresibilidad, la densidad (importante en la formulación y la fabricación del producto), los índices de disolución (un factor importante en la determinación de la biodisponibilidad), la solubilidad, el punto de fusión, la estabilidad química, la estabilidad física, la fluidez del polvo, la compactación y la morfología de las partículas. Cada forma cristalina de un compuesto individual por separado mostrará propiedades químicas, físicas, mecánicas, eléctricas, termodinámicas y biológicas consistentes.

[0017] El término "derivado" tal y como aquí se utiliza se refiere a cualquier hidrato, solvato, sal, racemato, isómero, enantiómero, profármaco, metabolito, éster u otro análogo o derivado de un compuesto químico o molécula particular. El término "derivado" también puede designar una modificación de los compuestos descritos que incluye, pero no se limita a productos de hidrólisis, reducción u oxidación de los compuestos descritos. Las reacciones de hidrólisis, reducción y oxidación se conocen en la técnica.

[0018] Pueden tener lugar diferencias en la estabilidad a causa de cambios en la reactividad química (por ejemplo oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se descolora más rápidamente cuando está compuesta por una forma cristalina que cuando está compuesta por otra forma cristalina) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se rompen en el almacenamiento ya que una forma cristalina cinéticamente favorable se convierte en una forma cristalina termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de una forma cristalina son más susceptibles de descomponerse con una humedad elevada). Como resultado de diferencias en la solubilidad/disolución, algunas transiciones de forma cristalina afectan a la potencia y/o toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en la preparación; por ejemplo, una forma cristalina puede tener más posibilidades de formar solvatos o puede ser difícil de filtrar y de limpiar hasta que quede libre de impurezas (es decir, la distribución de la forma y el tamaño de las partículas puede variar si se compara una forma cristalina con otra).

[0019] Tal y como aquí se usan, los grupos de palabras "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente o sustancia activa, o agente o sustancia farmacéuticamente activa, que son sinónimos aquí, se refieren a una cantidad del agente farmacéuticamente activo suficiente para tener un efecto terapéutico tras la administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo puede causar, causará, o está previsto que cause un alivio de los síntomas. Las cantidades eficaces del agente farmacéuticamente activo variarán según la enfermedad o enfermedades tratadas farmacéuticamente, la gravedad de la enfermedad, la duración del tratamiento, los componentes específicos de la composición usados y factores similares.

[0020] El grupo de palabras "sales farmacéuticamente aceptables", tal y como aquí se usa, se refiere a sales de cierta(s) sustancia(s) que poseen la misma actividad que el/los compuesto(s) no modificado(s) y que no son indeseables ni biológicamente ni de otra forma. Se puede formar una sal con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos. Algunos ejemplos no limitativos de ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencensulfónico, ácido bisulfónico, ácido bórico, ácido butírico, ácido camfórico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glicérico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido de glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftilanosulfónico, ácido naftílico, ácido nicotínico, ácido nitroso, ácido oxálico, pelargónico, ácido fosfórico, ácido propiónico, sacarina, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido tioglicólico, ácido tiosulfúrico, ácido tosílico, ácido undecilénico y aminoácidos derivados naturalmente y sintéticamente.

[0021] Si se utilizan bases orgánicas, es preferible utilizar bases poco volátiles, por ejemplo alcanolaminas de bajo peso molecular como etanolamina, dietanolamina, N-etiletanolamina, N-metildietanolamina, trietanolamina, dietilaminoetanol, 2-amino-2-metil-n-propanol, dimetilaminopropanol, 2-amino-2-metilpropanediol y triisopropanolamina. A este respecto, se prefiere particularmente la etanolamina. Otras bases poco volátiles que pueden ser mencionadas son, por ejemplo, etilendiamina, hexametilendiamina, morfolina, piperidina, piperazina, ciclohexilamina, tributilamina, dodecilamina, N,N-dimetildodecilamina, estearilamina, oleilamina, bencilamina, dibencilamina, N-etilbencilamina, dimetilstearylamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperacina, 4-metilciclohexilamina, y N-hidroxiethylmorfolina.

[0022] También se pueden utilizar sales de hidróxidos de amonio cuaternario como el hidróxido de trimetilbencilamonio, el hidróxido de tetrametilamonio o el hidróxido de tetraetilamonio, así como la guanidina y sus derivados, en particular sus productos de alquilación. Sin embargo, también es posible emplear como agentes de

formación de sal, por ejemplo, alquilaminas de bajo peso molecular como metilamina, etilamina o trietilamina. También son adecuadas como componentes para ser empleadas según el presente objeto aquellas sales con cationes inorgánicos, por ejemplo, sales de metal alcalino, en particular sodio, potasio, o sales amónicas, sales de metal alcalinotérreo como, en particular, el magnesio, o sales de calcio, al igual que sales con o cationes bi o tetravalentes, por ejemplo, sales de zinc, aluminio o zirconio. También se contemplan sales con bases orgánicas, como sales de dicitohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, como arginina, lisina, y etcétera. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferior, como metilo, etílico, propilo, y cloruros de butilo, bromuros, y yoduros; sulfatos de dialquilo, tal como dimetil, dietilo dibutil, y sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, lauril, miristilo, y estearilo; haluros de asma, como bencilo y bromuros de fenetilo; y otros. Así se obtienen los productos solubles en agua o aceite o dispersables.

[0023] El grupo de palabras "producto de reacción" tal y como aquí se utiliza se refiere a cualquier forma cristalina obtenida a partir de los procesos aquí descritos, que incluyen, pero no se limitan a anhídratos, hidratos, polimorfos, solvatos, n-óxidos y/o sales de estas formas cristalinas.

[0024] El grupo de palabras "sustancialmente pura" tal y como aquí se utiliza se refiere a una forma cristalina individual sustancialmente desprovista de todas las otras formas cristalinas, al igual que de productos de degradación de la forma cristalina, la forma amorfa y cualquier disolvente residual, y es al menos un 85 % pura sobre la base de un % en peso, a menos que se especifique lo contrario. Preferiblemente, la forma cristalina tiene al menos un 90 % de pureza sobre la base de un % en peso. Más preferiblemente, la forma cristalina tiene al menos un 93 % de pureza sobre la base de un % en peso. Aún más preferiblemente, la forma cristalina tiene al menos un 95 % de pureza sobre la base de un % en peso. Aún más preferiblemente, la forma cristalina tiene al menos un 97 % de pureza sobre la base de un % en peso.

[0025] El término "tratamiento" como aquí se utiliza se refiere al proceso de producción de un efecto en la actividad, función, salud o condición biológica de un organismo donde tal actividad es mantenida, mejorada, disminuida, o aplicada de forma conforme con la salud general y el bienestar del organismo.

[0026] Otros términos tal y como aquí se utilizan se entienden como definidos por sus significados bien conocidos en la técnica.

Formas cristalinas de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona

[0027] Seis formas cristalinas diferentes del compuesto (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona han sido actualmente identificadas: las Formas cristalinas I, II, III, IV, V y VI. De estas formas cristalinas diferentes, la más preferida proporcionará un fármaco antifúngico, antimicrobiano con el mínimo contenido de impureza, la mayor calidad de producto consistente, la mayoría de características físicas consistentes incluidas el color, el índice de disolución, así como facilidad para la manipulación, y la mayor estabilidad a largo plazo en comparación con las otras formas cristalinas o la forma amorfa.

[0028] Estas formas cristalinas, concretamente, las Formas I-VI fueron identificadas como seis formas de cristal diferentes. Algunas características físicas de estas formas cristalinas generadas durante los estudios de cristalización son las siguientes:

- Forma I: obtenida generalmente cristalizando la forma amorfa utilizando condiciones de cristalización de CO<sub>2</sub> supercríticas. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC característico.
- Forma II: obtenida generalmente cristalizando la forma amorfa usando condiciones de cristalización de CO<sub>2</sub> supercríticas. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC característico.
- Forma III: obtenida generalmente bajo condiciones de cristalización convencionales utilizando una variedad de disolventes como etanol, acetato de etilo, diclorometano y una combinación de etanol y acetato de etilo. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC con un fuerte pico endotérmico que comienza a aproximadamente 99°C. No se detectaron productos de degradación de la forma III después de 6 meses de almacenamiento a 30°C/65 % RH y 25°C/60 % RH.
- Forma IV: obtenida generalmente resolviendo en primer lugar cualquier forma en el etanol, a continuación, suspendiendo esta solución en el agua y removiendo durante un tiempo determinado. Esta forma también se puede obtener directamente de la forma amorfa o las Formas III o VI de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona después de un largo periodo de tiempo de almacenamiento, por ejemplo, después de 3 meses de almacenamiento a 40°C y 75 % RH, ya que algunas de las formas originales, aunque no todas, se convierten en la Forma IV. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC con un fuerte pico endotérmico que comienza a aproximadamente 121°C.

- Forma V: obtenida generalmente bajo condiciones de cristalización convencionales, generalmente disolviendo en primer lugar la forma amorfa en el acetato de etilo y, a continuación, añadiendo hexano a esta solución. Opcionalmente, se puede añadir a continuación éter dietílico. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC con un fuerte pico endotérmico que comienza a aproximadamente 108°C. La Forma V puede ser caracterizada de la mejor forma como una fase cristalina que contiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 % en peso de acetato de etilo y entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5 % en peso de hexano.
- Forma VI: obtenida generalmente suspendiendo (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en etanol acuoso o enfriando lentamente una solución de etanol acuoso saturada que ha sido inoculada. Esta forma se puede obtener cuando la suspensión comprende cualquier otra forma de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona, como la forma amorfa, la forma III, la forma IV, la forma V o combinaciones de las mismas. Se detectó una conversión completa de una suspensión de la Forma III a 45°C a la Forma VI después de 3 horas en el agua-etanol (1:9). Se prefieren actividades de agua altas para preparar la Forma VI para asegurar que no se generan las Formas III y/o V. Esta forma muestra un diagrama XRPD característico, un espectro IR característico y un perfil de DSC con un fuerte pico endotérmico que oscila entre aproximadamente 102°C y 108°C. La Forma VI puede ser caracterizada de la mejor forma como un monohidrato no higroscópico.

## 20 Pureza

[0029] El presente objeto contempla una Forma cristalina III sustancialmente pura y/o aislada de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. A este respecto, el presente objeto contempla la forma cristalina que está sustancialmente desprovista de la forma amorfa y de cualquier disolvente residual sobre la base de un % en peso, a menos que aquí se indique lo contrario. En una forma de realización preferida, el presente objeto contempla particularmente la forma cristalina libre de cualquier disolvente residual, a menos que aquí se indique lo contrario. Sin importar lo anterior, la forma cristalina contemplada aquí puede ser en una forma hidratada y puede por tanto contener una cantidad determinada de agua. En formas de realización preferidas a este respecto, la forma cristalina se puede formar como hidrato y contener aproximadamente un 10 % o menos de agua. En una forma de realización preferida alternativa, el presente objeto contempla la forma cristalina también sustancialmente desprovista de las otras formas cristalinas.

[0030] En una forma de realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene menos de aproximadamente el 10 % en peso de una forma cristalina diferente o una forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso.

[0031] En otra forma de realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene al menos un 90 % de pureza definido por difracción de rayos X de polvo.

[0032] En otra forma de realización, la forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene menos de aproximadamente el 10 % en peso de cualquier disolvente residual.

[0033] Por ejemplo, el presente objeto contempla la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que tiene menos de aproximadamente el 10 % en peso de cualquier disolvente residual y la forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso; por consiguiente, el presente objeto contempla la forma cristalina con al menos un 90 % de pureza definido por difracción de rayos X de polvo.

[0034] En un ejemplo alternativo, el presente objeto además contempla la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que también tiene menos de aproximadamente el 10 % en peso de las formas cristalinas I, II, IV, V, o VI de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso;

[0035] En una forma de realización preferida, el presente objeto contempla la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que tiene menos de aproximadamente el 7 % en peso de cualquier disolvente residual y la forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso, o tiene un 93 % de pureza definido por difracción de rayos X de polvo. En una forma de realización preferida alternativa a este respecto, el presente objeto puede contemplar además la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que también tiene menos de aproximadamente el 7 % en peso de las otras formas cristalinas de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso.

[0036] En una forma de realización particularmente preferida, el presente objeto contempla la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que tiene menos de aproximadamente el 5 % en peso de cualquier disolvente residual y la forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso, o tiene un 95 % de pureza definido por difracción de rayos X de polvo. En una forma de realización preferida alternativa a este respecto, el presente objeto puede contemplar además la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que también tiene menos de aproximadamente el 5 % en peso de las otras formas cristalinas de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso.

[0037] En otra forma de realización preferida, el presente objeto contempla la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que tiene menos de aproximadamente el 10 % en peso de cualquier disolvente residual. En otra forma de realización preferida a este respecto, el presente objeto contempla la forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que tiene menos del 7 %, más preferiblemente menos del 5 % en peso, de cualquier disolvente residual.

[0038] La forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene un diagrama de difracción de rayos x de polvo (XRPD) característico con posiciones 2-theta de alrededor de 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 15,57; 17,63; 18,66; 20,85; 26,65 y 27,12 +/- 0,2.

[0039] En otra forma de realización, la Forma cristalina III sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característico que puede contener al menos una posición 2-theta seleccionada del grupo que consiste en aquellas de alrededor de 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 14,33; 14,68; 14,89; 15,57; 16,35; 16,68; 17,27; 17,63; 18,66; 19,32; 20,85; 22,12; 22,49; 23,58; 24,63; 25,02; 26,65; 27,12; 28,74; 29,11; 29,81; 31,35 y 33,48 +/- 0,2.

[0040] La Forma cristalina III sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característico que puede contener al menos una posición 2-theta seleccionada del grupo que consiste en aquellas de alrededor de 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 15,57; 17,63; 18,66; 20,85; 26,65 y 27,12 +/- 0,2. En otras formas de realización preferidas, la Forma cristalina III sustancialmente pura tiene dos o más de los picos de XRPD identificados arriba. En otras formas de realización, la forma cristalina tiene tres o más de los picos de XRPD identificados arriba. En otras formas de realización, la forma cristalina tiene cuatro o más de los picos de XRPD identificados arriba.

[0041] En una forma de realización, la Forma cristalina III sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona tiene un diagrama de espectro infrarrojo que puede contener al menos una posición de línea espectral seleccionada del grupo que consiste en aquellas a 1677,0; 1600,0; 1557,5; 1498,3; 1462,6; 1403,0; 1318,4; 1272,5; 1254,1; 1170,0; 1138,7; 1101,6; 1060,2; 1016,4; 966,7; 932,7; 902,4; 855,5; 801,5; 785,8; 694,0; 677,9; 665,4; 631,7; 532,7 y 411,6  $\text{cm}^{-1}$ .

[0042] En otras formas de realización preferidas, la forma cristalina tiene dos o más de los picos de XRPD identificados en cualquiera de las formas de realización descritas aquí. En otras formas de realización, la forma cristalina tiene tres o más de los picos de XRPD identificados en cualquiera de las formas de realización descritas aquí. En otras formas de realización adicionales, la forma cristalina tiene cuatro o más de los picos de XRPD identificados en cualquiera las formas de realización descritas aquí.

[0043] En otra forma de realización, la forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona se caracteriza por al menos una de las siguientes propiedades: un diagrama de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al que se presenta en la figura 1; un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente similar al que se presenta en la figura 3.

[0044] En una forma de realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona se caracteriza por al menos una de las siguientes propiedades: un termograma de calorimetría diferencial de barrido que exhibe un gran endotermo de alrededor de 102°C y que tiene una temperatura de inicio de alrededor de 87°C; o unos espectros infrarrojos con picos espectrales infrarrojos característicos a 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 y 698  $\text{cm}^{-1}$ . En una forma de realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura se caracteriza por tener unos espectros infrarrojos con al menos dos de las posiciones de pico espectral infrarrojo característico a 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760, y 698  $\text{cm}^{-1}$ . En otra forma de realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura se caracteriza por tener unos espectros infrarrojos con al menos tres de las posiciones de pico espectral infrarrojo características. En otra forma de

realización preferida, la forma cristalina sustancialmente pura se caracteriza por tener unos espectros infrarrojos que tienen al menos cuatro de las posiciones de pico espectral infrarrojo características.

5 [0045] Adicionalmente, el presente objeto contempla formas cristalinas sustancialmente puras de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona sustancialmente desprovistas de productos de degradación de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. A este respecto, el presente objeto también contempla una Forma cristalina III sustancialmente pura de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que no tiene menos del 97 % de pureza respecto a las otras formas del compuesto o cualquier producto de degradación.

Forma III

15 [0046] La Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona fue identificada en parte por su diagrama XRPD característico. Se midió el diagrama de XRPD para la Forma III a temperatura ambiente utilizando un difractor Philips X'Pert equipado con un goniómetro  $\theta/2\theta$ , un tubo de Cu funcionando a 50 kV y 40 mA (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$ ), una rendija de divergencia =  $1/4^\circ$ , rendijas Soller = 0.04 rad, una rendija antidispersión =  $1/4^\circ$ , una rendija de recepción = 0,10 mm y un monocromador secundario curvado de grafito. Los datos fueron recogidos en el rango  $2\text{-}35^\circ$  de  $2\theta$  utilizando una técnica step-scan con un tamaño de paso =  $0,02^\circ$  y un tiempo por paso = 20 S.

20 [0047] Se observó un diagrama XRPD característico distintivo de la Forma III, como se representa en la Fig.1. Las posiciones  $2\text{-}\theta$  características y las intensidades correspondientes observadas en este diagrama específico se resumen más abajo en la Tabla 1.

25

Tabla 1

Posiciones 2-theta e intensidades XRPD características de la Forma III	
Posiciones XRPD 2-theta características (+/-0,2)	Intensidad Relativa XRPD característica (%)
4,08	51
5,73	34
6,22	13
7,77	36
8,15	60
8,80	30
11,25	61
11,47	29
12,44	48
13,09	17
14,33	46
14,68	98
14,89	60
15,57	68
16,35	43
16,68	58
17,27	29
17,63	40
18,66	100
19,32	12
20,85	71
22,12	25
22,49	18
23,58	29
24,63	20
25,02	24
26,65	48
27,12	77
28,74	15
29,11	17
29,81	23
31,35	10
33,48	8

## ES 2 652 670 T3

[0048] Las posiciones 2-theta y las intensidades correspondientes más pertinentes observadas para este diagrama XRPD específico para la Forma III se resumen más abajo en la Tabla 2.

Tabla 2

5

Posiciones e intensidades 2-theta XRPD más pertinentes para la Forma III	
Posiciones XRPD 2-theta características (+/-0,2)	Intensidad Relativa XRPD característica (%)
4,08	51
5,73	34
6,22	13
7,77	36
8,15	60
8,80	30
11,25	61
11,47	29
12,44	48
13,09	17
15,57	68
17,63	40
18,66	100
20,85	71
26,65	48
27,12	77

[0049] Un conjunto de picos XRPD que caracteriza únicamente la forma III tiene posiciones 2-theta a alrededor de 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 15,57; 17,63; 18,66; 20,85; 26,65 y 27,12 +/- 0,2.

10 [0050] El espectro infrarrojo completo de la Forma cristalina III se muestra en la Fig. 2 y se caracteriza como se resume más abajo en la Tabla 3.

Tabla 3

Espectro infrarrojo de la Forma III
Frecuencia (cm <sup>-1</sup> ) (+/-0,1)
1677.0
1600.0
1557.5
1498.3
1462.6
1403.0
1318.4
1272.5
1254.1
1170.0
1138.7
1101.6
1060.2
1016.4
966.7
932.7
902.4
855.5
801.5
785.8
694.0
677.9
665.4
631.7
532.7
411.6

[0051] Además, se observó que la Forma III tenía un pico endotérmico característico que comenzaba a alrededor de 99 +/- 5 grados C usando un análisis DSC, como se representa en la Fig.3.

#### Recogida de datos

[0052] Se aisló una aguja incolora de  $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2 \cdot H_2O$  de 1:1 de suspensión de etanol-agua y se determinó la estructura por difracción de rayos X de monocristal. La aguja, que tenía unas dimensiones aproximadas de 0,45 x 0,13 x 0,13 mm, fue colocada sobre una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos fueron realizados utilizando radiación Mo K  $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073\text{\AA}$ ) en un KappaCCD de Nonius equipado con un monocromador de haz incidente de cristal de grafito.

[0053] Las constantes de celdas para la recogida de datos fueron obtenidas mediante refinamiento de mínimos cuadrados, utilizando los ángulos de ajuste de 6937 reflexiones en el rango de  $3 < \theta < 25^\circ$ . La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK (Z. Otwinowski y W. Minor, Methods Enzymol., 276, 307, 1997, el contenido del cual se incorpora íntegramente por referencia en la presente) fue de  $1,24^\circ$  lo que revela un cristal de mala calidad. Se determinó el grupo espacial mediante el programa XPREP (XPREP en la versión SHELXTL 6.12, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU, 2002, el contenido del programa y los manuales de usuario del programa se incorporan íntegramente por referencia en la presente). Sobre la base de la presencia sistemática de:  $h00$   $h=2n$ ,  $0k0$   $k=2n$ ,  $00l$   $l=2n$ , y del subsiguiente refinamiento de mínimo cuadrado, se determinó que el grupo espacial fue  $P2_12_12_1$  (N.º 19).

[0054] Los datos fueron recogidos hasta un máximo  $2\theta$  de  $50.1^\circ$ , a una temperatura de 150K.

#### Reducción de datos

[0055] Se recogieron un total de 6937 reflexiones, de las cuales 3516 fueron únicas. Se integraron tramas con DENZO-SMN (Z. Otwinowski and W. Minor, Methods Enzymol., 276, 307,1997).

[0056] Se aplicaron correcciones de Lorentz y de polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es de 2,3 /cm para radiación Mo K  $\alpha$ . Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (Z. Otwinowski y W., Minor, Methods Enzymol., 276, 307,1997). Los coeficientes de transmisión oscilaron entre 0.934 y 0.970. Las intensidades de reflexiones equivalentes fueron calculadas según el promedio. El factor de concordancia para la determinación del promedio fue de 14,2 % basado en la intensidad.

#### Solución y refinamiento estructurales

[0057] La estructura se resolvió mediante métodos directos utilizando SIR2004 (M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giaco-vazzo, G. Polidori, y R. Spagna., J. Appl. Crist., 38, 381, 2005, el contenido de los cuales se incorpora íntegramente por referencia en la presente). Los átomos restantes fueron situados en sucesivas síntesis de diferencia de Fourier. Se incluyeron átomos de hidrógeno en el refinamiento, pero se restringieron a depender del átomo al que estaban unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de la matriz completa mediante la minimización de la función:

$$\sum w \left( |F_o|^2 - |F_c|^2 \right)^2$$

[0058] El peso  $w$  se define como  $1/[\sigma^2(F_o^2)+1.9322P]$  donde  $P=(F_o^2+2F_c)/3$

[0059] Los factores de dispersión se tomaron de las "International Tables for Crystallography" ("International Tables for Crystallography", Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Utrecht, Países Bajos, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4., el contenido de las cuales se incorpora íntegramente por referencia en la presente). De las 3516 reflexiones usadas en los refinamientos, solo se utilizaron 2654 reflexiones con  $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$  en el cálculo de R1. El ciclo final de refinamiento incluía 293 parámetros variables y convergía (la mayor variación en los parámetros fue  $< 0,01$  veces su desviación típica estimada) con factores de concordancia ponderados y no ponderados de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.069$$

$$R_w = \sqrt{\left( \sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w (F_o^2)^2 \right)} = 0.102$$

[0060] La desviación típica de una observación de peso unitario fue de 1,09. El pico más alto en la diferencia de Fourier final tuvo una altura de  $0,26 \text{ e/\AA}^3$ . El pico negativo mínimo tuvo una altura de  $-0,30 \text{ e/\AA}^3$ . El factor para la determinación de la estructura absoluta (H. D. Flack, Acta Crist., A39, 876, 1983, el contenido de los cuales se incorpora íntegramente por referencia en la presente) se refinó a 0,02.

[0061] El refinamiento se realizó en un PC LINUX con SHELX-97 (G. M. Sheldrick, SHELXL97. Un programa para el refinamiento de la estructura cristalina. Univ. de Gottingen, Alemania, 1997, el contenido del programa y los manuales de usuario del programa se incorporan íntegramente por referencia en la presente). Los dibujos cristalográficos se hicieron con los programas ORTEP (C. K. Johnson, ORTEPII, Informe ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, EE.UU, 1976 el contenido del informe, el programa y los manuales de usuario del programa, se incorporan íntegramente por referencia en la presente) y Mercury (Mercury 1.4.1, Cambridge Crystallographic Diffraction Center, Cambridge, 2005, el contenido del programa y los manuales de usuario del programa se incorporan íntegramente por referencia en la presente).

[0062] Los parámetros de celda ortorrómbica y el volumen calculado fueron:  $a = 12.0968(15)\text{Å}$ ,  $b = 12.6245(16)\text{Å}$ ,  $c = 13.3520(19)\text{Å}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2039,1(5)\text{Å}^3$ . Para  $Z = 4$  y la fórmula de peso = 449,85g/mol, la densidad calculada es 1,47 g/cm<sup>3</sup>. La calidad de la estructura obtenida fue razonable, como indica el valor  $R$  de 6,9 %. Normalmente, se citan los valores  $R$  el rango de 2 a 6 % para que las estructuras sean determinadas de la forma más fiable (J. Glusker, K. Trueblood, Crystal Structure Analysis: A Primer, 2ª ed.; Oxford University press: Nueva York, 1985; P.87, el contenido del libro al completo se incorpora íntegramente por referencia en la presente).

#### Composiciones farmacéuticas

[0063] En otra forma de realización preferida, el presente objeto se refiere a composiciones farmacéuticas con una cantidad eficaz en el plano antimicrobiano o antifúngico del polimorfo cristalino puro III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización particularmente preferida, estas composiciones farmacéuticas comprenden la Forma cristalina pura III que tiene una pureza de al menos el 85 % en peso, o no más del 15 % en peso de otras formas del compuesto y de cualquier disolvente residual. En una forma de realización más preferida, estas composiciones farmacéuticas comprenden la Forma cristalina pura III que tiene una pureza de al menos el 90 % en peso, con una pureza de al menos el 95 % en peso siendo la más preferida. En otra forma de realización preferida, estas composiciones farmacéuticas comprenden la Forma cristalina pura III que tiene una pureza que varía de aproximadamente el 85 % al 99,99 % de pureza sobre la base de un % en peso. Más preferiblemente, las composiciones comprenden la forma cristalina que tiene una pureza que varía de aproximadamente el 90 % al 99,99 % de pureza sobre la base de un % en peso. Además, más preferiblemente, la forma cristalina tiene una pureza que varía de aproximadamente el 93 % al 99,99 % de pureza sobre la base de un % en peso. Aún más preferiblemente, las composiciones comprenden la forma cristalina que tiene una pureza que varía de aproximadamente el 95 % al 99,99 % de pureza sobre la base de un % en peso. Aún más preferiblemente, las composiciones comprenden la forma cristalina que tiene una pureza que varía de aproximadamente el 97 % al 99,99 % de pureza sobre la base de un % en peso

[0064] La frase "portador farmacéuticamente aceptable" tal y como se usa en este contexto se refiere cualquier sustancia inactiva presente en una de las composiciones aquí descritas en una cantidad eficaz para mejorar la estabilidad, la eficacia u otra característica de dicha composición. Algunos ejemplos no limitativos de tales portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, excipientes, agentes de suspensión, agentes lubricantes, adyuvantes, vehículos, sistemas de entrega, emulsionantes, desintegrantes, absorbentes, adsorbentes, conservantes, surfactantes, colorantes, aromatizantes, emolientes, tampones, modificadores de pH, espesantes, agentes de reblandecimiento del agua, humectantes, fragancias, estabilizadores, agentes de preparación, agentes quelantes, edulcorantes, propulsores, agentes de antiaglomerante, agentes en aumento de viscosidad, solubilizantes, plastificantes, intensificadores de penetración, deslizantes, agentes de filmógeno, productos de relleno, agentes de recubrimiento, ligantes, antioxidantes, agentes de refuerzo, agentes humectantes o cualquier mezcla de estos componentes.

[0065] Los portadores útiles aquí pueden incluir además uno o más rellenos, diluyentes o materiales de encapsulación sólidos o líquidos compatibles adecuados para su administración a humanos o animales.

[0066] Los portadores biocompatibles, tal y como aquí se utilizan, son componentes que no causan ningún tipo de interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición farmacéutica en un ambiente de usuario ordinario. Los posibles portadores farmacéuticos deben tener una toxicidad lo suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración al sujeto del tratamiento.

[0067] Algunos ejemplos no limitativos de sustancias que pueden servir como portador aquí incluyen azúcar, almidón, celulosa y sus derivados, tragacanto potenciado, malta, gelatina, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, sulfato de calcio, aceites vegetales, polioles, ácido algínico, agua sin pirógeno, solución salina isotónica, soluciones de tampón fosfato, manteca de cacao (base de supositorio), emulsionante al igual que otras sustancias no tóxicas farmacéuticamente compatibles usadas en otras formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes como laurilsulfato de sodio, así como agentes colorantes, agentes aromatizantes, excipientes, agentes de fabricación de comprimidos, estabilizadores antioxidantes y conservantes.

[0068] Cualquier portador no tóxico inerte y eficaz puede ser utilizado para formular las composiciones aquí contempladas. Los portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables a este respecto son

conocidos por los expertos en la materia, como los descritos en The Merck Index, edición decimotercera, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, décima edición (2004) de la CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association); y el "Inactive Ingredient Guide" de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Algunos ejemplos de los excipientes, portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables preferidos, útiles en las presentes composiciones incluyen agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank y DMSO.

[0069] Estos componentes inactivos adicionales, al igual que las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración, son ampliamente conocidos en la técnica y se describen en libros de texto habituales, como Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8ª Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Pergamon (1990) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990). El portador puede comprender, en total, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9999 % en peso de las composiciones farmacéuticas aquí presentadas.

[0070] Las composiciones preferidas aquí pueden ser en forma de composiciones orales o tópicas. Las composiciones orales contempladas aquí pueden tomar forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos dispersibles, sellos, combinaciones de los mismos, o cualquier otra forma de dosificación farmacéutica oral como se conoce comúnmente en la técnica.

[0071] Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden comportarse como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes ligantes o agentes de desintegración de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación. En polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que se mezcla con el compuesto activo. En un comprimido, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo que tenga las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y ser compactado en el tamaño y forma deseados. Algunos ejemplos no limitativos de portadores sólidos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa de hidroxipropilo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, otros derivados químicos de la celulosa, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

[0072] De forma similar, las composiciones tópicas contempladas aquí pueden tomar forma de gel, crema, loción, suspensión, emulsión, aerosol, pomada, espuma, mousse, champú, laca de uñas, producto para las uñas, producto vaginal, combinaciones de los mismos, o cualquier otra forma de dosificación tópica farmacéutica comúnmente conocida en la técnica. Otras composiciones de tratamiento farmacéutico y cosmético conocidas por los expertos en la técnica, entre las que se encuentran los líquidos y los bálsamos, también se contemplan como pertenecientes al campo del presente objeto. Además, el presente objeto contempla la aplicación de cualquiera de estas composiciones con un aplicador. Algunos ejemplos no limitativos de aplicadores útiles a este respecto incluyen una compresa, un apósito y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el presente objeto también contempla que cualquiera de estas composiciones tópicas se puede proporcionar en un embalaje inferior a 5 g de composición tópica como una unidad de uso.

[0073] Se pueden seleccionar emulsiones, como los sistemas aceite-en-agua o agua-en-aceite, así como una base (vehículo o portador) para la formulación tópica, para proporcionar la eficacia de la sustancia activa y/o evitar reacciones alérgicas e irritación (por ejemplo, dermatitis de contacto) provocadas por constituyentes de la base o por la sustancia activa.

[0074] En casos graves, la terapia oclusiva puede ser útil aquí. Cubrir el área tratada con un vendaje oclusivo no poroso puede aumentar la absorción y la eficacia de los compuestos y composiciones aquí descritos. Normalmente, se aplica una película de polietileno (embalaje film) durante toda la noche sobre crema o pomada, ya que una crema o una pomada normalmente son menos irritantes que una loción en la terapia oclusiva. Se pueden impregnar cintas de plástico con el fármaco y son especialmente convenientes para tratar lesiones aisladas o recalcitrantes; los niños y (menos frecuentemente) los adultos pueden sufrir inhibición hipofisaria y suprarrenal después de una terapia oclusiva prolongada sobre áreas grandes.

[0075] Algunos agentes gelificantes adecuados que pueden ser útiles en las presentes composiciones incluyen, aunque de forma no limitativa, agentes gelificantes acuosos, como polímeros neutros aniónicos y catiónicos, y sus mezclas derivadas. Algunos polímeros ejemplares que pueden ser útiles en las composiciones instantáneas incluyen polímeros de carboxivinilo, como carboxipolimetileno. Un agente gelificante preferido es el polímero de la marca Carbopol®, como el que se encuentra disponible en Noveon Inc., Cleveland, OH. Los polímeros de Carbopol® son polímeros a base de ácido acrílico reticulados con alto peso molecular. Los homopolímeros de Carbopol® son polímeros de ácido acrílico reticulados con sacarosa de alilo o alil pentaeritrito. Los copolímeros de Carbopol® son polímeros de ácido acrílico, modificados por acrilatos de alquilo de cadena larga (C10-C30) y reticulados con alil pentaeritrito.

[0076] Otros agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros celulósicos como goma arábica, goma tragacanto, goma garrofín, goma guar, goma xantana, goma de celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

## 5 Terapia combinatoria

[0077] En otra forma de realización preferida, las presentes composiciones preferidas se pueden utilizar en combinación con una forma de dosificación farmacéutica adicional para mejorar su eficacia en el tratamiento de un trastorno o infección microbiano o fúngico. A este respecto, las presentes composiciones preferidas se pueden administrar como parte de un régimen que incluya adicionalmente cualquier otro fármaco y/o forma de dosificación farmacéutica conocida en la técnica como eficaz en el tratamiento de una infección microbiana y/o fúngica. De forma similar, se puede añadir una sustancia farmacéuticamente activa diferente las que aquí se especifican a las presentes composiciones preferidas para mejorar su eficacia en el tratamiento de un trastorno o infección microbiano y/o fúngico. Por consiguiente, esta sustancia farmacéuticamente activa adicional o forma de dosificación farmacéutica adicional se puede administrar a un paciente directa o indirectamente, y simultáneamente o consecutivamente, con las composiciones preferidas aquí descritas.

[0078] A este respecto, los agentes antimicrobianos distintos de la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona mencionada anteriormente se contemplan adicionalmente como útiles para las terapias combinatorias discutidas aquí. Incluidos entre dichos otros agentes antimicrobianos están aquellos seleccionados del grupo que consiste en imidazoles, alilaminas, triazoles, inhibidores de sintasa de glucano, inhibidores de sintasa de quitina, polienos, griseofulvina, derivados de morfolina, triazinas, pirimidinas, cualquier otro azol antimicrobiano, sales farmacéuticamente aceptables o derivados de las mismas, y sus mezclas derivadas. Otros agentes antimicrobianos conocidos en la técnica como eficaces en su administración a un paciente también se contemplan como eficaces en el presente objeto.

[0079] En una forma de realización preferida, dichos otros agentes antimicrobianos son aquellos seleccionados del grupo que consiste en amorolfina, anfotericina B, bacitracina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bifonazol, butenafina, butoconazol, cloroxina, cilofungina, clordantoina, clortetraciclina, ciclopirox, clindamicina, cloquinoxil, clotrimazol, econazol, elubiol, faeriefungina, fezationa, fluconazol, flucitosina, fungimicina, gentamicina, griseofulvina, haloprogina, hexilresorcinol, itraconazol, cetoconazol, cloruro de metilbencetonio, miconazol, mupirocina, naftifina, nikomicina Z, nistatina, l-floxacino, oxiconazol, oxitetraciclina, fenol, polimixina B, pirido[3,4-e]-1,2,4-triacina, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, ácido salicílico, saperconazol, sulconazol, aceite de árbol de té, terbinafina, terconazol, tetraciclina, tiabendazol, ticlatona, tioconazol, tolnaftato, triacetina, triclocarbán, triclosano, ácido undecilénico, voriconazol, zinc y piritona de sodio, una sal farmacéuticamente aceptable o derivado, y una mezcla de los mismos. En la presente se contemplan las combinaciones de cualquiera de los agentes antimicrobianos anteriormente mencionados o sus sales farmacéuticamente aceptables o derivados.

[0080] En una forma de realización a este respecto, las presentes composiciones preferidas y la forma de dosificación farmacéutica adicional se pueden administrar a un paciente al mismo tiempo. En una forma de realización alternativa, una de las presentes composiciones preferidas y la forma de dosificación farmacéutica adicional se puede administrar por la mañana y la otra se puede administrar por la tarde.

[0081] En otra forma de realización preferida, los compuestos descritos actualmente se pueden administrar a un paciente en necesidad de los mismos de múltiples formas de dosificación farmacéuticas. Esta terapia combinatoria puede maximizar la eficacia de la presente composición en el tratamiento de un trastorno o infección microbiano o fúngico. En una forma de realización preferida a este respecto, se pueden administrar tanto una composición oral como una composición tópica, donde cada una contiene la Forma VI de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona, ya sea simultáneamente o consecutivamente, a un paciente que sufre un trastorno o una infección microbiano y/o fúngico. Alternativamente, las composiciones orales y tópicos pueden contener formas amorfas y/o cristalinas diferentes del compuesto de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

## Métodos de producción

[0082] La forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona se puede preparar mediante un proceso diferente para llegar a una forma cristalina diferente.

[0083] El presente objeto se refiere a un proceso para la preparación de una forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona recristalizadora a partir de una solución o suspensión de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en un disolvente orgánico, particularmente un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, diclorometano, y una combinación de etanol y acetato de etilo. En una forma de realización más preferida, el disolvente orgánico es etanol. En otra forma de realización preferida, la

(1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona forma una solución en el disolvente orgánico.

[0084] Además, la solución o suspensión se forma preferiblemente a una temperatura de al menos 40° C. Esta solución o suspensión puede, a continuación, ser opcionalmente enfriada a una temperatura de aproximadamente 10° C a aproximadamente 20° C. Por consiguiente, el presente objeto se refiere a una forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende el producto de reacción de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona y un disolvente orgánico, en particular un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, diclorometano, y una combinación de etanol y acetato de etilo, con etanol siendo el más preferido. Un experto en la materia entendería que las combinaciones de dos o más disolventes orgánicos, con o sin agua, también pueden ser útiles para el objetivo de producir una forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. En una forma de realización preferida, también pueden ser útiles combinaciones de dos o más disolventes orgánicos, sin agua, para el objetivo de producir una forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona a este respecto.

[0085] En otra forma de realización preferida a este respecto, el presente objeto se refiere a un proceso para preparar una forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende:

- La adición de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona a un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, diclorometano y una combinación de etanol y acetato de etilo, para formar una solución o suspensión; y
- la cristalización de una Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona de dicha solución o suspensión.

[0086] En una forma de realización particularmente preferida a este respecto, la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona añadida al disolvente es la forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. En otra forma de realización particularmente preferida, el disolvente es etanol y se utiliza para formar una solución de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

[0087] En otra forma de realización preferida más, el presente objeto se refiere a un proceso para preparar una Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende:

- La disolución de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, diclorometano y una combinación de etanol y acetato de etilo, para formar una solución;
- la cristalización de una Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona; y
- el secado de dicha Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

[0088] En una forma de realización preferida, la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona añadida al disolvente es la forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. También a este respecto, la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en el disolvente se filtra primero preferiblemente y, a continuación, se calienta hasta aproximadamente 65° C hasta aproximadamente 75° C al vacío para reducir el contenido de disolvente. En una forma de realización preferida, la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en el disolvente se calienta hasta aproximadamente 70° C. Y, nuevamente, el disolvente más preferido usado en esta consideración es el etanol.

[0089] En una forma de realización alternativa, este proceso comprende además la etapa de reflujo de la solución antes de la cristalización de la Forma III. En otra forma de realización alternativa, este proceso comprende la etapa adicional de la filtración de la solución después del reflujo.

[0090] En otra forma de realización preferida, el presente objeto se refiere a un proceso para preparar una Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que comprende:

- La adición de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona a un disolvente de etanol para formar una solución o suspensión;

- la cristalización de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona; y
- el secado de dicha forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona.

5

## Dosificación

[0091] Los niveles de dosificación apropiados para la forma cristalina de cualquiera de las sustancias activas y/o sus formas de cristal específicas son bien conocidos por los expertos en la técnica y se seleccionan para maximizar el tratamiento de las afecciones microbianas y/o fúngicas previamente descritas. Se sabe que unos niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5,000 mg por kilogramo de peso corporal de los componentes de sustancia activa son útiles en el tratamiento de las enfermedades, trastornos, y afecciones contempladas aquí. Típicamente, dicha cantidad eficaz de la sustancia activa generalmente comprenderá de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del paciente al día. Además, se entenderá que esta dosificación de sustancias puede ser administrada en unidades de dosificación individuales o múltiples para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

10

15

20

[0092] Si se desea, se pueden emplear otras sustancias terapéuticas conjuntamente con aquellas proporcionadas por las composiciones descritas anteriormente. La cantidad de sustancias farmacéuticamente activas que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección y la naturaleza de las sustancias activas.

25

[0093] Las composiciones farmacéuticas preferidas se pueden administrar en dosis individuales o múltiples a diario. En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas se administran de una a tres veces al día. Una estrategia preferida consiste en comenzar con una dosis baja dos veces al día y aumentar poco a poco hasta dosis mayores en caso necesario. La cantidad de sustancias farmacéuticamente activas que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, y la naturaleza de las sustancias activas.

30

35

[0094] Se entiende, sin embargo, que un nivel de dosis específico para cualquier paciente particular variará dependiendo de una variedad de factores, entre los que se incluyen la actividad del agente farmacéuticamente activo específico, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la hora de administración; el índice de excreción; las combinaciones de fármaco posibles; la gravedad de la condición particular tratada; y la forma de administración. Un experto en la materia apreciaría la variabilidad de tales factores y sería capaz de establecer niveles de dosis específicos sirviéndose de no más que de la experimentación rutinaria.

40

[0095] Las formulaciones farmacéuticas óptimas serán determinadas por un experto en la materia dependiendo de consideraciones como la combinación de agentes farmacéuticamente activos particulares y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th ed. (1990, editorial de Mack Co., Easton, PA 18042), págs. 1435-1712. Tales formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, el índice de liberación in vivo y el índice de aclaramiento in vivo de los lípidos esenciales.

## Ejemplos

45

50

[0096] Los compuestos presentados actualmente se pueden preparar conforme a los Ejemplos siguientes en los que se usan materias primas disponibles comercialmente. La (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona utilizada en los ejemplos anteriormente mencionados se puede obtener por cualquiera de los procesos disponibles actualmente que son ampliamente conocidos en la técnica, como, por ejemplo, los procesos descritos en Bartoli et al., J. Med. Chem., Vol. 41, n.º 11, págs. 1869-1882 (1998). En la solución, no existe ninguna forma cristalina, y por tanto, las características de solución fisicoquímica, es decir los <sup>1</sup>H RMN, los espectros ultravioletas y las rotaciones específicas del cristalino y las formas amorfas de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona son iguales.

55

### Ejemplo 1

Preparación de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona

60

[0097] Se disolvió (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona amorfa en etanol y se recristalizó. El espectro <sup>1</sup>H RMN original mostró alrededor de ½ mol de etanol. La muestra se mantuvo en un frasco cerrado con tapón a temperatura ambiente durante 7 años. Pasados 7 años, las muestras de espectro RMN mostraron una pérdida total de etanol. A continuación, se demostró que la muestra tenía la Forma cristalina III.

**Ejemplo 2**

[0098] Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 pero substituyendo el etanol por etanol y acetato de etilo, acetato de etilo, o diclorometano. En cada caso, se demostró que la muestra recristalizada tenía la Forma cristalina III.

**Ejemplo 3**

Preparación de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona

[0099] Se disolvieron 6,785 kg de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en 17,3 L de etanol. Se enfrió la solución a 10-20°C durante aproximadamente 2 horas. El producto obtenido fue centrifugado y secado al vacío a 70 °C para obtener 5,796 kg de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona cristalina. A continuación, se demostró que el producto tenía la Forma cristalina III.

**Ejemplo 4**

Preparación de la Forma cristalina III de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona

[0100] Se disolvió (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona en un exceso de etanol en caliente. Se añadió carbón y se filtró solución. A continuación, la solución filtrada se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen final de 2,5-3 L/kg de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. Después, se enfrió la solución concentrada hasta 5-10°C y se cristalizó la (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona. El producto obtenido fue filtrado y secado al vacío a 70°C para obtener (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona cristalina. A continuación, se demostró que el producto tenía la Forma cristalina III.

**Ejemplo 5**

[0101] Un paciente sufre onicomycosis. Se administra al paciente una composición preferida aquí. Sería previsible que el paciente mejorara su afección o se recuperara.

**Ejemplo 6**

[0102] Un paciente sufre enfermedad de Chagas. Se administra al paciente una composición preferida aquí. Sería previsible que el paciente mejorara su afección o se recuperara.

[0103] Por lo tanto, como se ha descrito el presente objeto, será evidente que el mismo puede ser modificado o variado de muchas formas. Tales modificaciones y variaciones no se considerarán como una desviación del espíritu y alcance del presente objeto, sino que todas las modificaciones y variaciones mencionadas se destinan a incluirse dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona que es la Forma III, donde la Forma III tiene al menos una propiedad seleccionada del grupo que consiste en:
- un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característico que comprende posiciones 2-theta a 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 15,57; 17,63; 18,66; 20,85; 26,65 y 27,12 +/- 0,2;
- 10 un termograma de calorimetría diferencial de barrido que exhibe un endotermo a 105°C y que tiene una temperatura de inicio a 99 °C ± 5 °C.
- 15 2. Forma cristalina según la reivindicación 1, donde la Forma III tiene un diagrama de espectro infrarrojo que comprende líneas espectrales a 1677,0; 1600,0; 1557,5; 1498,3; 1462,6; 1403,0; 1318,4; 1272,5; 1254,1; 1170,0; 1138,7; 1101,6; 1060,2; 1016,4; 966,7; 932,7; 902,4; 855,5; 801,5; 785,8; 694,0; 677,9; 665,4; 631,7; 532,7 y 411,6 cm<sup>-1</sup>;
- 20 3. Forma cristalina según la reivindicación 1, donde la Forma III tiene un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característico que comprende posiciones 2-theta a 4,08; 5,73; 6,22; 7,77; 8,15; 8,80; 11,25; 11,47; 12,44; 13,09; 14,33; 14,68; 14,89; 15,57; 16,35; 16,68; 17,27; 17,63; 18,66; 19,32; 20,85; 22,12; 22,49; 23,58; 24,63; 25,02; 26,65; 27,12; 28,74; 29,11; 29,81; 31,35 y 33,48 +/- 0,2.
- 25 4. Forma cristalina según una de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene menos del 10 % en peso de una forma cristalina diferente o una forma amorfa de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona determinado sobre la base de un % en peso.
- 30 5. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la forma cristalina tiene al menos un 90 % de pureza definido por difracción de rayos X de polvo.
- 35 6. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene menos del 10 % en peso de cualquier disolvente residual.
7. Composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz en el plano antimicrobiano o antifúngico de la forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Forma cristalina de (1R,2R)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para usar en el tratamiento y/o para evitar una infección microbiana o fúngica, y/o la enfermedad de Chagas en u mamífero.

Fig.1

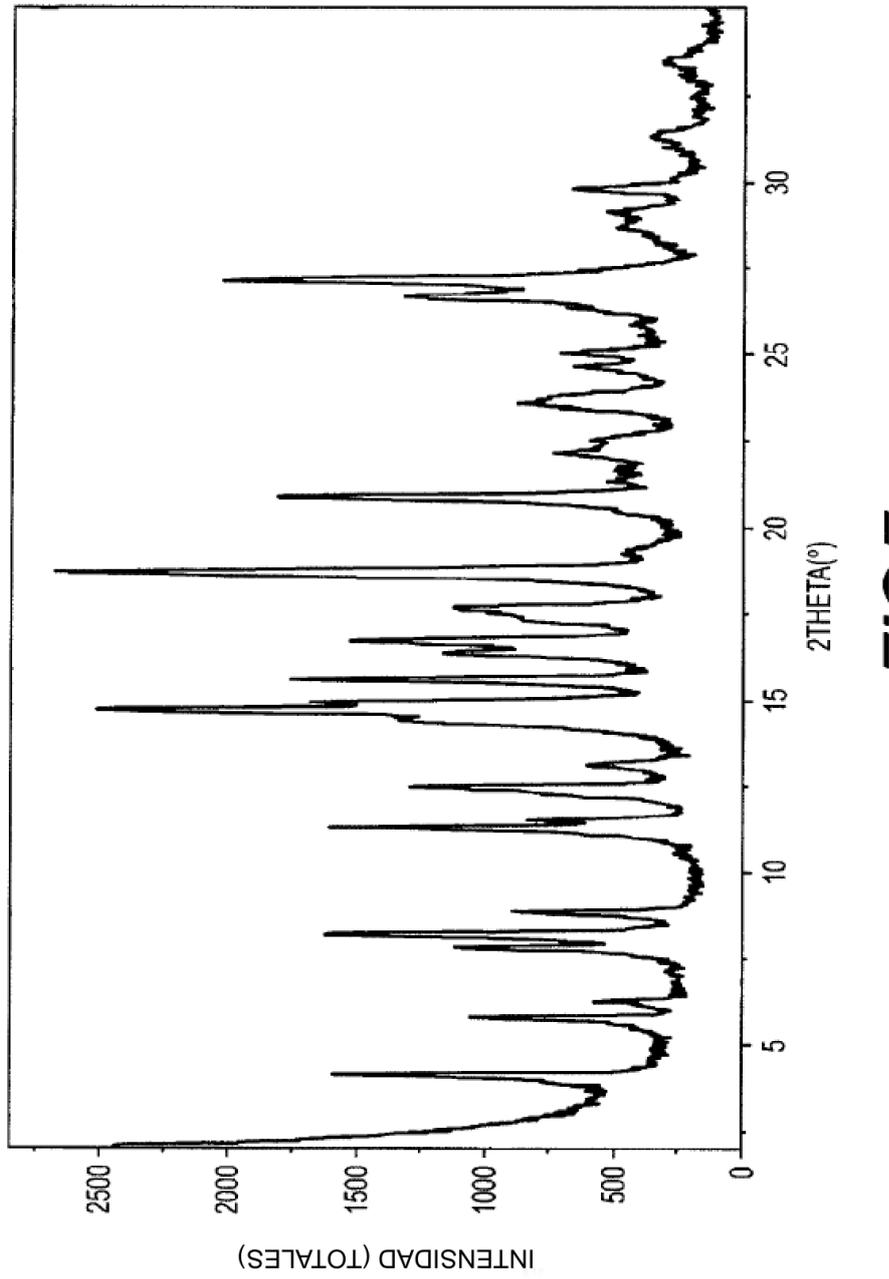


Fig.2

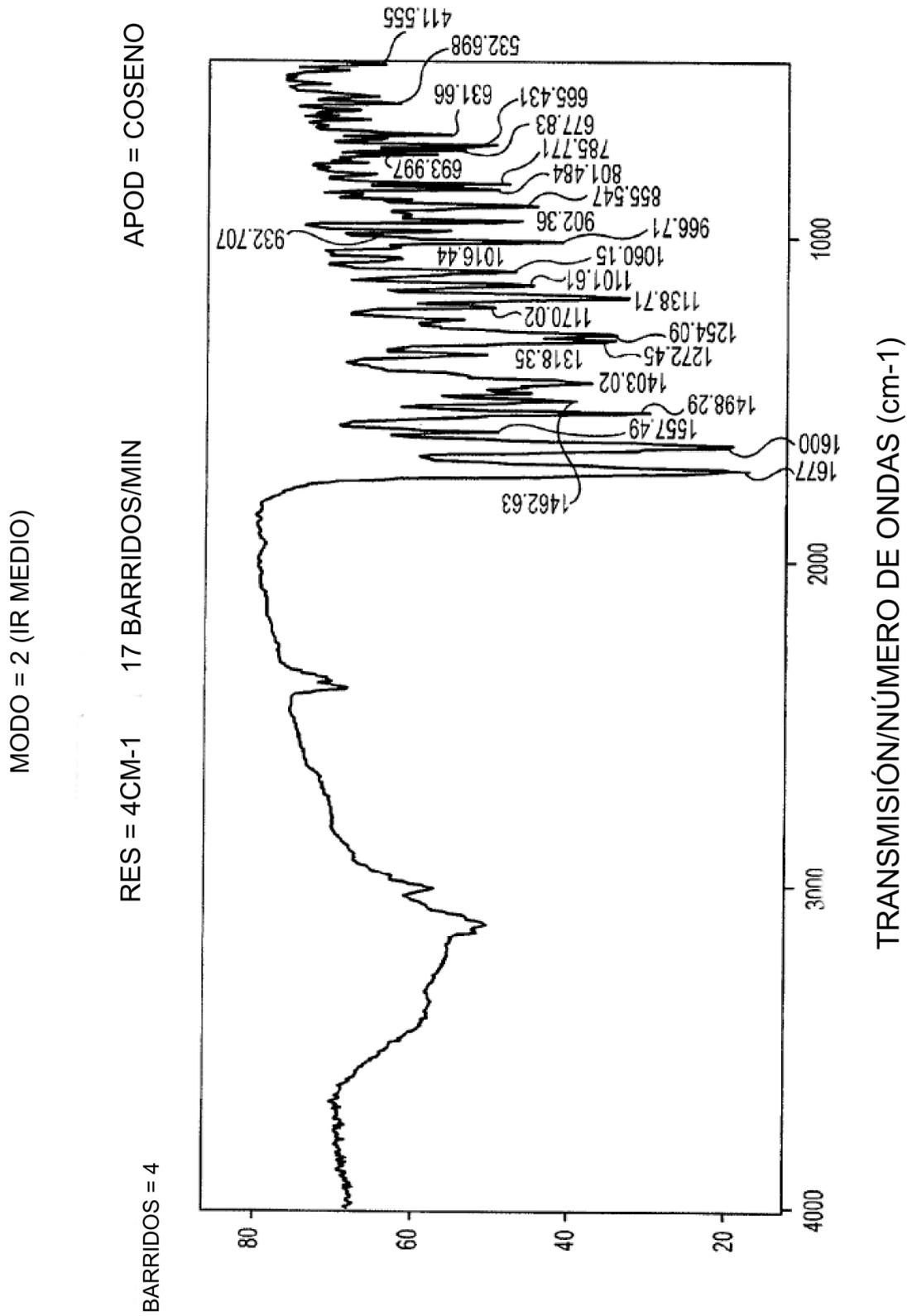


Fig.3

