

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 819**

51 Int. Cl.:

A61K 31/675 (2006.01)

C07F 9/6512 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2014 PCT/US2014/060185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2014 E 14861700 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2999476**

54 Título: **Formas mórficas de ésteres de hexadeciloxipropil-fosfonato**

30 Prioridad:

15.11.2013 US 201361904857 P

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

11.10.2018

73 Titular/es:

**CHIMERIX, INC. (100.0%)
2505 Meridian Parkway, Suite 340
Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**WARE, ROY WENDELL y
DOWNEY, AARON LEIGH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 685 819 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas mórficas de ésteres de hexadeciloxipropil-fosfonato

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad, y el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. No. 61/904,857, presentada el 15 de noviembre de 2013.

Campo técnico

10 Esta divulgación se refiere a formas cristalinas sólidas del ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, y composiciones y métodos relacionados. Los métodos proporcionados en la presente divulgación proporcionan síntesis de formas mórficas del Compuesto 1 con alta pureza, alto rendimiento y alta estabilidad, y cristales de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 En el desarrollo de fármacos, existe una necesidad por métodos de fabricación reproducibles para obtener ingredientes farmacéuticamente activos en forma química y mórficamente pura. La obtención del ingrediente farmacéuticamente activo en estado sólido homogéneo es una condición previa para cumplir con los requisitos de la fabricación industrial de formas de dosificación terminadas. Las formas sólidas del mismo ingrediente activo que tienen diferente morfología pueden exhibir diferencias significativas en la velocidad de disolución, biodisponibilidad y estabilidad química. Desde el punto de vista de la química industrial y de la tecnología farmacéutica, es importante, por lo tanto, que diferentes formas sólidas de un ingrediente activo puedan poseer propiedades significativamente diferentes con respecto a las operaciones de la tecnología, por ejemplo, el grado de filtración o secado, solubilidad, comportamiento durante la formación de comprimidos. Las propiedades mencionadas en el presente documento tienen un impacto directo en la eficiencia, la economía, la reproducibilidad y la complejidad del proceso de fabricación industrial y pueden dar como resultado un producto mórficamente homogéneo.

20 Se acepta generalmente que las formas cristalinas de los ingredientes farmacéuticamente activos poseen una estabilidad química mejorada en comparación con la forma amorfa. Debido a los diferentes procesos de descomposición durante la fabricación y la vida útil de la forma de dosificación terminada, esta diferencia de estabilidad es de importancia general. Por lo tanto, los fabricantes de medicamentos prefieren usar formas cristalinas de los ingredientes activos durante el desarrollo farmacéutico.

30 El polimorfismo de un ingrediente farmacéuticamente activo puede explotarse de varias maneras. Por ejemplo, usar una forma cristalina que tenga una estabilidad adecuada y un perfil de impurezas (pureza) para la fabricación de una forma de dosificación terminada es de suma importancia. También es significativo que un ingrediente activo cristalino debe tener propiedades apropiadas para las manipulaciones de fabricación a gran escala y tecnología farmacéutica a escala industrial. Sin embargo, diferentes propiedades de los polimorfos, por ejemplo, la velocidad de disolución, el tamaño de partícula, etc. también se pueden explotar durante el diseño de diferentes formas de dosificación terminadas. Un polimorfo que tiene una menor velocidad de disolución puede contribuir a las propiedades de una forma de dosificación de liberación retardada, mientras que la persona experta puede apreciar una forma que tenga una solubilidad mayor o una velocidad de disolución mayor durante la formulación de una forma de dosificación de liberación inmediata. Además, no es práctica habitual en la técnica hacer un polimorfo específico. La presente invención está dirigida a proporcionar polimorfos únicos del Compuesto 1 con características deseables.

El documento US-A-2012/058976 divulga derivados de ésteres de fosfonato y métodos de síntesis de los mismos.

40 Sumario de la invención

45 La presente divulgación, en parte, se refiere a métodos para fabricar formas sólidas a escala industrial (por ejemplo, formas cristalinas) de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para sintetizar el Compuesto para proporcionarlo con alta pureza y alto rendimiento. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del Compuesto 1 sintetizado por el método de la presente divulgación son estables en comparación con la forma amorfa.

50 Es un objetivo de esta divulgación proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono [3-(hexadeciloxi)propil]éster ("Compuesto 1") con buen rendimiento, en grandes cantidades y con la pureza deseada. Aquí se proporcionan nuevas formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster ("Compuesto 1").

En particular, la presente invención se refiere a polimorfos o a la Forma Mórfica II (los términos "polimorfo" o "Forma mórfica" se usan indistintamente en esta divulgación).

- 5 Específicamente, la presente invención proporciona la Forma Mórfica II de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1) caracterizado por: (i) un patrón de difracción de rayos X que tiene seis picos expresados en grados 2θ a 2,81, 5,63, 19,00, 19,57, 22,76 y 24,70 \pm 0,2; y (ii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra una endoterma a 41-43°C; superposición de endotermas a 90 y 95°C; y una endoterma a 196°C.
- En algunas realizaciones, la Forma Mórfica II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con siete o más picos expresados en grados 2θ (\pm 0,2) seleccionados entre 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32 ; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61.
- 10 En algunas realizaciones, la Forma Mórfica II de la presente invención se produce mediante un proceso de purificación que comprende recristalizar una preparación de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil) etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1) a partir de metanol-agua que tiene una relación en peso de metanol:agua de entre 97:3 y 99:1.
- En algunas realizaciones, la Forma Mórfica II de la presente invención se caracteriza por un termograma de DSC expuesto en la FIG. 15 o la FIG. 16.
- 15 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación está sustancialmente libre de impurezas, es decir, no está presente una cantidad suficiente de impurezas en la muestra de la Forma II. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II está sustancialmente libre del Compuesto 1 amorfo. La Forma II puede estar sustancialmente libre de la forma hidrato. Una composición que comprende la Forma II puede ser anhidra.
- 20 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es menos de aproximadamente 3 mg/mL de solubilidad en una relación 1:1 de metanol:agua a temperatura ambiente y menos de aproximadamente 14 mg/mL de solubilidad a aproximadamente 63°C.
- En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II del compuesto de la presente realización se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y/o tienen un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16, o las Figs. 22-24.
- 25 Una realización de la presente divulgación proporciona una Forma mórfica II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III caracterizada por un patrón de difracción de rayos X con seis o más (por ejemplo, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más) picos expresados en grados 2θ (\pm 0,2) seleccionados de 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61, o tener un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II tiene una indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16 o las Figs. 22-24. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II se caracteriza mediante RMN ¹H sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 6.
- 30 La Forma mórfica II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II que tiene una indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16 o las Figs. 22-24 se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana.
- 35 La Forma mórfica II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1,0-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6- 3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg).
- 40 45 50 55 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II que tiene una indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16 o las Figs. 22-24 se administra a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por

ejemplo, aproximadamente 1,0-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6- 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg).

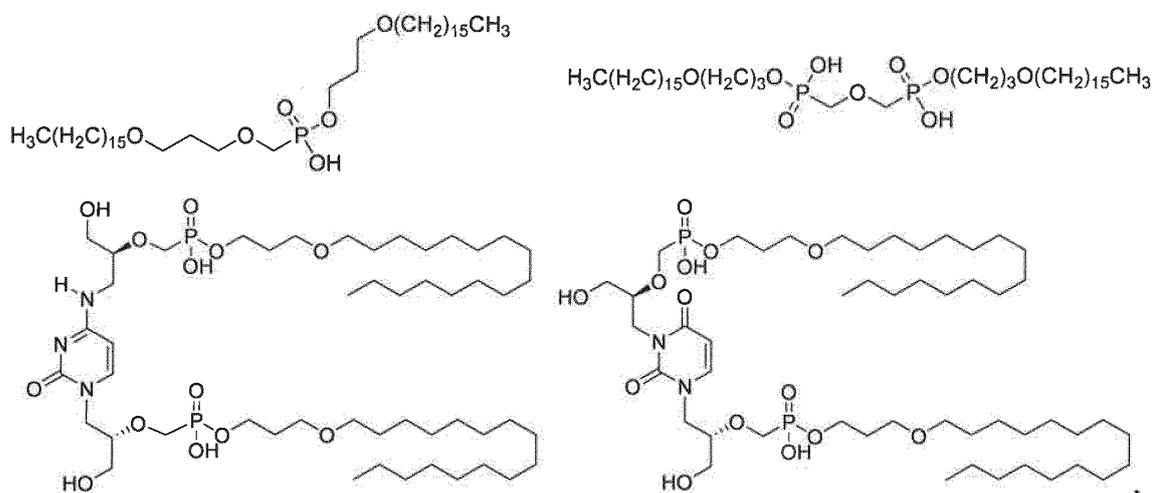
También se divulga en la presente memoria la Forma mórfica H de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 18, administrado a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana. Una composición que comprende la forma mórfica H que tiene una indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 3 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 17 puede administrarse a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana.

Una composición que comprende la Forma mórfica H se puede administrar a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1,0-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg), aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5- 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg , aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg).

En algunas realizaciones, la Forma II se distingue de la Forma H. Por ejemplo, la Figura 25 muestra una comparación de los espectros de difracción de rayos X en polvo para dos muestras de la Forma II (dos espectros en la parte superior) y una muestra de la Forma H (muestra inferior). Como se observa a partir de la comparación, la Forma II es diferente de la Forma H porque tiene picos significativos a aproximadamente, por ejemplo, 24,8° 2θ y 22,9° 2θ. Por el contrario, en algunas realizaciones, la Forma II no tiene picos sustanciales que se observen en la Forma H, por ejemplo a aproximadamente 24,1° 2θ, 21,5° 2θ, 20,9° 2θ, y 12,6° 2θ.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Forma II del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) formulada como una composición farmacéutica (véanse las Tablas 11 y 12).

La presente invención proporciona por lo tanto una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente invención, caracterizada porque contiene menos del 1,5% p/p de formas amorfas o una Forma mórfica H que tiene un pico de difracción de rayos X a 12,6° 2θ o una Forma mórfica I que tiene un pico de difracción de rayos X a 15,6° 2θ. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente invención contiene menos del 2% p/p de cualquiera de los siguientes compuestos:



y combinaciones de los mismos. En una realización, una composición que comprende la Forma morfológica II de la presente invención contiene menos del 2% p/p de impurezas totales.

5 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende la Forma morfológica II de la presente invención y la forma morfológica H que tiene un pico de difracción de rayos X a $12,6^\circ 2\theta$ y la Forma morfológica I que tiene un pico de difracción de rayos X a $15,6^\circ 2\theta$. En una realización, la composición comprende más del 90% p/p de la Forma II. En una realización, la composición comprende menos del 10% en p/p de la Forma H que tiene un pico de difracción de rayos X a $12,6^\circ 2\theta$ o la Forma I que tiene un pico de difracción de rayos X a $15,6^\circ 2\theta$.

10 En una realización, la Forma II del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se formula como un comprimido de formulación 1 (véase la Tabla 11). En otra realización, la Forma II del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se formula como un comprimido de formulación 2 (véase la Tabla 11). En otra realización más, la Forma II del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se formula como una suspensión de la formulación 3 (véase la Tabla 12). En otra realización, la Forma II del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se formula como una suspensión de la formulación 4 (véase la Tabla 12).

15 Se puede producir una composición que comprende la Forma morfológica II del compuesto de acuerdo con la presente divulgación mediante un proceso de purificación que comprende recrystallizar una preparación de ácido fosfónico, $[[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster$ (Compuesto 1) a partir de metanol.

20 El Compuesto 1 producido por el proceso expuesto en este documento se puede purificar mediante una serie de cinco recrystallizaciones distintas. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede purificarse primero mediante tres recrystallizaciones secuenciales distintas a partir de metanol. Luego, el Compuesto 1 puede recrystallizarse a partir de n-heptano y metanol. Las recrystallizaciones en metanol pueden eliminar un conjunto diferente de impurezas que la recrystallización en n-heptano/ metanol. Finalmente, el Compuesto 1 se puede purificar nuevamente a partir de metanol. La recrystallización final en metanol se puede llevar a cabo con siembra con una cantidad de Forma morfológica II y continúa con un enfriamiento lento y controlado que asegura la formación de la Forma morfológica II.

25 La presente invención también proporciona un método para preparar la Forma II de ácido fosfónico, $[[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster$ de la reivindicación 1, que comprende la etapa de combinar (S)-N¹-[[2-hidroxi-3-trifenilmetoxi]propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-, mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, sal de sodio (Compuesto 4) con terc-butóxido de magnesio, y un disolvente orgánico adecuado y cristalización a partir de metanol-agua que tiene una relación en peso de metanol:agua entre 97:3 y 99:1. En algunas realizaciones, la Forma II es mayor que o igual al 91% p/p puro. En algunas realizaciones, la Forma morfológica II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con siete o más picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) seleccionados entre 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61. En algunas realizaciones, la Forma morfológica II se caracteriza por un termograma de DSC expuesto en la FIG. 15 o la FIG. 16.

30 En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente sembrar con 0,5% p/p, 3% p/p, o 7% p/p de semilla del Compuesto 1. En algunas realizaciones, la semilla es la Forma II de la reivindicación 1 o una Forma morfológica I que tiene un pico de difracción de rayos X a $15,6^\circ 2\theta$.

40 También se divulga aquí un método de síntesis de una composición que comprende la Forma morfológica II de la presente divulgación, cuyo método implica las siguientes etapas:

a. calentar una mezcla de (S)-N¹-[[2-hidroxi-3-trifenilmetoxi]propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-, mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, sal sódica (Compuesto 4), terc-butóxido de magnésico y dimetilformamida (DMF);

45 b. enfriar y agregar acetato de isopropilo;

c. lavar secuencialmente con solución de HCl y solución de NaCl;

d. diluir el concentrado con metanol y formar una mezcla que contiene ácido fosfónico, $[[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster$ (Compuesto 3);

e. diluir el concentrado que contiene el Compuesto 3 en metanol;

50 f. añadir HCl gaseoso y mantener la temperatura por debajo de aproximadamente $20^\circ C$;

g. filtrar para eliminar las impurezas y preparar la suspensión en acetona;

h. filtrar la suspensión y lavar con acetona;

i. recrystallizar a partir de metanol;

- j. recristalizar una segunda vez a partir de metanol;
- k. recristalizar una tercera vez a partir de metanol;
- l. recristalizar a partir de n-heptano y metanol;
- m. disolver el producto crudo en metanol;
- 5 n. añadir a la solución un material de siembra de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil) etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1) y agitar;
- o. enfriar, filtrar y lavar la solución con metanol y secar;
- sintetizando así la Forma mórfica II del ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1).
- 10 La presente divulgación proporciona que la Forma II sintetizada es mayor que o igual a aproximadamente 91% p/p, mayor que o igual a aproximadamente 95% p/p, o mayor que o igual a aproximadamente 99% p/p pura.
- La presente divulgación también proporciona un método para sintetizar una composición que comprende la Forma mórfica II del Compuesto 1. El método de síntesis de una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación implica las siguientes etapas:
- 15 Calentar una mezcla de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-, mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, sal sódica (Compuesto 4), terc-butóxido de magnesio y dimetilformamida (DMF) entre aproximadamente 75-85°C durante aproximadamente 3 horas;
- a. enfriar la mezcla a aproximadamente 25-35°C y añadir acetato de isopropilo;
- 20 b. enfriar adicionalmente la solución a aproximadamente 15-25°C y lavar secuencialmente con solución de HCl y solución de NaCl;
- c. eliminar el acetato de isopropilo mediante destilación al vacío de la fase orgánica formando de ese modo un concentrado;
- d. diluir el concentrado con metanol y eliminar adicionalmente el acetato de isopropilo, reconcentrando de este modo y formando una mezcla que contiene ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 3);
- 25 e. diluir el concentrado que contiene el Compuesto 3 en metanol;
- f. agregar HCl gaseoso a una velocidad que mantenga la temperatura entre aproximadamente -5 y 15°C;
- g. mantener la reacción aproximadamente a 10-20°C durante 2 horas antes de filtrar para eliminar las impurezas sólidas;
- 30 h. diluir el filtrado con agua y ajustar el pH a aproximadamente 2,3-2,7 con NaOH;
- i. filtrar los sólidos y lavar los sólidos con agua antes de preparar una suspensión en acetona a aproximadamente 35-45°C durante aproximadamente 1 hora;
- j. filtrar la suspensión y lavar con acetona;
- k. secar el producto crudo lavado con acetona a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 12 horas;
- 35 l. calentar el producto crudo a aproximadamente 60-70°C en metanol;
- m. limpiar por filtración, enfriamiento a aproximadamente 58-62°C, agitación durante una hora, enfriamiento a aproximadamente 48-52°C durante aproximadamente seis horas, luego a aproximadamente 17-23°C durante dos horas, filtración, y luego lavado con metanol;
- 40 n. repetir las etapas l-m dos veces o más;
- o. calentar el producto en metanol a aproximadamente 64°C y añadir lentamente n-heptano durante 40 minutos mientras se mantiene la temperatura por encima de 50°C;
- p. mantener a una temperatura de aproximadamente 55°C durante 30 minutos y enfriar a 40°C durante un período de 6 h;
- 45 q. agitar a 40°C durante 2 h, luego enfriar a 20°C durante seis horas;

r. agitar durante 2 horas a 20°C

s. filtrar y lavar con n-heptano y metanol y secar al vacío;

t. disolver los sólidos en metanol antes de enfriar a aproximadamente 59-61°C y luego agitar durante aproximadamente 20 minutos;

5 u. añadir a la solución un material de siembra de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil) etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1) y agitar durante dos horas;

v. enfriar la solución a aproximadamente 47-53°C agitando durante aproximadamente ocho horas, y luego agitando durante aproximadamente dos horas;

10 w. enfriar la solución agitada adicionalmente a aproximadamente 17-23°C durante aproximadamente seis horas, y agitar adicionalmente durante aproximadamente dos horas;

x. filtrar y lavar la solución con metanol;

y. secar a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 40°C durante aproximadamente veinticuatro horas; y

de este modo sintetizar la Forma mórfica II del ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil) etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1).

15 La presente divulgación proporciona un método de preparación de la Forma II del Compuesto 1, que comprende la etapa de combinar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfoni]oxi]metil]-, mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, sal sódica (Compuesto 4) con terc-butóxido de magnesio y dimetilformamida (DMF).

20 La presente divulgación proporciona un método para sintetizar una Forma mórfica II cristalina del Compuesto 1, realizando una etapa de cristalización. Por ejemplo, una solución (por ejemplo, una solución de metanol) que comprende el Compuesto 1 puede sembrarse con aproximadamente 0,5%, aproximadamente 3% o aproximadamente 7% de semilla del ácido fosfónico (por ejemplo, la semilla puede ser la Forma I o la Forma II del Compuesto 1). La solución luego puede dejarse cristalizar. La forma cristalina mórfica II del Compuesto 1 puede cristalizarse revolviendo o con agitación lenta durante el proceso de cristalización. En una realización, la velocidad de agitación afecta el tipo de Forma mórfica producida. Alternativamente, la velocidad de agitación no afecta el tipo de forma mórfica producida. La cristalización de la Forma mórfica II puede llevarse a cabo mediante un proceso que comprende metanol. También se divulga aquí un proceso de cristalización para formar la Forma mórfica II sembrando con la Forma II o la Forma I del ácido fosfónico. La Forma mórfica II puede proporcionarse enfriando lentamente el metanol. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede disolverse en metanol a aproximadamente 65°C (por ejemplo, aproximadamente a temperatura de reflujo) y mantenerse a aproximadamente 65°C durante 1 hora y luego enfriarse a 61°C antes de sembrar con la Forma mórfica II. El contenido puede agitarse a 60°C durante 1 hora y enfriarse a 50°C durante un período de ocho horas. El contenido puede mantenerse a 50°C durante dos horas, y luego enfriarse de 50°C a 20°C durante al menos seis horas (por ejemplo, durante la noche) y agitarse a 20°C durante al menos dos horas antes de filtrar. El protocolo de enfriamiento lento puede ayudar a asegurar la formación de la Forma II.

En una realización, la presente divulgación proporciona la producción de la Forma II con material de partida de aproximadamente 100 kg sin siembra. El proceso de producción de la Forma II sin siembra implica la recristalización en metanol con enfriamiento rápido, que da como resultado un tamaño de partícula más pequeño en comparación con el tamaño de partícula de la Forma II cuando el proceso incluye la siembra y el enfriamiento lento.

40 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada siguiendo el método de la presente divulgación está sustancialmente libre de impurezas. Una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada siguiendo el método de la presente realización puede ser mayor que o igual a aproximadamente 99% en p/p pura. La pureza sustancial (por ejemplo, aproximadamente 100% pura) puede ser el resultado de una serie de recristalizaciones que pueden eliminar una multitud de impurezas. Aunque cualquier técnica particular de recristalización puede eliminar impurezas, ciertas recristalizaciones pueden ser más efectivas para eliminar ciertas impurezas específicas en comparación con otras recristalizaciones. Por ejemplo, tres recristalizaciones iniciales en metanol pueden eliminar ciertas impurezas. A continuación, una recristalización en n-heptano y metanol puede eliminar impurezas adicionales (por ejemplo, diferentes) que permanecen en el Compuesto 1 que no se eliminaron completamente mediante las recristalizaciones en metanol solo. Una recristalización final en metanol con siembra y un enfriamiento lento puede eliminar impurezas trazas adicionales y producir la Forma mórfica II del Compuesto 1.

55 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada por el método de la presente divulgación puede ser un hidrato. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II del compuesto de la presente divulgación no es un hidrato. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada por el método de la presente divulgación está sustancialmente libre de la forma hidrato. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II parcialmente hidratada

o un hidrato parcial.

En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación se convierte parcialmente en una forma hidrato después de estar expuesta a aproximadamente 43% de HR durante aproximadamente 12 días. La Forma mórfica II de la presente invención muestra una endoterma menor a aproximadamente 41-43°C (máximo de pico) seguido de superposición de endotermas mayores a aproximadamente 90 y aproximadamente 95°C (máximo de pico) y una endoterma final que tiene un inicio a aproximadamente 196°C en un termograma de DSC.

Algunas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un método de síntesis de una Forma mórfica II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III caracterizada por un termograma de DSC sustancialmente similar al que se expone en la FIG. 15, o la FIG. 16.

La presente divulgación proporciona una Forma II de un compuesto de Fórmula II o III en una forma cristalina estable.

La presente divulgación proporciona un método para sintetizar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), que incluye las siguientes etapas:

- a. calentar una mezcla de (S)-tritol glicidil éter, citosina, carbonato de potasio y N,N-dimetilformamida (DMF);
- b. enfriar la mezcla de reacción e inactivar con tolueno;
- c. enfriar la suspensión resultante de la etapa b., filtrar, lavar con tolueno;
- d. suspender los sólidos en tolueno, filtrar y luego lavar con acetona;
- e. triturar los sólidos en agua/acetona, filtrar y lavar con y suspender en acetona;
- f. repetir opcionalmente las etapas d-e para eliminar la citosina residual y las impurezas relacionadas con el proceso; y
- g. secar la torta del filtro al vacío, produciendo así (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2).

En una realización, la pureza por HPLC (AUC) del compuesto sintetizado es igual o mayor que 91% p/p, igual a, o mayor que 91% p/p, o igual a, o mayor que 99% p/p.

La presente divulgación también proporciona un método para sintetizar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), que incluye las siguientes etapas:

- a. calentar una mezcla de (S)-tritol glicidil éter, citosina, carbonato de potasio y N,N-dimetilformamida (DMF) a aproximadamente 85-95°C durante aproximadamente 9 horas;
- b. enfriar la mezcla de reacción de la etapa a., a aproximadamente 66-70°C e inactivación con tolueno;
- c. enfriar la suspensión resultante de la etapa b., a aproximadamente -10 a 5°C, filtrar, lavar con tolueno;
- d. suspender los sólidos en tolueno (168,8 kg) a aproximadamente 5-25°C, filtrar y luego lavar con acetona;
- e. triturar los sólidos en agua/acetona (90,0 kg/54,0 kg) a aproximadamente 17-22°C, filtrar y lavar con acetona (36,0 kg);
- f. suspender la torta del filtro del filtrado en acetona (178,9 kg) y calentar a aproximadamente 35-45°C durante aproximadamente 3 horas, filtrar y lavar con acetona (36,0 kg).
- g. los lavados y trituraciones se repiten opcionalmente según sea necesario para eliminar la citosina residual y las impurezas relacionadas con el proceso. La torta se seca al vacío a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 12 horas para producir aproximadamente 45,0 kg (aproximadamente 65,0%) del Compuesto 2. La pureza por HPLC (AUC) del compuesto sintetizado es igual o mayor que 99%.

Una serie de características y ventajas únicas expuestas en la presente divulgación serán evidentes para un experto en la técnica y se detallan a continuación en la Descripción detallada. Una primera ventaja de la presente invención es una mayor pureza del compuesto original, el Compuesto 1. Se entiende fácilmente en las técnicas químicas y farmacéuticas que la pureza es de suma importancia cuando se caracterizan los compuestos y se dosifican para su uso como agentes farmacéuticos. En algunas realizaciones preferidas, la tecnología actual proporciona cinco recristalizaciones distintas del Compuesto 1. Las tres primeras recristalizaciones pueden ser a partir de metanol y se usan para eliminar ciertas impurezas (por ejemplo, los Compuestos A y B, a continuación) del Compuesto 1. Una cuarta recristalización (por ejemplo, del Compuesto 1) a partir de n-heptano y metanol se pueden emplear para eliminar otras impurezas (por ejemplo, Compuestos C y D, a continuación) que permanecen después de las tres

recristalizaciones en metanol iniciales. Por consiguiente, la presente tecnología proporciona un sistema de uso de métodos de purificación distintos y ortogonales para eliminar eficazmente las impurezas en el Compuesto 1 y para llegar a una composición del Compuesto 1 que es sustancialmente (por ejemplo, > 99% o > 99,9%) pura.

Una segunda ventaja de la presente invención es la capacidad de generar un polimorfo específico del Compuesto 1 para uso en la fabricación farmacéutica (por ejemplo, fabricación farmacéutica comercial). La quinta recristalización (por ejemplo, a partir de metanol con un enfriamiento lento y siembra con la Forma II) puede producir la Forma II de manera fiable y consistente. Un experto en la materia reconocerá fácilmente que un compuesto dado (por ejemplo, el Compuesto 1) puede existir como una variedad de diferentes polimorfos. Estos polimorfos pueden tener propiedades físicas significativamente diferentes, tales como densidad, solubilidad e incluso reactividad química. La heterogeneidad entre diferentes polimorfos del mismo compuesto puede confundir los esfuerzos para proporcionar confiablemente dosis exactas y precisas de un agente farmacéutico dado (por ejemplo, el Compuesto 1). Por ejemplo, si dos polimorfos diferentes del mismo compuesto tienen densidades diferentes, puede ser difícil formular una composición farmacéutica que comprenda ese compuesto que tenga de manera fiable la misma cantidad, en una base molar, del propio compuesto. De manera similar, si diferentes polimorfos tienen diferentes perfiles de solubilidad, pueden actuar de forma diferente en el cuerpo (por ejemplo, diferentes polimorfos pueden disolverse más rápido o más lentamente en la sangre). Esto puede complicar los esfuerzos para proporcionar de forma fiable, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata o de liberación prolongada. En otras palabras, el polimorfismo puede ser responsable de las incoherencias encontradas en el rendimiento de diferentes agentes farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Caira, M.R. Crystalline Polymorphism in Organic Compounds. En consecuencia, un polimorfo de un compuesto dado (por ejemplo, el Compuesto 1) puede tener propiedades únicas que no son inherentes al compuesto (por ejemplo, el Compuesto 1) en sí mismo.

Además, no es práctica habitual elaborar un polimorfo específico. De hecho, en algunos casos puede ser impredecible y/o poco confiable llegar a un polimorfo específico y el proceso para producirlos puede no generarlos de manera consistente o confiable. Véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2a Ed., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2009), Informa Healthcare USA, Inc., Nueva York, NY, Capítulo 3, página 52, Introducción y Capítulo 4, página 77, primer párrafo completo y página 87, primer párrafo completo.

La presente invención proporciona formas de llegar a un polimorfo específico (es decir, la Forma II del Compuesto 1) de manera consistente y confiable. En algunas realizaciones preferidas, la Forma II se genera sembrando una recristalización final en metanol con una cantidad apropiada de un cristal de siembra de la Forma II. Además, en algunas realizaciones preferidas, la recristalización procede con una rampa de enfriamiento lento para asegurar la formación de la Forma mórfica II del compuesto 1. En algunas realizaciones preferidas, la combinación de siembra con la Forma mórfica II y un procedimiento de enfriamiento lento puede confiablemente y de manera predecible asegurar la formación de la Forma mórfica II a partir de la recristalización final en metanol.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II o III (por ejemplo, el Compuesto 1) puede estar en forma amorfa.

En uno o más aspectos, la presente invención proporciona la Forma mórfica II del ácido fosfónico, $[[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster$ (Compuesto 1).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende la Forma mórfica II de ácido fosfónico, $[[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster$ (Compuesto 1) para uso en el tratamiento de una infección viral. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos (por ejemplo, el Compuesto 1) o las formas mórficas descritas en este documento (por ejemplo, Forma I, II o H) para uso en el tratamiento de una infección viral.

Las características y ventajas adicionales de la tecnología actual, tales como un rendimiento mejorado del proceso y una reducción en el tiempo para sintetizar el Compuesto 1 también serán evidentes para un experto en la técnica.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente especificación, incluidas las definiciones, primarán. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Las referencias citadas en el presente documento no se admiten como estado de la técnica de la invención reivindicada. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Breve descripción de las figuras

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

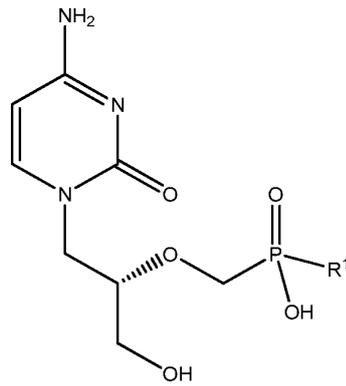
Figura 1, dispersión de XRPD para una muestra de Compuesto 1, Forma II (muestra 1).

- La Figura 2 muestra los resultados de indexación de la Forma II del Compuesto 1 por XRPD recolectados con radiación de Cu-K α (muestra 1).
- La Figura 3 muestra los resultados de indexación de la Forma H del Compuesto 1 por XRPD recolectados con radiación de Cu-K α .
- 5 La Figura 4 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II (muestra 1).
- La Figura 5 muestra la distribución del tamaño de partícula del Compuesto 1, Forma II, con una media ponderada en volumen de 25,663.
- La Figura 6 muestra el espectro de RMN ^1H del Compuesto 1, Forma II (muestra 1).
- La Figura 7 muestra la dispersión de XRPD para una muestra de Compuesto 1, Forma II (muestra 2).
- 10 La Figura 8 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II (muestra 2).
- La Figura 9 muestra la comparación de los patrones de XRPD del Compuesto 1, Forma I, II (muestra 1) y H.
- La Figura 10 muestra la superposición de XRPD de las muestras del producto del fármaco del Compuesto 1 (Tableta 1 (gráfica superior) y Tableta 2 (gráfica inferior)).
- 15 La Figura 11 muestra la superposición de XRPD de las muestras del producto del fármaco del Compuesto 1 con la Forma II, la Forma I (Tableta 1) y la Forma H.
- La Figura 12 muestra la curva de solubilidad y MSZ del Compuesto 1, Forma II (muestra 1) en metanol.
- La Figura 13 muestra la XRPD de la Forma II, Tableta 1.
- La Figura 14 muestra la XRPD de la Forma II, Tableta 2.
- 20 La Figura 15 muestra el termograma de DSC de la Forma II, Tableta 1. Las endotermas se muestran a aproximadamente 90, 93 y 165°C.
- La Figura 16 muestra el termograma de DSC de la Forma II, Tableta 2. Las endotermas se muestran a aproximadamente 89, 94 y 165°C.
- La Figura 17 muestra el análisis térmico de la Forma H (termograma de DSC).
- 25 La Figura 18 muestra la superposición de XRPD ($\sim 15\text{-}30$ 2-Theta) de dos muestras de la Forma H del Compuesto 1 con desplazamiento máximo.
- La Figura 19 muestra una comparación de la superposición de distribución de tamaño de partícula de las muestras de la Forma II del Compuesto I producidas por recristalización a partir de metanol y enfriamiento rápido (cruzado) con muestras 3 (círculo) y 4 (triángulo) producidas con siembra y enfriamiento lento.
- La Figura 20 muestra la dispersión de XRPD para una muestra del Compuesto 1, Forma II (muestra 3).
- 30 La Figura 21 muestra una segunda dispersión de XRPD para una muestra del Compuesto 1, Forma II (muestra 3).
- La Figura 22 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II (muestra 3).
- La Figura 23 muestra un acercamiento del termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II (muestra 3).
- La Figura 24 muestra otro termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II (muestra 3).
- 35 La Figura 25 muestra una superposición comparativa de XRPD del Compuesto 1, Forma II (muestra 3); Compuesto 1, Forma II (muestra 1); y el Compuesto 1, Forma H.
- La Figura 26 muestra una superposición comparativa del termograma DSC de la Forma II del Compuesto I (muestra 3); Compuesto 1, Forma II y Compuesto 1, Forma H.
- La Figura 27 muestra un cromatograma del Compuesto 1 después de dos recristalizaciones en metanol de enfriamiento rápido. El cromatograma muestra que el Compuesto 1 tiene un 98,5% de pureza.
- 40 La Figura 28 muestra un cromatograma del Compuesto 1, Forma II después de tres recristalizaciones en metanol de enfriamiento lento con control de forma. El cromatograma muestra que el Compuesto 1 tiene un 99,5% de pureza.
- La Figura 29 muestra un cromatograma del Compuesto 1, Forma II después de una recristalización en heptano/metanol seguido de una recristalización de enfriamiento lento en metanol para el control de la forma. El cromatograma muestra que el Compuesto 1 es 100% puro.

La Figura 30 muestra un cromatograma del Compuesto 1, Forma II después de una recrystalización en heptano/metanol seguido de tres recrystalizaciones en metanol. El cromatograma muestra que el Compuesto 1 es 100% puro.

Descripción detallada de el invento

- 5 La forma sólida (por ejemplo, estado cristalino) de un compuesto puede ser importante cuando el compuesto se usa para fines farmacéuticos. Comparado con un sólido amorfo, las propiedades físicas sólidas de un compuesto cristalino pueden cambiar de una forma sólida a otra, lo que puede afectar su idoneidad para uso farmacéutico. Además, diferentes formas sólidas de un compuesto cristalino pueden incorporar diferentes tipos y/o diferentes cantidades de impurezas. Las diferentes formas sólidas de un compuesto también pueden tener una estabilidad química diferente tras la exposición al calor, la luz y/o la humedad (por ejemplo, la humedad atmosférica) durante un período de tiempo, o diferentes velocidades de disolución. Sigue existiendo la necesidad de formas cristalinas sólidas de ácido fosfónico, [[[S]-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster ("Compuesto 1") que no sean higroscópicas, y que exhiban estabilidad química mejorada para su uso en el desarrollo de fármacos y productos farmacéuticos.
- 10
- 15 La capacidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo; las diferentes formas cristalinas de una sustancia particular se denominan "polimorfos" entre sí. En general, el polimorfismo se ve afectado por la capacidad de una molécula de una sustancia (o su sal o hidrato) para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares o intramoleculares (por ejemplo, diferentes configuraciones de enlaces de hidrógeno), que se refleja en diferentes ordenamientos atómicos en las redes cristalinas de diferentes polimorfos. Por el contrario, la forma externa general de una sustancia se conoce como "morfología", que se refiere a la forma externa del cristal y los planos presentes, sin referencia a la estructura interna. Un polimorfo cristalino particular puede mostrar una morfología diferente en función de diferentes condiciones, tales como, por ejemplo, la velocidad de crecimiento, la agitación y la presencia de impurezas.
- 20
- 25 Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden poseer diferentes energías de la red cristalina y, por lo tanto, en estado sólido pueden mostrar diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, etc., que puede, a su vez, afectar la estabilidad, la velocidad de disolución y/o la biodisponibilidad de un polimorfo dado y su idoneidad para su uso como un producto farmacéutico y en composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2a Ed., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2009), Informa Healthcare USA, Inc., Nueva York, NY, Capítulo 3, página 52, Introducción y Capítulo 4, página 77, primer párrafo completo y página 87, primer párrafo completo y Caira MR, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds.
- 30
- La patente de Estados Unidos No. 8.569.321 divulga una forma física cristalina del Compuesto 1, que se designa como Forma A. La presente invención incluye una nueva forma polimórfica del Compuesto 1, que es un polimorfo estable, y un método para su preparación.
- 35
- El compuesto 1 se ha producido a una escala de aproximadamente 100 kg utilizando un proceso de cristalización de enfriamiento rápido a partir de metanol. El proceso de producción de la Forma II sin siembra implica una recrystalización en metanol de enfriamiento rápido, que da como resultado un tamaño de partícula más pequeño en comparación con el tamaño de partícula de la Forma II cuando el proceso incluye siembra y etapas de enfriamiento lento.
- 40
- La presente divulgación se refiere a (i) la caracterización de formas mórficas del Compuesto 1 seleccionadas para evaluar la forma sólida y las diferencias de partículas entre las formas mórficas, (ii) cribado de la forma sólida enfocada en los disolventes del proceso para evaluar la propensión del Compuesto 1 a producir diferentes formas de cristal, y (iii) un proceso de cristalización mejorado que es más controlado y reproducible.
- 45
- La presente divulgación proporciona métodos de síntesis para ésteres de ácido fosfónico sustituidos. En ciertos aspectos, la invención proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



(Fórmula I)

en la que:

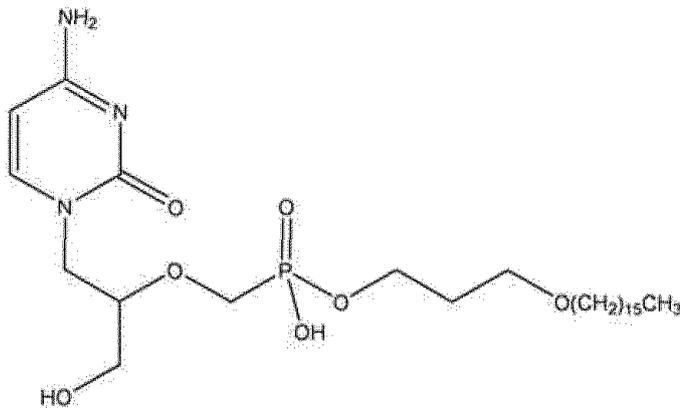
R¹ es alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido-alcoxi C₁-C₆; o un enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla de los mismos.

5 En otra realización, R¹ es alcoxi C₁₀-C₃₀-alcoxi C₂-C₄.

En otra realización, R¹ es hexadeciloxipropiloxi.

Se proporcionan en la presente memoria formas novedosas cristalinas del Compuesto 1.

En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de Fórmula II:

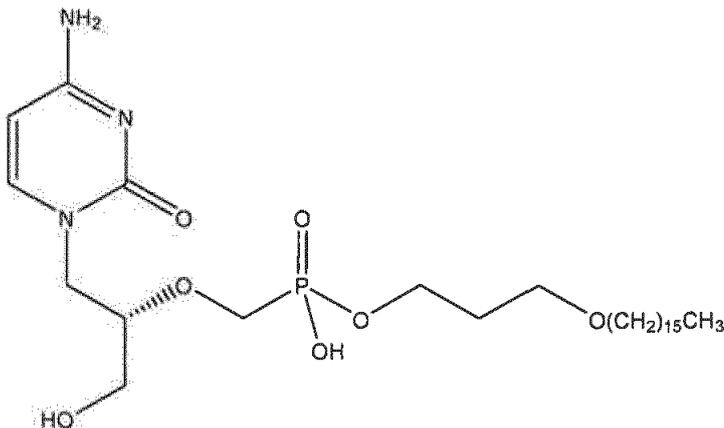


10

(Compuesto 1, Fórmula II)

o enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de Fórmula III:



15

(Compuesto 1, Fórmula III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Formas mórficas I, II y H

La presente invención se refiere a la Forma mórfica II del Compuesto 1 (también denominado "Polimorfo II"). También se describen aquí las formas polimórficas I y H del Compuesto 1 (también denominadas en este documento, respectivamente, como "Polimorfo I" y "Polimorfo H").

La Forma II del Compuesto 1 puede producirse en una forma altamente cristalina, que es útil en la preparación de formulaciones farmacéuticas, y mejorará la manipulación general, el manejo y el almacenamiento del compuesto farmacológico. En una realización, la forma cristalina de la Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III está en una forma denominada "Polimorfo II", "Forma mórfica II" o "Forma II". ("Polimorfo", "Forma mórfica" o "Forma" se usan indistintamente a lo largo de la presente divulgación). Como se describe en este documento, el Polimorfo II o Forma II exhibe propiedades físicas que pueden explotarse para obtener nuevas propiedades farmacológicas, y que pueden ser utilizado en sustancias farmacológicas y el desarrollo de productos farmacéuticos.

El polimorfo II (o "Forma mórfica II" o "Forma II") tiene una serie de propiedades físicas ventajosas relacionadas con su forma de ácido libre y relacionadas con otros polimorfos. La Forma II tiene baja higroscopicidad en comparación con otros polimorfos (por ejemplo, la Forma I y/o la Forma H) del compuesto de Fórmula II o III. La Forma II tiene baja higroscopicidad en comparación con otra forma polimorfa del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma I y/o la Forma H). Para mantener la coherencia con la formulación del fármaco (por ejemplo, formación de comprimidos), generalmente se requiere que la forma polimórfica del compuesto del ingrediente farmacéutico activo (API) sea mínimamente higroscópica. Las formas de medicamentos que son altamente higroscópicas también pueden ser inestables, ya que la velocidad de disolución de la forma del medicamento (y otras propiedades físico-químicas) puede cambiar ya que se almacena en entornos con humedad variable. Además, la higroscopicidad puede tener un impacto en la manipulación y fabricación a gran escala de un compuesto, ya que puede ser difícil determinar el peso real de un agente activo higroscópico cuando se prepara una composición farmacéutica que comprende ese agente. Por ejemplo, en la elaboración de comprimidos a gran escala u otras preparaciones de formulación medicinal, los compuestos altamente higroscópicos pueden dar como resultado una incoherencia en la fabricación del lote creando dificultades clínicas y/o de prescripción. La Forma II puede tener baja higroscopicidad en comparación con otros polimorfos (por ejemplo, la Forma I y/o la Forma H) del compuesto de Fórmula II o III. Como tal, la Forma mórfica II se almacena durante periodos o condiciones apreciables (por ejemplo, condiciones de baja humedad relativa), sin cambios de formulación sustanciales o perjudiciales.

En una realización, la presente divulgación proporciona una Forma mórfica II del Compuesto 1. La presente divulgación proporciona una Forma mórfica II que es anhidra.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 está sustancialmente libre de impurezas. En algunas realizaciones, la pureza del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es igual o mayor al 92% (por ejemplo, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ o $\geq 99,5\%$). En aún otras realizaciones, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una pureza igual o superior al 91% (por ejemplo, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $> 99\%$ o $> 99,5\%$). En una realización, la pureza del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente del 99%. En una realización, el polimorfo del Compuesto 1 es un hidrato. En otra realización, el polimorfo del Compuesto 1 no es un hidrato. En otra realización más, el compuesto es un solvato, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol, o un solvato de isopropanol.

En algunas realizaciones, la pureza del compuesto de Fórmula I, II y/o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es igual o superior al 92% (por ejemplo, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$ o $\geq 99,5\%$). En otras realizaciones, el compuesto está en la Forma II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otras realizaciones, el Compuesto 1 es la Forma II y tiene una pureza igual o mayor al 91% (por ejemplo, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $> 99\%$ o $> 99,5\%$). En una realización, la pureza del compuesto de Fórmula I, II y/o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es aproximadamente del 99%. En una realización, el compuesto de Fórmula I, II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se obtiene a partir de la recristalización de un compuesto crudo a partir de un disolvente de recristalización adecuado descrito en este documento.

La presente divulgación proporciona la síntesis del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo variando la temperatura y la relación de metanol:agua. La presente divulgación proporciona la síntesis de la Forma II del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) variando la relación de temperatura y metanol:agua. A una temperatura y proporciones de metanol:agua alternativas, se forma hidrato (por ejemplo, la Forma H) o una mezcla de la forma hidrato (por ejemplo, la Forma H) y una forma anhidra (por ejemplo, la Forma II).

En algunas realizaciones, se obtiene una forma anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II y/o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) durante el proceso de cristalización preparando suspensiones en diferentes concentraciones de metanol-agua. En una realización, a partir de suspensiones por debajo de las

condiciones ambientales (es decir, suspensiones preparadas a la temperatura del entorno), la relación metanol:agua de aproximadamente 98:2 o 99:1 recupera la Forma mórfica anhidra (por ejemplo, la Forma II). Por el contrario, en otra realización, la relación metanol:agua de aproximadamente 97:3 o superior recupera la forma mórfica hidratada (por ejemplo, la Forma H) en mezcla con la Forma II o como forma pura de la Forma H. La presente divulgación proporciona esa concentración requerida de agua de igual a o no más de entre aproximadamente 1 y 3% para sintetizar una Forma anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El contenido de agua de tales realizaciones varía dependiendo del contenido de agua en el metanol, y es más de aproximadamente 1 a 3% para sintetizar una Forma anhidra (por ejemplo, Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otra realización, a partir de suspensiones a temperatura ambiente, se obtiene una Forma mórfica anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en presencia igual o menor al 5% (por ejemplo, $\leq 5-4,9\%$; $\leq 4,9-4,8\%$; $\leq 4,8-4,7\%$; $\leq 4,7-4,6\%$; $\leq 4,4-4,5\%$; $\leq 4,5-4,4\%$; $\leq 4,4-4,3\%$; $\leq 4,3-4,2\%$; $\leq 4,2-4,1\%$; $4,1-4,0\%$; $\leq 4,0-3,0\%$; o $\leq 3,0-2,0\%$) de agua en la suspensión. En una realización, a partir de suspensiones a temperatura ambiente, la concentración crítica de agua para obtener una forma mórfica anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es igual o inferior a 5 %

En otra realización más, a partir de suspensiones a una temperatura superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, igual o superior a 30°C), una forma mórfica anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II o III es obtenido en presencia de una cantidad igual o inferior al 10% (por ejemplo, $\leq 10-9\%$, $\leq 9-8\%$, $\leq 8-7\%$, $\leq 7-6\%$, $\leq 6-5\%$, $\leq 5-4\%$, $\leq 4-3\%$, o $\leq 3-2\%$) de agua en la suspensión. En una realización, a partir de suspensiones a aproximadamente 45°C, la concentración crítica de agua para obtener una forma mórfica anhidra (por ejemplo, la Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es igual o menor al 10%.

En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) está sustancialmente libre de la Forma I y/o la Forma H. Por ejemplo, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación comprende una cantidad igual a o menor al 10% de la Forma I y/o la Forma H. En algunas realizaciones, la composición de Forma II comprende una cantidad igual o inferior al 9%, igual o inferior al 8%, igual o inferior al 7%, igual o inferior al 6%, igual o inferior al 5%, igual o inferior al 4%, igual o inferior al 3%, igual o inferior al 2%, igual o inferior al 1%, igual o inferior al 0,9%, igual o inferior al 0,8%, igual o inferior al 0,7%, igual o inferior al 0,6%, igual o inferior al 0,5%, igual o inferior al 0,4%, igual o inferior al 0,3%, igual o inferior al 0,2%, igual o inferior al 0,1%, igual o inferior al 0,05%, igual o inferior al 0,01%, o igual o inferior al 0,001% de la Forma I y/o la Forma H.

En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación se convierte en una Forma hidratada (por ejemplo, la Forma H) si se almacena bajo una humedad relativa (HR) del 40% o más. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación se convierte parcialmente en la Forma mórfica H si se almacena a una humedad relativa igual o superior al 40% durante varios días. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II se convierte parcialmente en una forma hidratada (por ejemplo, la Forma H) después de la exposición a aproximadamente 43% de humedad relativa (HR) durante aproximadamente 12 días. Una conversión completa de una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación se produce a aproximadamente una cantidad igual o superior al 80% de HR, aproximadamente igual a o superior a 81% de HR, aproximadamente igual a o superior al 82% de HR, aproximadamente igual a o superior al 83% de HR, aproximadamente igual o superior al 84% de HR, aproximadamente igual o superior al 85% de HR, aproximadamente igual o superior al 86% de HR, aproximadamente igual o superior al 87% de HR, aproximadamente igual o superior al 88% de HR, aproximadamente igual o superior al 89% de HR durante entre 5-20 días (por ejemplo, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días).

La presente divulgación establece que la exposición de la Forma II a diferentes condiciones estresantes de HR de aproximadamente 43 a aproximadamente 85% de HR durante aproximadamente 12 días da como resultado una conversión menor de la Forma II a la Forma H. En una realización, a aproximadamente el 85% de HR se produce la conversión completa de la Forma II a la Forma H. Véase la Tabla 1. La presente divulgación establece que la exposición de la Forma II a una humedad más alta es suficiente para la conversión a la forma hidratada.

Tabla 1: Conversión de la Forma II a la Forma H

Solvente ^a	Temp. (°C)	Observación	Resultados
Metanol:agua (99:1)	~2-8	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma II
Metanol:agua (97:3)	~2-8	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H

Metanol:agua (95:5)	~2-8	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (93:7)	~2-8	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (97:3)	TA	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma II + Forma H menor
Metanol:agua (95:5)	TA	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (93:7)	TA	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (90:10)	TA	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (95:5)	~ 44-45	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma II + Forma H menor
Metanol:agua (90:10)	~ 44-45	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (85:15)	~ 44-45	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H
Metanol:agua (80:20)	~ 44-45	Agregados opacos y finos sin morfología distinta	Forma H

a Los experimentos en suspensión se prepararon con la Forma II (Compuesto 1 (Compuesto 1)) y se sembraron con una pequeña cantidad de la Forma H. Las muestras se dejaron en agitación durante 7-9 días.

Solubilidad

5 La presente divulgación proporciona la Forma mórfica II con baja solubilidad en metanol. La solubilidad puede estimarse con base en el volumen total de disolvente necesario para proporcionar una disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que el valor calculado debido a la adición creciente de disolvente y la cinética de disolución del material. La solubilidad se expresa como "inferior a" si la disolución no se produjo durante el experimento, o "superior a" si se produjo la disolución después de la adición de la primera alícuota.

Tabla 2: Definiciones de solubilidad

Término	Definición
Baja solubilidad	< 1 mg/mL
Solubilidad limitada	1-20 mg/mL
Solubilidad intermedia	20-100 mg/mL
Buena solubilidad	100-200 mg/mL
Alta solubilidad	> 200 mg/mL

- 10 En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es igual o inferior a aproximadamente 5 mg/mL de solubilidad (por ejemplo, $\leq 5-4$ mg/mL, $\leq 4-3$ mg/mL, $\leq 3-2$ mg/mL, $\leq 2-1$ mg/mL, o $\leq 1-0,01$ mg/mL) en una relación de metanol:agua 1:1 a temperatura ambiente. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es inferior a aproximadamente 3 mg/mL de solubilidad en una relación metanol:agua 1: 1 a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, una
- 15 composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es igual o inferior a aproximadamente 15 mg/mL de solubilidad (por ejemplo, $\leq 15-14$ mg/mL, $\leq 14-13$ mg/mL, $\leq 13-12$ mg/mL, $\leq 12-11$ mg/mL, $\leq 11-10$ mg/mL, $\leq 10-9$ mg/mL, $\leq 9-8$ mg/mL, $\leq 8-7$ mg/mL, 7-6 mg/mL, o 6-5 mg/mL) en una relación de metanol:agua 1:1 a una

temperatura superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, igual o superior a 30°C). En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es inferior a aproximadamente 14 mg/mL de solubilidad a aproximadamente 63°C.

Tabla 3: Solubilidad estimada de la Forma II

Disolvente	Temperatura (°C)	Solubilidad (mg/mL) ^a
Metanol:Agua 1:1	TA	< 3
	~63	< 14

^a La solubilidad se estimó en función del disolvente total utilizado para producir una solución; la solubilidad real puede ser mayor debido al volumen de las porciones de disolvente utilizadas o a una velocidad lenta de disolución. La solubilidad se redondea al valor de mg/mL más cercano.

5

Tabla 4: Solubilidad en metanol y zona metaestable (MSZ)* Datos de la Forma II

Concentración ^a (mg/mL)	Temperatura de aclaramiento (°C)	Temperatura de cristalización 1 ^b (°C)	Temperatura de cristalización 2 ^c (°C)
20,3	53,6	37,6	38,2
29,4	56,2	45,1	44,6
38,9	58,1	45,1	51,1
50,5	60,2	51,0	56,6
64,3	60,5	48,5	58,8
80,4	61,2	49,7	57,9
95,6	61,9	58,1	59,9
166,6	63,1	58,1	61,1

a-Se usó como material de partida un experimento no realizado bajo GMP en Crystal 16^{MR}.

b-Determinado a una tasa de enfriamiento de 0,5°C/min.

c-Determinado a una tasa de enfriamiento de 0,03°C/min.

* Si la solución mencionada anteriormente se enfría aún más, se forma una nueva fase sólida por nucleación en un punto específico, que define la zona metaestable.

Tamaño de partícula del compuesto polimórfico 1

10 En otra realización, el análisis del tamaño de partícula y las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) proporcionan características de partículas y variaciones de características para cristales formados en diferentes condiciones de cristalización.

15 La presente divulgación proporciona una estructura interna de la Forma II del compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) tal que la dimensión y el empaquetamiento de la celda unitaria cristalina son diferentes de las estructuras internas de la Forma I y la Forma H. La presente divulgación también proporciona una única forma cristalina (por ejemplo, la Forma II) de la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma). La Forma II de la presente divulgación se caracteriza por indexación de XRPD, características de DSC únicas, tamaño de partícula y forma distintivos, y menor solubilidad en metanol.

20 En una realización, la Forma II forma grandes aglomerados junto con partículas más pequeñas en forma de placa. La SEM muestra que la Forma I de la presente divulgación tiene los aglomerados más grandes (> 500 µm) y las superficies parecen significativamente más lisas en comparación con los otros dos lotes. En una realización, las partículas no contienen ningún aglomerado cementado y están compuestas por partículas más grandes, delgadas, en forma de placa. Las partículas cristalinas obtenidas tienen una distribución bimodal con un modo de partículas

pequeñas de aproximadamente 6-10 μm y un modo más grande de aproximadamente 60-160 μm . En una realización, la muestra tiene un único modo de aproximadamente 90 μm con una cola de partículas más finas. En otra realización, la muestra tiene un d90 grande (diámetro de partícula en el que el 90% de la muestra es más pequeño), consistente con las observaciones de las imágenes de SEM.

- 5 La presente divulgación proporciona tamaños de partícula del material de partida para la cristalización; material recristalizado en metanol; y material molido en forma combinada de un lote de recristalización de aproximadamente 45 kg. El material de partida tiene aglomerados (aproximadamente 100 μm) compuestos de placas más pequeñas. Las formas recristalizadas con metanol de la presente divulgación tienen partículas primarias más grandes, algo de aglomeración sin cementación y un modo de tamaño de partícula único. La muestra molida en forma combinada es similar al lote recristalizado con metanol pero muestra una distribución de partículas ligeramente más pequeña, lo que sugiere que solo se produjo un desgaste de partículas menor durante la etapa de molienda.

Tabla 5: Distribución del tamaño de partículas de la muestra 1, 3 y 4 de la Forma II del Compuesto I

Muestra no.	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c	archivo	Registro	Página
Muestra 1	19,297	81,603	168,698	613675	1	10, 13
Muestra 4	17,410	85,440	199,029	613739	2	10, 14
Muestra 3	19,896	101,748	274,113	613674	1	10, 15

a. El 10% del volumen total de partículas está compuesto por partículas que no superan el tamaño indicado en μm .

b. El 50% del volumen total de partículas está compuesto de partículas que no superan el tamaño indicado en μm .

c. El 90% del volumen total de partículas está compuesto por partículas que no superan el tamaño indicado en μm .

- 15 Algunas realizaciones proporcionan partículas y aglomerados de diferentes tamaños y formas. Los tamaños y formas de partículas y aglomerados varían según el porcentaje de siembra. En una realización, las partículas y aglomerados sintetizados mediante un proceso de cristalización sembrados con 0,5% de Compuesto 1 son distintos de las partículas y aglomerados sintetizados mediante un proceso de cristalización sembrados con 3% de Compuesto 1. Comparar las Figuras 22 y 23. El análisis del tamaño de partícula de estas realizaciones establece que, debido al mayor número de partículas/área superficial disponible para el crecimiento cristalino, la muestra con un 3% de semillas tiene un d10 más pequeño (diámetro de partícula al cual el 10% de la muestra es menor), d50 (diámetro de partícula en el que el 50% de la muestra es más pequeño), y el valor de d90 (diámetro de partícula en el que el 90% de la muestra es menor) en comparación con la muestra con un 0,5% de semilla. Las muestras cristalizadas usando el hidrato, por ejemplo, la Forma H, como el material de partida o que contenían exceso de agua durante la cristalización, parecen generar muestras con un grado de aglomeración más bajo. El mayor contenido de agua cambia la solubilidad o el tiempo de inducción y evita la nucleación secundaria y la aglomeración.

Difracción de rayos X

- En ciertas realizaciones, las Formas I, II y H del compuesto que tiene la Fórmula II o III son identificables con base en sus respectivos picos característicos en un análisis de difracción de rayos X en polvo. El patrón de difracción de rayos X en polvo, también conocido como patrón de XRPD, es una técnica científica que involucra la dispersión de rayos X por los átomos del cristal, produciendo un patrón de difracción que produce información sobre la estructura del cristal. La estructura interna de los cristales es accesible por análisis de difracción de rayos X. Los polimorfos tienen diferentes formas cristalinas basadas en sus diferentes estructuras y propiedades físicas y químicas.

- El ancho de zona metaestable (MSZW) es un parámetro crítico en el proceso de cristalización ya que revela el comportamiento de nucleación del sistema. MSZW es un parámetro limitado de cinética de nucleación que depende en gran medida de las condiciones del proceso. Muchos factores pueden influir en el valor de MSZW, por ejemplo, la velocidad de enfriamiento, agitación, la presencia de partículas extrañas e impurezas. El MSZW disminuye a medida que aumenta la velocidad del agitador; MSZW se ensancha a $N > 400$ rpm; y MSZW se ensancha a medida que aumenta la velocidad de enfriamiento. En una realización, se observan grandes diferencias en la zona metaestable tanto para la Forma II como para la Forma I entre la velocidad de enfriamiento rápido de aproximadamente 0,5°C/min y una velocidad de enfriamiento muy lenta de aproximadamente 0,03°C/min. En otra realización, se observan velocidades de enfriamiento metaestable estrechas a concentraciones más altas (por ejemplo, aproximadamente 100 mg/mL).

- La presente divulgación proporciona la Forma mórfica II del compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con un MSZW que da como resultado una solubilidad menor en metanol en comparación con los polimorfos de Forma I y/o Forma H. Menor solubilidad de la Forma II en metanol en comparación con la Forma I de la presente divulgación es consistente con que la Forma II es una forma más estable

que la Forma I.

La cristalización de la presente divulgación puede incluir "siembra" para lograr un tamaño de producto final deseado. La siembra también proporciona la capacidad de obtener una forma polimórfica preferible, obtener la morfología cristalina deseada y obtener polimorfos o pseudopolimorfos. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el proceso de cristalización implica sembrar con la Forma I, II o H del compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). La presente divulgación proporciona la siembra de la Forma II durante el proceso de cristalización.

Una realización de la presente divulgación proporciona una forma cristalina mórfica (por ejemplo, la Forma II) con un patrón de difracción de rayos X que incluye picos prominentes a aproximadamente 2,81 y aproximadamente 5,63 grados 2θ . En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II del compuesto que tiene la Fórmula II o III se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1 o la FIG. 20, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4.

La presente divulgación proporciona la recristalización de una forma cristalina (por ejemplo, la Forma II) del compuesto que tiene la Fórmula II o III (Tabla 5). En una realización de la presente divulgación, se proporciona principalmente una única fase de la Forma II cristalina, como es evidente a partir del patrón de XRPD. En una realización, la espectroscopía de RMN ^1H de la muestra proporciona la Fórmula II o III como la estructura química de la Forma II cristalina aislada (FIG. 6).

En ciertas realizaciones, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene de dos (2) a siete (7) picos característicos expresados en grados 2θ en 2,81; 5,63; 19,00; 19,57; 22,76 y $24,70 \pm 0,2$, o que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1 o la FIG. 20, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4. En una realización, los picos de XRPD de la Forma II son sustancialmente similares a los expuestos en la Tabla 6.

Tabla 6: Picos observados y prominentes para la Forma II

Picos observados $^{\circ}2\theta$	Espacio d (Å)	Intensidad (%)
2,81 \pm 0,20	31,451 \pm 2,410	100
5,63 \pm 0,20	15,688 \pm 0,577	16
11,30 \pm 0,20	7,832 \pm 0,141	3
12,05 \pm 0,20	7,345 \pm 0,124	2
13,22 \pm 0,20	6,697 \pm 0,102	2
13,45 \pm 0,20	6,581 \pm 0,099	5
13,81 \pm 0,20	6,415 \pm 0,094	4
14,32 \pm 0,20	6,184 \pm 0,087	5
14,92 \pm 0,20	5,936 \pm 0,080	1
15,64 \pm 0,20	5,665 \pm 0,073	1
16,25 \pm 0,20	5,456 \pm 0,068	3
16,41 \pm 0,20	5,401 \pm 0,066	3
17,00 \pm 0,20	5,217 \pm 0,062	1
17,67 \pm 0,20	5,021 \pm 0,057	6
17,87 \pm 0,20	4,965 \pm 0,056	5
18,15 \pm 0,20	4,888 \pm 0,054	6
18,35 \pm 0,20	4,835 \pm 0,053	4

ES 2 685 819 T3

18,50 ± 0,20	4,796 ± 0,052	3
19,00 ± 0,20	4,670 ± 0,049	10
19,57 ± 0,20	4,536 ± 0,046	13
19,85 ± 0,20	4,472 ± 0,045	4
20,22 ± 0,20	4,391 ± 0,043	5
20,96 ± 0,20	4,239 ± 0,040	4
21,06 ± 0,20	4,219 ± 0,040	4
21,89 ± 0,20	4,060 ± 0,037	4
22,76 ± 0,20	3,907 ± 0,034	10
23,70 ± 0,20	3,755 ± 0,032	8
23,95 ± 0,20	3,716 ± 0,031	4
24,32 ± 0,20	3,660 ± 0,030	3
24,70 ± 0,20	3,604 ± 0,029	14
25,54 ± 0,20	3,488 ± 0,027	3
26,12 ± 0,20	3,411 ± 0,026	1
26,52 ± 0,20	3,361 ± 0,025	1
26,81 ± 0,20	3,326 ± 0,025	1
27,07 ± 0,20	3,294 ± 0,024	1
27,48 ± 0,20	3,246 ± 0,023	1
27,71 ± 0,20	3,220 ± 0,023	1
29,11 ± 0,20	3,067 ± 0,021	2
29,36 ± 0,20	3,042 ± 0,020	2
29,61 ± 0,20	3,017 ± 0,020	2
Picos prominentes °2θ	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
2,81 ± 0,20	31,451 ± 2,410	100
5,63 ± 0,20	15,688 ± 0,577	16

5 El experto en la técnica reconoce que alguna variación está asociada con mediciones de 2-theta (2θ). Típicamente, los valores de 2θ pueden variar de ± 0,1 a ± 0,2. El experto en la técnica aprecia que dicha variación en los valores sea máxima con valores bajos de 2θ, y al menos con valores altos de 2θ. El experto en la técnica reconoce que diferentes instrumentos pueden proporcionar sustancialmente el mismo patrón de XRPD, incluso aunque los valores de 2θ varíen algo. Además, el experto en la materia aprecia que el mismo instrumento pueda proporcionar sustancialmente el mismo patrón de XRPD para la misma muestra o muestras diferentes aunque la XRPD de los patrones de XRPD respectivamente recogidos varíe ligeramente en los valores de 2θ. Tal ligera variación puede ser causada, por ejemplo, por las técnicas de preparación de muestras, los diferentes instrumentos utilizados, la deriva del instrumento y otros factores experimentales.

10 Las listas de picos de difracción también pueden informarse usando d_{hkl} (las posiciones observadas de los picos °2θ se pueden convertir en valores d_{hkl} usando la Ley de Bragg: $d_{hkl} = \lambda/2 \sin \theta$; los índices de Miller (hkl) de los picos de

difracción se determinan a partir del patrón de referencia publicado, y cuando un patrón de referencia de identificación (hkl) no está disponible, entonces la "indexación" del patrón es necesaria para determinar los (hkl) y la intensidad relativa en lugar de 2θ y la intensidad absoluta. La posición máxima como 2θ depende de las características instrumentales, como la longitud de onda. La posición del pico como d_{hkl} es una propiedad material intrínseca e independiente del instrumento. La intensidad absoluta, es decir, el número de rayos X observados en un pico dado, puede variar debido a parámetros instrumentales y experimentales. Para calcular la intensidad relativa, la intensidad absoluta de cada pico se divide por la intensidad absoluta del pico más intenso, y luego se convierte a un porcentaje. Por lo tanto, el pico más intenso de una fase se denomina "100% de pico". Las áreas de los picos son una medida confiable de la intensidad.

El experto también aprecia que los patrones de XRPD de la misma muestra (tomados en el mismo instrumento o en instrumentos diferentes) pueden presentar variaciones en la intensidad del pico a los diferentes valores de 2θ . El experto también aprecia que los patrones de XRPD de diferentes muestras del mismo polimorfo (tomadas en el mismo instrumento o en instrumentos diferentes) también pueden presentar variaciones en la intensidad del pico a los diferentes valores de 2θ . Los patrones de XRPD pueden ser sustancialmente del mismo patrón aunque tengan las correspondientes señales de 2θ que varían en sus intensidades máximas.

En una realización, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene dos o más (por ejemplo, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más) picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) a 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61 o tener un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4.

En otra realización, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) a 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61 o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4.

En otra realización, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene cuatro o más picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) a 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61 o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4. En otra realización, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) a 2,81; 5,63; 19,00; 19,57; 22,76 y 24,70, o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al que se expone en la FIG. 1, FIG. G. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16, o las Figs. 22-24.

En una realización particular, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos ocho picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$), seleccionados del grupo que consiste en a 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61 o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, o la FIG. 16.

En otra realización particular, la Forma II exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos nueve picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$), seleccionados del grupo que consiste en a 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61 o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16, o las Figs. 22-24.

En una o más realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la Forma II carece de los picos de XRPD característicos de la Forma H (por ejemplo, a aproximadamente $12,6^\circ 2\theta$) y/o la Forma I (por ejemplo, a aproximadamente $15,6^\circ 2\theta$).

Indización de XRPD

Los patrones de XRPD se indexan usando X-Pert High Score Plus (v.2.2.1). Se realizaron estudios computacionales de refinamiento y de indexación de la estructura. El acuerdo entre las posiciones permitidas de los picos y los picos observados indica una determinación consistente de celda unitaria. La indexación exitosa de un patrón indica que la muestra estaba compuesta principalmente de una sola fase cristalina. Los grupos espaciales consistentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de celda unitaria y las cantidades derivadas se tabulan en las figuras respectivas que proporcionan la solución de indexación para cada forma. Para confirmar la solución de indexación tentativa, se determinan los motivos de empaquetamiento molecular dentro de las celdas de unidades cristalográficas.

5

10 Identificación del pico de XRPD

En la mayoría de las circunstancias, se seleccionan picos dentro del intervalo de hasta aproximadamente $30^\circ 2\theta$. Los algoritmos de redondeo se utilizan para redondear cada pico al $0,1^\circ$ o $0,01^\circ 2\theta$ más cercano, según el instrumento utilizado para recopilar los datos y/o la resolución inherente del pico. Para los listados de espacio d, la longitud de onda se usa para calcular que el espaciado d era de $1,541874 \text{ \AA}$, un promedio ponderado de las longitudes de onda de $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ y $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$.

15

La variabilidad asociada con las estimaciones de espaciado d se calcula a partir de la recomendación de la USP, en cada espaciado d, y se proporciona en las tablas de datos respectivas. Según las pautas de la USP, los hidratos y solvatos variables pueden mostrar varianzas máximas superiores a $0,2^\circ 2\theta$ y, por lo tanto, las varianzas de pico de $0,2^\circ 2\theta$ no fueron aplicables a estos materiales. Para las muestras con un solo patrón de XRPD y sin otro medio para evaluar si la muestra proporciona una buena aproximación del promedio del polvo, las tablas de picos contienen datos identificados solo como "Picos Prominentes". Estos picos son un subconjunto de toda la lista de picos observados. Los picos prominentes se seleccionaron de los picos observados identificando preferiblemente picos de bajo ángulo no superpuestos, con una intensidad fuerte.

20

Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La Forma II también se puede identificar con base en la DSC, indexación, SEM y/o distribución de tamaño de partícula. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma II es identificable con base en un pico característico observado en un termograma de calorimetría diferencial de barrido. La calorimetría diferencial de barrido o DSC es una técnica termoanalítica en la que se mide la diferencia en la cantidad de calor requerida para aumentar la temperatura de una muestra y la referencia en función de la temperatura. En una realización, la Forma II exhibe un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra una endoterma menor característica a aproximadamente 43°C (máximo de pico) seguido de superposición de endotermas mayores a aproximadamente 90°C y aproximadamente 95°C (máximo de pico). Se observó una endoterma final con un inicio a aproximadamente 196°C . En otra realización, la Forma II exhibe un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

25

30

35 En otra realización de la invención, se proporciona en este documento la Forma II caracterizada como una forma sólida del Compuesto 1, de modo que la forma sólida experimenta un aumento de peso de menos del 1,5% al aumentar la humedad relativa del 5,0% al 95,0%.

En una realización, la forma cristalina de la Forma II de Fórmula II o III se prepara a partir de una cristalización en metanol usando un perfil de enfriamiento más lento y sin agitación. El termograma de DSC de la Forma II preparado usando un perfil de enfriamiento más lento y sin agitación tiene una endoterma menor a aproximadamente 41°C , endotermas solapantes a aproximadamente 90°C y aproximadamente 95°C (máximo de pico), y una endoterma final con un inicio a aproximadamente 200°C .

40

La presente divulgación también proporciona una Forma mórfica H obtenida a partir de un método que incluye agua durante la cristalización. La Forma mórfica H hidratada tiene unas características de DSC de tener una endoterma menor a aproximadamente 41°C (máximo de pico), endoterma mayor a aproximadamente 70°C y aproximadamente 103°C (máximo de pico) y una endoterma final a aproximadamente 193°C . El TGA de la Forma mórfica H hidratada tiene aproximadamente 0,93% de pérdida de peso desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C .

45

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La presente divulgación proporciona el análisis de los cristales sintetizados por el método divulgado por SEM. Las muestras para SEM se preparan colocando una pequeña cantidad en una pestaña de adhesivo de carbono que se apoya en un soporte de aluminio. Luego, cada muestra se recubre por chisporroteo catódico con Au/Pd utilizando un recubridor por chisporroteo Cressington 108auto a aproximadamente 20 mA y $0,13 \text{ mbar}$ (Ar). Cada muestra se observa bajo alto vacío utilizando un voltaje de haz de $5,0 \text{ kV}$.

50

En algunas realizaciones, SEM se realiza usando un microscopio electrónico de barrido FEI Quanta 200 equipado con un detector Everhart Thornley (ET). Las imágenes se recopilan y analizan utilizando el software xTm (v. 2.01) y XT Docu (v. 3.2), respectivamente. La ampliación se verifica usando un estándar trazable por NIST. La muestra se

55

prepara para el análisis colocando una pequeña cantidad en una pestaña de adhesivo de carbono soportada en un soporte de aluminio. A continuación, la muestra se recubre por chisporroteo catódico dos veces con Au/Pd utilizando un recubridor por chisporroteo Cressington 108auto a aproximadamente 20 mA y 0,13 mbar (Ar) durante 75 segundos (Figuras 26-32).

5

Tabla 7: Características de la Forma mórfica II

Método	Análisis/Resultado
XRPD	Cristalino; Forma II designada
Indexación	Monoclínica primitiva $a = 7,537\text{Å}$, $b = 6,729\text{Å}$, $c = 62,555\text{Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90,54^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
DSC	Endo menor máx. a $\sim 43^\circ\text{C}$; endo de superposición a $\sim 90^\circ\text{C}$ y $\sim 95^\circ\text{C}$ (máx.). Endo inicio en $\sim 196^\circ\text{C}$.
SEM	Aglomerados grandes (Aglomerados de placas y comprimidos (Figuras 26-29))
PSA (Muestra 3)	$d_{10} = 19,896\ \mu\text{m}$; $d_{50} = 101,745\ \mu\text{m}$; $d_{90} = 274,113\ \mu\text{m}$; distribución bimodal
RMN ^1H	Consistente con la estructura del Compuesto 1; posiblemente contiene acetona residual (disolvente de lavado) (Figures 6-9)

Pureza

En ciertas realizaciones, una muestra de la Forma II contiene impurezas. Los ejemplos no limitantes de impurezas incluyen formas amorfas, otras formas polimorfas (por ejemplo, H, I y III) o moléculas orgánicas e inorgánicas residuales tales como impurezas relacionadas (por ejemplo, productos intermedios utilizados para preparar la Forma II o fragmentos de los mismos), disolventes, agua o sales. En una realización, una muestra de la Forma II está sustancialmente libre de impurezas, lo que significa que no está presente una cantidad significativa de impurezas. En otra realización, una muestra de la Forma II contiene menos del 10% en peso de las impurezas totales. En otra realización, una muestra de Forma II contiene menos del 5% en peso de impurezas totales. En otra realización, una muestra de Forma II contiene menos de 1% en peso de impurezas totales. En otra realización más, una muestra de la Forma II contiene menos de 0,1% en peso de impurezas totales.

La presente divulgación estipula que se produce una forma anhidra (por ejemplo, la Forma II) sin formar una forma hidratada (por ejemplo, la Forma H) durante el proceso de cristalización, determinando la concentración de agua crítica por debajo de la cual la forma anhidra es la forma estable. La concentración crítica de agua se determina variando las concentraciones de metanol-agua en las suspensiones.

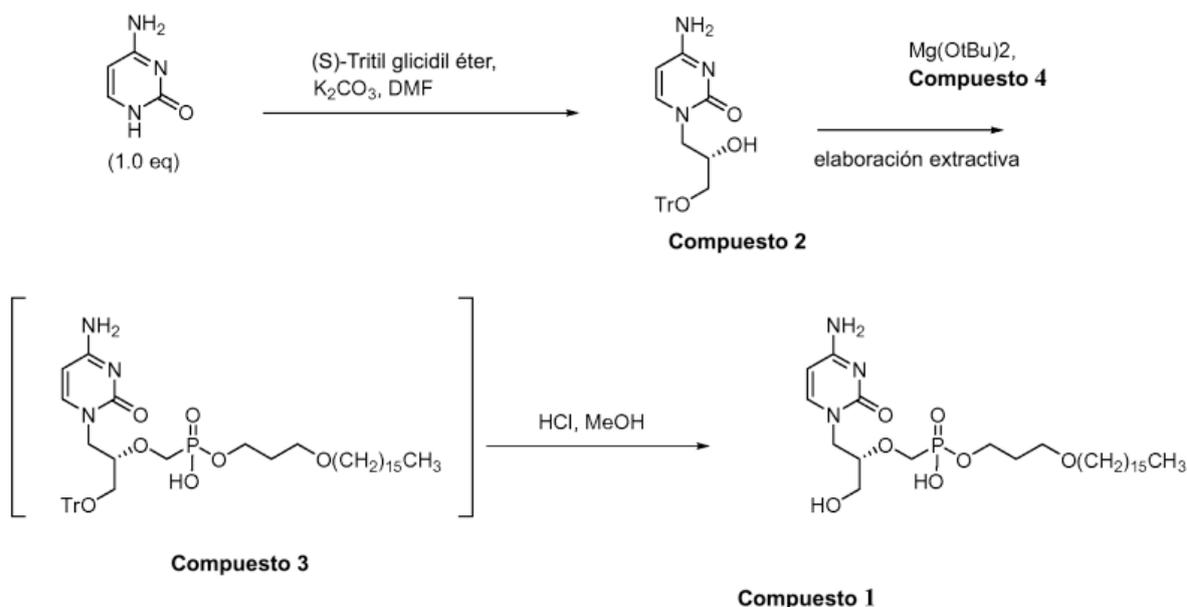
En una realización, en suspensiones por debajo de las condiciones ambientales, a razón de 99:1 de metanol:agua, se recuperó la Forma II. En otra realización, a concentraciones de metanol:agua en proporción 97:3 y mayores, se recuperó la Forma H a partir de las suspensiones. Estas realizaciones establecen que la concentración crítica de agua para formar la Forma II está entre 1 y 3% de agua. En algunas realizaciones, el agua en el disolvente de metanol inicial no se tiene en cuenta, lo que da como resultado una concentración de agua final ligeramente más alta que 1 y 3%. En realizaciones adicionales, los experimentos, variando las concentraciones de metanol-agua en las suspensiones, se llevan a cabo a temperatura ambiente o a aproximadamente 45°C . En una realización, la concentración crítica de agua es inferior al 5% a temperatura ambiente e inferior al 10% a aproximadamente 45°C . Se observa que las mezclas de la Forma II y la Forma H se convierten en la Forma II o la Forma H en metanol dependiendo del contenido exacto de agua. La presente divulgación establece que durante la cristalización de la Forma II, la actividad crítica de agua permanece muy baja hasta aproximadamente 45°C y que el contenido de agua en la recristalización final en metanol es un parámetro de proceso crítico para controlar para evitar operar en condiciones que favorezcan la formación de la Forma H.

En ciertas realizaciones, una muestra de la Forma II es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto amorfo de Fórmula II o III. Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente libre de compuesto amorfo de Fórmula II o III" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de compuesto amorfo de Fórmula II o III. En otra realización, una muestra de compuesto cristalino de Fórmula II o III comprende la Forma II sustancialmente libre de la Forma I y/o H. Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente libre de la Forma I y/o H" significa que una muestra de compuesto cristalino de Fórmula II o III no contiene una cantidad significativa de Forma I y/o H. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 90% en peso de una muestra es Forma II, con solo 10% siendo Forma I y/o H y/o compuesto amorfo de Fórmula II o III. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente el 95% en peso de una muestra es la Forma II, con solo el 5% siendo la Forma I y/o H y/o el compuesto amorfo de Fórmula II o III. En aún otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 99% en peso de una muestra es la Forma II, siendo solo el 1% en peso de la Forma I y/o H y/o el compuesto amorfo de Fórmula II o III. En aún otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 99,5% en peso de una

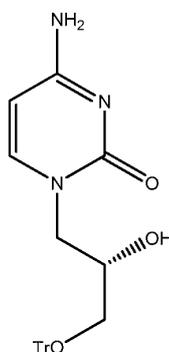
En una realización, la presente divulgación proporciona un método para producir la Forma m3rfica II del compuesto de f3rmula II o f3rmula III, o una sal farmac3uticamente aceptable del mismo. El m3todo proporciona un proceso de purificaci3n que incluye recrystalizar una preparaci3n de 3cido fosf3nico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]3ster (Compuesto 1) a partir de metanol.

- 5 La presente divulgaci3n proporciona un m3todo para sintetizar una Forma m3rfica II del Compuesto 1, que incluye las etapas 1 y 2.

Esquema 3



Etapla 1: S3ntesis de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2).



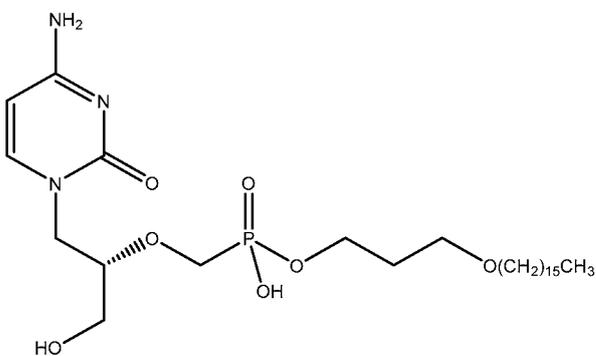
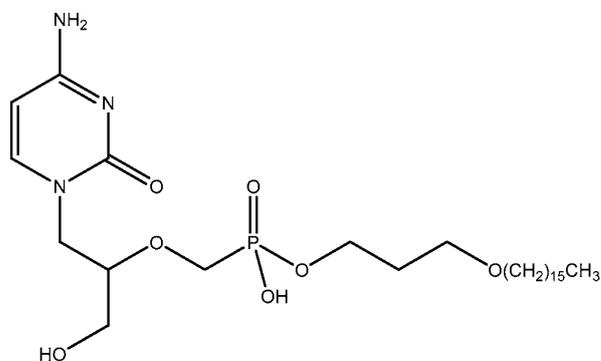
- 10 (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2) se sintetiza poniendo en contacto citosina con (S)-tritol glicidil 3ter (syn. (S)-GLICIDIL TRITIL 3TER; Tritil-(s)-glicidil 3ter; (S)-TRITIL GLICIDIL 3TER; (S)-(-)-TRITIL GLICIDIL 3TER; (S)-(-)-GLICIDIL TRITIL 3TER; Trifenilmetil glicidil 3ter; (S)-2-((tritoloxi)metil)oxirano; (S)-(-)-Glicidil Tritil 3ter; (S)-GLICIDIL TRIFENILMETIL 3TER; (S)-2-(TRIFENILMETOXIETIL)OXIRANO) en presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente org3nico adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF) o terc-amil alcohol) a una temperatura de reacci3n adecuada (por ejemplo, aproximadamente 85 a aproximadamente 95°C o aproximadamente 60 a aproximadamente 120°C) hasta la finalizaci3n de la reacci3n durante aproximadamente 4 a 14 horas, por ejemplo, aproximadamente 8 a 10 horas. En una realizaci3n, la reacci3n se puede calentar a una temperatura entre aproximadamente 85 y aproximadamente 95°C durante aproximadamente 9 horas.

- La mezcla de reacci3n calentada se enfra a continuaci3n. En una realizaci3n, la mezcla de reacci3n calentada se enfra, por ejemplo, a aproximadamente 50-75°C o a aproximadamente 66-70°C, y se inactiva con un derivado de benceno sustituido, por ejemplo, un derivado de benceno monosustituido tal como tolueno. La suspensi3n resultante se enfra adicionalmente a una temperatura, por ejemplo, inferior o cercana a 0°C, por ejemplo, entre aproximadamente -10 a 5°C. La suspensi3n enfriada se filtra luego, se lava con un derivado de benceno sustituido, por ejemplo, un derivado de benceno monosustituido tal como tolueno. Los s3lidos obtenidos despu3s del lavado en un derivado de benceno sustituido, por ejemplo, un derivado de benceno monosustituido tal como tolueno, se transforman a continuaci3n en una suspensi3n a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 15-

25°C, antes de filtrar la suspensión. La suspensión enfriada se lava a continuación con un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona).

El sólido luego se purifica por trituración en agua/acetona en una relación adecuada (por ejemplo, 90,0 kg/54,0 kg) a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 17-22°C, se filtra y se lava con un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona) (por ejemplo, aproximadamente 36,0 kg). Las realizaciones permiten que la torta de filtro obtenida después de la etapa de filtración se suspenda luego en un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona) (por ejemplo, aproximadamente 178,9 kg) y se calienta, por ejemplo, a aproximadamente 35-45°C durante más de 1 hora, por ejemplo, igual o mayor que aproximadamente 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7; 2,8; 2,9 o 3,0 horas, y luego se filtró, y se lavó con un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona) (por ejemplo, aproximadamente 36,0 kg). Los lavados y trituraciones se repiten según sea necesario para eliminar residuos y/o impurezas, por ejemplo, citosina residual y/o impurezas relacionadas con el proceso. La torta se seca al vacío a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 40°C durante varias horas, por ejemplo, 12 horas, para producir aproximadamente 45,0 kg (aproximadamente 65,0%) del Compuesto 2. En algunas realizaciones, la pureza del rendimiento es más de aproximadamente 99% (según lo determinado por HPLC (AUC)). En una realización, la RMN ¹H del producto es consistente con la estructura estándar del Compuesto 2.

Etapas 2A y 2B: Síntesis del ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3]-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1), que tiene la fórmula:



El compuesto de Fórmula II o III se prepara poniendo en contacto el Compuesto 2 con el Compuesto 4 en presencia de una base adecuada tal como un alcóxido metálico (por ejemplo, di-terc-butóxido de magnesio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de litio, alcóxido de terc-amilo de sodio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio), hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio) o amida metálica (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidiona) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, 50 a 110°C) hasta la finalización de la reacción, que es de aproximadamente 0,25 a cinco horas, por ejemplo, aproximadamente dos a cuatro horas. La mezcla de reacción cruda se somete a un tratamiento acuoso. El producto crudo se extrae con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, etc.) y el disolvente orgánico se concentra para producir el Compuesto 3 crudo. El concentrado que contiene el Compuesto 3 se diluye en metanol y se reconcentra para eliminar el residuo disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, etc.). El Compuesto 3 crudo se pone en contacto con un agente de desprotección adecuado (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, cloruro de acetilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol) hasta completar la reacción, durante una o más horas, por ejemplo, de una a seis horas. En una realización, el Compuesto 3 se pone en contacto con un agente de desprotección adecuado (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, cloruro de acetilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol) hasta completar la reacción durante dos a tres horas. El Compuesto 1 crudo se recristaliza usando un sistema disolvente adecuado (por ejemplo,

metanol/acetona/agua, etanol, metanol).

En una realización, una mezcla de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-, mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, sal sódica (Compuesto 4), terc-butóxido de magnesio y un disolvente aprótico polar (hidrófilo), por ejemplo, dimetilformamida (DMF), se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, entre aproximadamente 75-85°C durante más de 1 hora, por ejemplo, igual o superior a aproximadamente 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5; 2,6; 2,7; 2,8; 2,9 o 3,0 horas. También se usa en la mezcla otro disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo o dimetilsulfóxido.

La solución de la mezcla luego se enfría a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 25-35°C, antes de añadir un disolvente orgánico, por ejemplo, un éster tal como acetato de isopropilo (1-acetato de metileno). La solución luego se enfría más a una temperatura adecuada, por ejemplo, aproximadamente 15-25°C antes de lavar secuencialmente con una solución ácida, por ejemplo, solución de HCl, y una solución de sal, por ejemplo, solución de NaCl.

El disolvente orgánico, por ejemplo, un éster tal como acetato de isopropilo (acetato de 1-metiletilo) se elimina por destilación al vacío de la fase orgánica para formar un concentrado. El concentrado se diluye luego con un alcohol (por ejemplo, metanol) para eliminar adicionalmente acetato de isopropilo y para volver a concentrar y formar una mezcla que contiene ácido fosfónico, [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 3). La temperatura se mantiene entre aproximadamente -5 y 15°C mediante la adición de HCl gaseoso a una velocidad deseada. La reacción se mantiene por debajo de aproximadamente 10-20°C durante más de 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas, antes de filtrarse para eliminar las impurezas sólidas. El filtrado luego se diluye con agua y el pH se ajusta luego a aproximadamente 2,3-2,7 con NaOH. Los sólidos se filtran y se lavan con agua antes de preparar una suspensión en un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona) a aproximadamente 35-45°C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión se filtra luego y se lava con un disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, acetona (propanona). El disolvente orgánico tal como una cetona, por ejemplo, producto crudo lavado con acetona (propanona) se seca entonces a una temperatura igual o inferior a aproximadamente 40°C durante varias horas, por ejemplo, aproximadamente 12 horas y se calienta a aproximadamente 60-70°C en alcohol (por ejemplo, metanol). El producto crudo seco se limpia por filtración, se enfría a aproximadamente 58-62°C, se agita durante una hora, se enfría a aproximadamente 48-52°C durante aproximadamente seis horas, luego a aproximadamente 17-23°C durante dos horas, se filtra, y luego se lava con alcohol (por ejemplo, metanol). Las etapas de lavado, secado, limpieza por filtración, enfriamiento y filtración y lavado final pueden repetirse una o más veces para disolver los sólidos en alcohol (por ejemplo, metanol) antes de enfriar la muestra, por ejemplo, a aproximadamente 59-61°C. El producto enfriado se agita luego durante varios minutos, por ejemplo, aproximadamente 20 minutos. A esta solución, se le añade un material de siembra de ácido fosfónico, [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (por ejemplo, material de siembra de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1,0%, aproximadamente 1,1%, aproximadamente 1,2%, aproximadamente 1,3%, aproximadamente 1,4%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,9%, aproximadamente 2,0%, aproximadamente 2,1%, aproximadamente 2,2%, aproximadamente 2,3%, aproximadamente 2,4%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,6%, aproximadamente 2,7%, aproximadamente 2,8%, aproximadamente 2,9%, aproximadamente 3,0%, aproximadamente 3,1%, aproximadamente 3,2%, aproximadamente 3,3%, aproximadamente 3,4%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,6%, aproximadamente 3,7%, aproximadamente 3,8%, aproximadamente 3,9%, aproximadamente 4,0%, aproximadamente 4,1%, aproximadamente 4,2%, aproximadamente 4,3%, aproximadamente 4,4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,6%, aproximadamente 4,7%, aproximadamente 4,8%, aproximadamente 4,9%, aproximadamente 5,0%, aproximadamente 5,1%, aproximadamente 5,2%, aproximadamente 5,3%, aproximadamente 5,4%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,6%, aproximadamente 5,7%, aproximadamente 5,8%, aproximadamente 5,9%, aproximadamente 6,0%, aproximadamente 6,1%, aproximadamente 6,2%, aproximadamente 6,3%, aproximadamente 6,4%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,6%, aproximadamente 6,7%, aproximadamente 6,8%, aproximadamente 6,9%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 9,0%, aproximadamente 10,0%, aproximadamente 0,1-0,2%, aproximadamente 0,2-0,3%, aproximadamente 0,3-0,4%, aproximadamente 0,4-0,5%, aproximadamente 0,5-0,6%, aproximadamente 0,6-0,7%, aproximadamente 0,7-0,8%, aproximadamente 0,8-0,9%, aproximadamente 0,9-1,0%, aproximadamente 1,0-2,0%, aproximadamente 2,0-3,0%, aproximadamente 3,0-4,0%, aproximadamente 4,0-5,0%, aproximadamente 5,0-6,0%, aproximadamente 6,0-7,0%, aproximadamente 7,0-8,0%, aproximadamente 8,0-9,0%, o aproximadamente 9,0-10,0% de la Forma I, la Forma II, o la Forma H) y luego se agita durante más de 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas, y luego la solución se enfría a aproximadamente 47°C-53°C agitando durante aproximadamente varias horas, por ejemplo, 8 horas, y luego se agitó durante más de una hora, por ejemplo, aproximadamente 2 horas. La semilla se agrega a una temperatura entre aproximadamente 50°C-65°C (por ejemplo, 56°C-61°C). La solución agitada se enfría luego adicionalmente a aproximadamente 17-

23°C durante al menos aproximadamente 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 6 horas o más, y se agita adicionalmente durante aproximadamente 2 horas; se filtra y se lava con metanol; se seca a una temperatura aproximadamente igual o inferior a 40°C durante aproximadamente 24 horas. El método de la presente divulgación permite por lo tanto la síntesis de la Forma mórfica II de ácido fosfónico, [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1).

En algunas realizaciones, una composición de la Forma mórfica II puede incluir el hidrato correspondiente (es decir, la Forma H). En algunas realizaciones, una composición de la Forma II tiene cantidades traza (por ejemplo, <1,5%, <1%, <0,5%, <0,4%, <0,3%, <0,2%, <0,1%, o 0,01% de la Forma H (por ejemplo, la composición está sustancialmente libre de la Forma H). Por ejemplo, el patrón de XRPD del Compuesto 1 mostrado en la Figura 20 exhibe picos agudos que indican que la muestra está compuesta de material cristalino. El patrón es similar a la muestra 1 de la Forma II en términos de las posiciones de los picos (véase, por ejemplo, la Figura 1), lo que sugiere que la muestra se compone de la Forma II. Sin embargo, el pico a ~ 12,6° 2θ puede deberse a la presencia de una pequeña cantidad de Compuesto 1, Forma H (véase, por ejemplo, la Figura 3).

En algunas realizaciones (por ejemplo, muestra 3), el termograma de DSC de la Forma II puede mostrar una endoterma pequeña con un máximo a ~ 42°C (inicio ~ 42°C), endotermas solapantes con máximos a ~ 90°C y ~ 97°C (inicio ~ 89 y 96°C, respectivamente) y una endoterma a ~ 202°C (inicio ~ 201°C) (véase, por ejemplo, la FIG. 22-24). El termograma es similar a la muestra 1 del Compuesto 1, Forma II (Figura 4). Sin embargo, se observa una endoterma menor a 105°C en el escaneo de la muestra 3, Forma II (FIGs. 22-24). Esto puede deberse a la presencia de una cantidad menor de la Forma H.

Por ejemplo, la muestra 3 del Compuesto 1, la Forma II tiene el siguiente perfil de DSC: endoterma pequeña y aguda: máximo ~ 42°C (inicio ~ 42°C); endotermas agudas de superposición: máximo ~ 90°C (inicio ~ 89°C); máximo ~ 97°C (inicio ~ 96°C); endoterma menor: ~ 105°C; endoterma aguda: máximo ~ 202°C (inicio ~ 201°C). Este perfil es consistente con la Forma II más una cantidad traza adicional de una endoterma menor ~ 105°C que puede deberse a la presencia de una cantidad traza de la Forma H.

La presente divulgación proporciona más de aproximadamente 99% p/p de la Forma mórfica II pura de un compuesto que tiene la Fórmula II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es igual o mayor que aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 94% p/p, aproximadamente 93% p/p, aproximadamente 92% p/p o aproximadamente 91% p/p, puro. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una Forma mórfica II no hidratada de un compuesto que tiene la Fórmula II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación es igual o menor que aproximadamente 5 mg/mL, aproximadamente 4 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL, aproximadamente 2 mg/mL, o aproximadamente 1 mg/mL soluble en una relación 1:1 de metanol:agua a temperatura ambiente y menor que aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 19 mg/mL, aproximadamente 18 mg/mL, aproximadamente 17 mg/mL, aproximadamente 16 mg/mL, aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 14 mg/mL, aproximadamente 13 mg/mL, aproximadamente 12 mg/mL, aproximadamente 11 mg/mL, o aproximadamente 10 mg/mL soluble a una temperatura superior a la temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 63°C. En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos prominentes a aproximadamente 2,81 y aproximadamente 5,63 grados 2θ. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada y/o cristalizada mediante el método descrito se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1. En otra realización más, una composición que comprende la Forma mórfica II sintetizada y/o cristalizada por el método descrito se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 13 o 17. La presente divulgación también proporciona que la Forma mórfica II sintetizada y/o cristalizada mediante el método divulgado muestra una endoterma menor a aproximadamente 41-43°C (máximo de pico) seguido de superposición de endotermas principales a aproximadamente 90 y aproximadamente 95°C (máximo de pico) en un termograma de DSC. En una realización, la endoterma final de la Forma mórfica II sintetizada y/o cristalizada por el método divulgado tiene un inicio a aproximadamente 196°C en un termograma de DSC.

La presente divulgación proporciona un método para sintetizar la Forma mórfica II cristalina de ácido fosfónico, [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster, mediante siembra con aproximadamente 0,1-10% (por ejemplo, aproximadamente 0,1-0,2%, aproximadamente 0,2-0,3%, aproximadamente 0,3-0,4%, aproximadamente 0,4-0,5%, aproximadamente 0,5-0,6%, aproximadamente 0,6-0,7%, aproximadamente 0,7-0,8%, aproximadamente 0,8-0,9%, aproximadamente 0,9-1,0%, aproximadamente 1,0-2,0%, aproximadamente 2,0-3,0%, aproximadamente 3,0-4,0%, aproximadamente 4,0- 5,0%, aproximadamente 5,0-6,0%, aproximadamente 6,0-7,0%, aproximadamente 7,0-8,0%, aproximadamente 8,0-9,0%, o aproximadamente 9,0-10,0%) de semilla del ácido fosfónico. Algunas realizaciones permiten la siembra del proceso de cristalización con aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1,0%, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2%, aproximadamente 1,3%, aproximadamente 1,4%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,6%,

aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,9%, aproximadamente 2,0%,
aproximadamente 2,1%, aproximadamente 2,2%, aproximadamente 2,3%, aproximadamente 2,4%,
aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,6%, aproximadamente 2,7%, aproximadamente 2,8%,
aproximadamente 2,9%, aproximadamente 3,0%, aproximadamente 3,1%, aproximadamente 3,2%,
5 aproximadamente 3,3%, aproximadamente 3,4%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,6% ,
aproximadamente 3,7%, aproximadamente 3,8%, aproximadamente 3,9%, aproximadamente 4,0%,
aproximadamente 4,1%, aproximadamente 4,2%, aproximadamente 4,3%, aproximadamente 4,4%,
aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,6%, aproximadamente 4,7%, aproximadamente 4,8%,
10 aproximadamente 4,9%, aproximadamente 5,0%, aproximadamente 5,1%, aproximadamente 5,2%,
aproximadamente 5,3%, aproximadamente 5,4%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,6%,
aproximadamente 5,7%, aproximadamente 5,8%, aproximadamente 5,9%, aproximadamente 6,0%,
aproximadamente 6,1% , aproximadamente 6,2%, aproximadamente 6,3%, aproximadamente 6,4%,
aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,6%, aproximadamente 6,7%, aproximadamente 6,8%,
15 aproximadamente 6,9%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 7,0, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 8,0, aproximadamente 9,0%, o aproximadamente 9,0%, aproximadamente 10% de la semilla del ácido fosfónico. En realizaciones adicionales, la forma mórfica cristalina se forma con mezcla o agitación lenta o media durante el proceso de cristalización. En una realización, la velocidad de agitación afecta el tipo de forma mórfica producida. En otra realización, la velocidad de agitación no afecta el tipo de forma mórfica producida. Las realizaciones proporcionan la cristalización de la Forma mórfica II mediante un proceso que comprende metanol. Las realizaciones proporcionan además un proceso de cristalización para formar la Forma mórfica II sembrando con la Forma II o la Forma I del ácido fosfónico.

En algunas realizaciones, la Forma II del Compuesto 1 está sustancialmente libre de impurezas. La presente divulgación proporciona, una Forma mórfica II de un compuesto que tiene Fórmula II o III que tiene una pureza igual o mayor que 91% se usa para tratar la infección viral (por ejemplo, una infección viral de ADN de doble cadena) en un sujeto en el que dicha infección es resistente a clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir) o en donde dicho sujeto presenta efectos secundarios al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir). Alternativa o adicionalmente, el compuesto de Fórmula II o III que tiene una pureza igual o superior al 91% p/p o que está en la Forma II, por ejemplo, que tiene menos de o igual a 9% p/p de otras formas mórficas o una forma amorfa, se usa para tratar el citomegalovirus (CMV) posterior al tratamiento con ganciclovir, por ejemplo, en donde la infección por CMV es emergente. El paciente puede ser un paciente de trasplante de células madre de la médula ósea, especialmente cuando existe un riesgo (real o percibido) de toxicidad de la médula ósea por ganciclovir en el paciente.

En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, un compuesto de Fórmula II o III que tiene una pureza igual o mayor que 91% o que está en la Forma II se administra por vía oral, por ejemplo, a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más, por ejemplo, hasta aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, dicho compuesto de Fórmula II o III que tiene una pureza igual o superior a 91% p/p o que está en la Forma II, por ejemplo, que tiene menos de o igual a 9% p/p de otras formas mórficas o una forma amorfa, se administra a dicho sujeto a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg, aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 3,5 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 4,5 mg/kg, aproximadamente 5,0 mg/kg, aproximadamente 5,5 mg/kg, aproximadamente 6,0 mg/kg, aproximadamente 6,5 mg/kg, aproximadamente 7,0 mg/kg, aproximadamente 7,5 mg/kg, aproximadamente 8,0 mg/kg, aproximadamente 8,5 mg/kg, aproximadamente 9,0 mg/kg, aproximadamente 9,5 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg o más o cualquier intervalo en el mismo.

La presente divulgación proporciona, la Forma mórfica II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X con dos o más (por ejemplo, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más) picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) seleccionados de 2;81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61, o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, administrado a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana. En una realización, una composición que comprende la Forma mórfica II que tiene una indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16 o las FIGs. 22-24 se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg dos veces a la semana o a una dosis de aproximadamente 200 mg una vez a la semana.

La presente divulgación proporciona, la Forma mórfica II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X con dos o más (por ejemplo, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más) picos expresados en grados 2θ ($\pm 0,2$) seleccionados de 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61, o que tienen un

patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 1, FIG. 7, FIG. 13, FIG. 14, FIG. 20, FIG. 21, o la FIG. 25, administrado a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg).

En algunas realizaciones, una composición que comprende la Forma m3rfica II que tiene una indexaci3n sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2 y/o un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4, FIG. 15, FIG. 16 o las Figs. 22-24 se administra a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1,0-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg).

La presente divulgaci3n tambi3n proporciona el uso del Compuesto 1 o el Compuesto 1 en la Forma II, que tiene una pureza igual o mayor que 91% p/p, por ejemplo, que tiene menos de o igual a 9% p/p de otras formas m3rficas o una forma amorfa, en la fabricaci3n de un medicamento para el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de una infecci3n viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente.

En otra realizaci3n, la divulgaci3n proporciona un m3todo para el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de la infecci3n viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente, comprendiendo el m3todo administrar un compuesto de F3rmula II o III que tiene una pureza igual a o mayor que 91% p/p o que esta en la Forma II, por ejemplo, que tiene menos de o igual a 9% p/p de otras formas m3rficas o una forma amorfa, al sujeto.

En otra realizaci3n, la divulgaci3n tambi3n proporciona una forma de dosificaci3n oral que contiene un compuesto de F3rmula II o III que tiene una pureza igual o mayor que aproximadamente 91% p/p o que est3 en la Forma II, por ejemplo, que tiene menor que o igual a aproximadamente 9% en p/p de otras formas m3rficas o una forma amorfa, para el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de la infecci3n viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificaci3n oral, tras la administraci3n a un ser humano a una dosificaci3n de aproximadamente 2 mg/kg de dicho compuesto, proporciona una AUC_{0-inf} de dicho compuesto de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 h*ng/mL, por ejemplo, aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000 h*ng/mL.

En otra realizaci3n, la divulgaci3n tambi3n proporciona una forma de dosificaci3n oral que comprende un compuesto de F3rmula II o III que tiene una pureza igual o mayor que aproximadamente 91% p/p o que est3 en la Forma II, por ejemplo, que tiene menor o igual a aproximadamente 9% en p/p de otras formas m3rficas o una forma amorfa, para el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de la infecci3n viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificaci3n oral, tras la administraci3n a un ser humano con una dosis de aproximadamente 1-2 mg/kg, aproximadamente 2-3 mg/kg, aproximadamente 3-4 mg/kg de dicho compuesto, proporciona una C_{m3x} de dicho compuesto de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 ng/mL, por ejemplo, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 h*ng/mL.

En otra realizaci3n, la divulgaci3n tambi3n proporciona una forma de dosificaci3n oral que comprende un compuesto de F3rmula II o III que tiene una pureza igual o mayor que aproximadamente 91% p/p o que tiene la forma II, por ejemplo, que tiene menor o igual a aproximadamente 9% en p/p de otras formas m3rficas o una forma amorfa, para el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de la infecci3n viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificaci3n oral, tras la administraci3n a un ser humano a una dosis de aproximadamente 1-2 mg/kg, aproximadamente 2-3 mg/kg, aproximadamente 3-4 mg/kg de dicho compuesto de F3rmula II o III y el metabolismo de dicho compuesto de F3rmula II o III con cidofovir, proporciona una C_{m3x} de dicho cidofovir que es menor que aproximadamente 30% de la C_{m3x} de dicho compuesto de F3rmula II o III, por ejemplo, menos de aproximadamente 20% de la C_{m3x} de dicho compuesto de F3rmula II o III.

Protocolos de recristalizaci3n

En una o m3s realizaciones, la presente tecnolog3a incluye cinco etapas de recristalizaci3n distintas para purificar el Compuesto 1. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, el siguiente programa se utiliza para la

ES 2 685 819 T3

recristalización secuencial:

- 1ra recristalización Disolver en MeOH 60-70°C, agitar durante 5 min.
Enfriar a 60°C y agitar 1 h
Enfriar a 50°C durante 6 h
5 Enfriar a 20°C durante 2 h y agitar 2 h
Filtrar
- 2da recristalización Disolver en MeOH, 60-70°C, agitar durante 5 min.
Enfriar a 60°C y agitar 1 h
Enfriar a 50°C durante 6 h
10 Enfriar a 20°C durante 2 h y agitar 2 h
Filtrar
- Tercera recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.
Enfriar a 60°C, agitar por 20 min., Agregar material de siembra, agitar 2 h
Enfriar a 50°C durante 8 h y agitar 2 h
15 Enfriar a 20°C durante 6 h y agitar 2 h
Filtrar, secar \leq 40°C, moler
- Cuarta recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.
Añadir n-heptano manteniendo por encima de 50°C, agitar durante 20 min.
Enfriar a 40°C durante 6 h, agitar 1 h
20 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
Filtrar
- Quinta recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.
Enfriar a 61°C, agregar material de siembra, agitar 2 h
Enfriar a 50°C durante 8 h, agitar 2 h
25 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
Filtrar, secar \leq 40°C, moler

30 En algunas realizaciones, se pueden usar otros programas de recristalización. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el Compuesto 1 puede someterse a una única recristalización con metanol antes de recristalizar con n-heptano y metanol. Esto puede ser seguido por una recristalización final con metanol que incluye la siembra con la Forma II. Los expertos en la técnica pueden concebir programas alternativos para recristalización y purificación, y las siguientes realizaciones ilustrativas no deben interpretarse como limitantes:

Recristalización de la realización A:

- 1ra recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 5 min.
Enfriar a 60°C y agitar 1 h
35 Enfriar a 50°C durante 6 h
Enfriar a 20°C durante 2 h y agitar 2 h
Filtrar
- Segunda recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.

- Agregar n-heptano manteniendo aproximadamente 50°C, agitar por 20 min.
 Enfriar a 35°C durante 4 h, agitar 1 h
 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
 Filtrar
- 5 Tercera recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.
 Enfriar a 61°C, agregar el material de siembra, agitar 2 h
 Enfriar a 50°C durante 8 h, agitar 2 h
 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
 Filtrar, secar ≤ 40°C, moler
- 10 Recristalización de la realización B:
- Primera recristalización Disolver en MeOH 60-70°C, agitar durante 20 min.
 Agregar n-heptano manteniendo por encima de 50°C, agitar durante 20 min.
 Enfriar a 4°C durante 6 h, agitar 1 h
- 15 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
 Filtrar
- Segunda recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, se agita durante 20 min.
 Enfriar a 60°C, agitar por 20 min., Agregar el material de siembra, agitar 2 h
 Enfriar a 50°C durante 8 h y agitar 2 h
- 20 Enfriar a 20°C durante 6 h y agitar 2 h
 Filtrar, secar ≤ 40°C, moler
- Tercera recristalización Disolver en MeOH a 60-70°C, agitar durante 20 min.
 Enfriar a 61°C, agregar material de siembra, agitar 2 h
 Enfriar a 50°C durante 8 h, agitar 2 h
- 25 Enfriar a 20°C durante 6 h, agitar 2 h
 Filtrar, secar ≤ 40°C, moler

En algunas realizaciones, se pueden emplear protocolos de recristalización alternativos que serán evidentes para un experto en la técnica. Un experto en la técnica reconocerá que diferentes cristalizaciones pueden ser más o menos efectivas para eliminar diferentes tipos de impurezas.

30 Tabla 8: Experimentos de cristalización de un compuesto que tiene Fórmula II o III en metanol

Condiciones ^a	Observación	Método	Resultado
~9 vols. Sin semillas. ~91% de rendimiento.	La cristalización se produjo a ~54-56°C; Agregados, placas irregulares, B/E	XRPD	Forma II
~8,5 vols; Semillas ~ 2% molidas a mano Forma II del	Agregados	XRPD	Forma II

ES 2 685 819 T3

Compuesto I a ~ 61°C. Disolver. Semilla con ~2% moler, Forma II del Compuesto I a ~59°C.	opacos y placas pequeñas, B/E	SEM	aglomerados muy grandes (> 500 µm de diámetro); placas (hasta ~ 50 µm) ^b
~10 vols. Sembrar ~ 0,5% moler a mano Forma II del Compuesto I a ~ 58°C. Mantener ~1 hora. ~94% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	Aglomerados (~500 µm de diámetro); placas (hasta ~ 100 µm)
		PSA	d10 = 17,8 µm; d50 = 69,6 µm; d90 = 160,9 µm
~10 vols. Semillas ~ 3% moler a mano Forma II del Compuesto I. Mantener ~1 hora. ~91% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	Aglomerados (~200 µm de diámetro); placas (hasta µm) ^b
		PSA	d10 = 9,8µm; d50 = 34,4 µm; d90 = 101,7 µm
~8,5 vols. Sin semillas. Mantener ~4 h a ~ 58°C (ppt). ~ 90% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
~10 vols. Sin semillas. Mantener ~4 h a ~56°C. ~ 90% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
~ 10 vols. Usar Compuesto 1 Forma H como material de partida. Semilla ~ 0,5% moler a mano Compuesto 1. Mantener ~1 h. ~ 85% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
~10 vols. Usar el Compuesto 1 Forma H como material de partida. Sin semillas. Mantener ~4 h a ~56°C. ~ 86% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	Placas grandes (hasta ~ 100 µm) ^b
~ 10 vols en 97:3 Metanol: agua. Sin semillas. Mantener ~4 h a ~56°C. ~92% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
~ 10 vols en 93:7 Metanol: agua. Sin semillas. Mantener ~4 h a ~56°C. ~94% de rendimiento.	Agregados y placas pequeñas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	Placas (hasta ~ 100 µm) ^b
~10 vols. Agitación lenta (~25 rpm). Sin semillas. Mantener ~ 4 horas a ~ 57°C. ~94% de rendimiento.	Agregados y placas pequeñas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	Aglomerados (~ 200 µm de diámetro) y placas (hasta ~ 50 µm) ^b
~10 vols. Agitación lenta (~25 rpm). Sin semillas. Mantener a ~57°C. 3 h con agitación lenta, 1 hora con agitación alta (~ 350 rpm). Agitación lenta para mantener frío. Agitar a ~15°C con agitación alta antes del aislamiento. ~95% de rendimiento.	Agregados y placas, B/E	XRPD	Forma II
		SEM	aglomerados grandes (~500 µm de diámetro) y placas (hasta ~ 50 µm) ^b

^a Las cristalizaciones se llevaron a cabo en condiciones no GMP usando EasyMax^{MR}. Las temperaturas, los tiempos y las velocidades fueron aproximados. Las cristalizaciones se produjeron en metanol a menos que se especifique lo contrario. Las proporciones dadas son volumétricas. Todos los experimentos usaron la muestra de la Forma II del Compuesto I como el material de partida a menos que se especifique lo contrario. Se usó enfriamiento lento (9-10 horas) en cada una de las cristalizaciones. Las muestras se secaron en un horno de vacío entre ~40°C y ~ 48°C durante 7 horas-1 día a menos que se especifique lo contrario. La escala fue ~5g.

^b Observación basada en imágenes de SEM.

^c Se observó una pérdida significativa de disolvente en el reactor probablemente debido a la evaporación.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende polimorfos de la presente invención (por ejemplo, polimorfo Forma II), y opcionalmente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende polimorfos de la presente invención (por ejemplo, Polimorfo o Forma II) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, humanos, se pueden administrar como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 98%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 97%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 96%, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica que contiene de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable es adecuada para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Algunas realizaciones proporcionan la preparación de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 98%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 97%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 96% o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% del compuesto de Fórmula II o III de la presente invención para uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de infecciones virales o trastornos asociados con la infección viral. La presente divulgación proporciona el uso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 98%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 97%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 96%, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% del compuesto de Fórmula II o III para la fabricación de un medicamento que contiene cantidades efectivas del compuesto para uso en el tratamiento, prevención o profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas a la infección viral.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una Forma mórfica anhidra (por ejemplo, Forma II) del compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que está sustancialmente libre de la Forma I y/o Forma H. La composición farmacéutica que comprende la Forma mórfica II de la presente divulgación tiene una forma igual o menor que aproximadamente 10% de la Forma I y/o de la Forma H como impurezas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende la Forma II tiene igual o menos de aproximadamente 9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,01% o aproximadamente 0,001% de la Forma I y/o de la Forma H como impurezas.

Los polimorfos descritos en este documento (por ejemplo, Polimorfo II) se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéutica convencionales. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" puede incluir todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersantes o agentes de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera de manera nociva con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones reguladoras de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Además, el vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para administración, por ejemplo, oral, nasal, rectal, vaginal, parenteral (incluidas las inyecciones o infusiones intravenosas). En la preparación de composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Los medios farmacéuticos habituales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los polimorfos de la presente invención (por ejemplo, la Forma II) pueden formularse para tener cualquier concentración deseada. En algunas realizaciones, la composición se formula de forma que comprenda al menos una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad necesaria para realizar una mejora clínicamente observada en el paciente. En algunas realizaciones, la composición se formula de manera que comprenda una cantidad que no causaría uno o más efectos secundarios no deseados.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, nasal, rectal, vaginal, tópica, bucal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral en forma de una píldora, cápsula, pastilla o comprimido. En otras realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una suspensión.

El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad farmacéuticamente efectiva. Un polimorfo de la presente invención (por ejemplo, la Forma II) y sus composiciones se pueden administrar al sujeto antes o después de la aparición de una enfermedad. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, así como las dosis escalonadas diariamente o secuencialmente, o la dosis puede infundirse continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica. Además, las dosificaciones se pueden coadministrar en combinación con otros agentes quimioterapéuticos conocidos por los expertos en la técnica.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene un compuesto de la presente invención en una forma adecuada para administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba sencilla en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o una sal, hidrato, solvato o isómero de la misma) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la ruta de administración. Se contemplan una variedad de rutas, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, regulador o propelente que se requiera.

Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente o vehículo que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosal. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la

tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede guardar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

5 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el alcance de la condición; y el agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para administración. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación dada se pueden determinar mediante experimentación rutinaria que se encuentra dentro de la habilidad y el criterio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección a tratar es una infección viral.

10 Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también se puede usar para determinar el intervalo de concentración apropiado y la ruta de administración. Dicha información se puede usar para determinar dosis y rutas útiles para la administración en humanos. La eficacia y toxicidad terapéutica/profiláctica se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, DE₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población) y DL₅₀ (la dosis letal para 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación, DL₅₀/DE₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

15 La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que se pueden tener en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, combinación o combinaciones de medicamentos, sensibilidad a la reacción y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la vida media y la velocidad de eliminación de la formulación particular.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden fabricar de una manera generalmente conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL^{MR} (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina regulada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de administración mediante jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede realizarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

30 Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución filtrada previamente de forma estéril del mismo.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar utilizando un vehículo fluido para usar como enjuague bucal, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se hacen buches y se expectora o se ingiere. Agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes se pueden incluir como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja.

Para administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de atomizador en aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado, que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como acetato de vinil etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente a través de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que debe conseguirse.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma II de un compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden identificarse comparando los patrones de difracción de rayos X en polvo de las composiciones con un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma II. Se apreciará que las composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma II de un compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) exhiben patrones de difracción de rayos X en polvo no idénticos que son sustancialmente del mismo patrón en comparación con la Fig. 1. Las pequeñas diferencias observadas en los patrones de XRPD pueden atribuirse a los factores mencionados anteriormente, incluida la presencia de otras impurezas en la muestra.

Los comprimidos se trituraron ligeramente usando un mortero y una mano de mortero antes del análisis. Los comprimidos muestran patrones de XRPD muy similares a la FIG. 13 y/o la FIG. 14, indicativo de material cristalino con dispersión difusa potencialmente de uno o más excipientes.

En una realización, la Forma II de un compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ($\pm 0,2$) a 2,81; 5,63; 19,00; 19,57; 22,76 y 24,70, o que tienen un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 13 o 17, indexación sustancialmente similar a la expuesta en la FIG. 2, y un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 15 o 16.

En algunas realizaciones, los termogramas de DSC para dos muestras de comprimidos de la Forma II muestran endotermas menores superpuestas a aproximadamente 90°C y aproximadamente 95°C (máximo de pico) y una endoterma principal con un inicio a aproximadamente 165°C. Las muestras de comprimidos tienen una endoterma grande a aproximadamente 196°C de la forma cristalina de Forma II.

En una realización, la microscopía en platina caliente no muestra ninguna observación significativa antes del flujo a aproximadamente 189°C, aparte de alguna posible sublimación observada a aproximadamente 98°C. En algunas realizaciones, la Forma II de las presentes realizaciones tiene una mesofase termotrópica potencial.

Tabla 9: Caracterización del comprimido 1 de Forma II

Muestra	Método	Análisis/Resultado	Fig
Comprimido 1 Forma II	DSC	Endotermas de superposición menores a ~90°C y ~95°C; inicio de endoterma mayor a ~165°C	18
	XRPD	Cristalino con dispersión difusa; Picos consistentes con la Forma II observada	16
^a La muestra se presentó como un comprimido blanco, pero se trituró ligeramente a mano en mortero para su análisis			

5

Tabla 10: Caracterización del comprimido 2 Forma II

Muestra	Método	Análisis/Resultado	Fig
Comprimido 2 Forma II	DSC	Endotermas de superposición menores a ~90°C y ~95°C; inicio de endoterma mayor a ~165°C	19
	XRPD	Cristalino con dispersión difusa; Picos consistentes con la Forma II observada	17
^a La muestra se presentó como un comprimido blanco, pero se trituró ligeramente a mano en mortero para su análisis			

10

15

20

25

En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, el peso y el estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y el juicio del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada. Las dosis pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En aspectos preferidos, las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g; aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg; aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg; aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg; o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, en dosis únicas, divididas o continuas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m² y la edad en años). En ciertas realizaciones, la cantidad por forma de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 7,0 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, o aproximadamente 100 mg o más. En una realización, la cantidad puede ser de aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad puede ser de aproximadamente 50 mg.

30

35

La Forma II o la Forma H del Compuesto 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular como una composición farmacéutica o usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral y/o una enfermedad y/o trastorno asociados a la infección viral. La composición y/o el medicamento de la Forma II o la Forma H del Compuesto 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular como un comprimido o suspensión. Los comprimidos de la Forma II del Compuesto 1 pueden formularse para contener reguladores, excipientes, vehículos, incluyendo emulsionantes, potenciadores (por ejemplo, potenciadores de la absorción), disgregantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona (polivinilpirrolidona, PVPP, crospovidona, crospolividona o E1202), que es una modificación altamente entrecruzada de polivinilpirrolidona (PVP)), y/o polímeros descritos en la presente divulgación y bien conocidos en la técnica.

En una realización, la presente divulgación proporciona la Formulación 1 del comprimido del Compuesto 1 para uso en el tratamiento profiláctico o prevención de infección viral y/o enfermedad o trastorno asociado a virus. La presente

divulgación proporciona la Formulación 1 del comprimido del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos trasplantados antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona la Formulación 2 del comprimido del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento profiláctico o prevención de la infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 2 del comprimido del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos trasplantados antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Formulación 1 del comprimido de la Forma II del Compuesto I para uso en el tratamiento profiláctico o prevención de infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 1 del comprimido de la Forma II del Compuesto I para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos de trasplante antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Formulación 2 del comprimido de la Forma II del Compuesto I para uso en el tratamiento profiláctico o prevención de infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 2 del comprimido de la Forma II del Compuesto I para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos de trasplante antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

Las composiciones de dos formulaciones del Compuesto 1 en forma de comprimido de la divulgación actual se enumeran en la Tabla 11.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona la Formulación 3 de la suspensión del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento profiláctico o prevención de la infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 3 de la suspensión del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos de trasplante antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

25 En otra realización, la presente divulgación proporciona la Formulación 4 de la suspensión del Compuesto 1 para uso en el tratamiento profiláctico o prevención de infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 4 de la suspensión del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes o sujetos de trasplante antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

30 Tabla 11: Formulaciones de comprimidos de 100 mg del Compuesto 1

Formulaciones del comprimido	Formulación 1		Formulación 2	
	mg/ comprimido	% en peso por comprimido	mg/ comprimido	% en peso por comprimido
Compuesto 1	100,00	27,78	100,00	27,8
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv 90),	79,86	22,18	80,0	22,2
Crospovidona (Poliplasdon XL-10)	13,37	3,714	13,4	3,7
Celulosa microcristalina y manitol (Avicel HFE 102)	40,93	11,37	-/-	-/-
Celulosa microcristalina (Avicel PHE102)	-/-	-/-	41,0	11,4
Manitol (Pearlitol 100 SD)	124,10	34,46	122,0	33,9
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil)	-/-	-/-	1,8	0,5
Estearato de Magnesio	1,8	0,5000	1,8	0,5
Total	360	100%	360	100%

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona la Formulación 3 o 4 de la suspensión de la Forma II del Compuesto I para uso en el tratamiento profiláctico y/o prevención de infección viral y/o enfermedad y/o trastorno

asociado a virus. La presente divulgación proporciona la Formulación 3 o 4 de la suspensión de la Forma II del Compuesto 1 para su uso en el tratamiento de sujetos inmunodeficientes, o sujetos de trasplante antes o después del trasplante del órgano y/o tejido.

5 Las composiciones de dos formulaciones del Compuesto 1 en forma de suspensión de la divulgación actual se enumeran en la Tabla 12.

Tabla 12: formulaciones de la suspensión del Compuesto 1

Formulaciones de la suspensión	Formulación 3 (precipitación <i>in situ</i>)		Formulación 4 (humectación directa)	
	g/L	% peso	g/L	% peso
Compuesto 1	10,00	0,907	100,00	1,00
Fosfato de sodio, dibásico	0,650	0,059	-/-	-/-
Ácido cítrico, monohidratado	1,500	0,136	0,585	0,06
Citrato de sodio	-/-	-/-	0,985	0,10
Goma de xantano	1,250	0,113	0,375	0,04
Metilparabeno, sal de sodio	0,850	0,077	1,690	0,17
Propilparabeno, sal de sodio	0,085	0,0077	0,190	0,02
Sucralosa	0,200	0,018	0,500	0,05

(continuación)

Formulaciones de la suspensión	Formulación 3 (precipitación <i>in situ</i>)	Formulación 4 (humectación directa)	Formulaciones de la suspensión	Formulación 3 (precipitación <i>in situ</i>)
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (VivaPur MCG 591)	15,00	1,360	15,625	1,56
Jarabe de maíz alto en fructosa (55%)	426,6	38,68	276,720	27,67
Sabor de lima limón (WONF220J15)	1,500	0,136	4,000	0,40
Hidróxido de sodio, gránulos	0,700	0,0635		
Agua purificada	644,5	58,43	689,335	68,93
Hidróxido de sodio/Ácido clorhídrico	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
Total	360	100%	360	100%

10 Las formulaciones de la presente divulgación se usan en el tratamiento de daños en órganos terminales relacionados con la infección viral, por ejemplo, tratamiento, prevención y/o mejora del daño a órganos terminales asociados con la infección por virus BK en un sujeto.

Las formulaciones de la presente divulgación se usan en la fabricación de un medicamento en tratamiento profiláctico y/o prevención de infección viral y/o enfermedad y/o trastorno asociados con el virus.

15 En una realización, la Forma II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg (Formulación 1 o 2 del comprimido descrita en la Tabla 11, o Formulación 3 o 4 de la suspensión descrita en la Tabla 12) dos veces por semana. En otra realización, la Forma II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a

una dosis de aproximadamente 200 mg (Formulación 1 o 2 del comprimido descrito en la Tabla 11, o Formulación 3 o 4 de la suspensión descrita en Tabla 12) una vez a la semana.

En otra realización, la invención proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) con características farmacocinéticas deseables. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden proporcionar un nivel en sangre de la Forma II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que, después del metabolismo a la forma terapéuticamente activa (es decir, cidofovir), resulta en los niveles en sangre del metabolito que no inducen toxicidad (por ejemplo, nefrotoxicidad).

Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. Como se usa en el presente documento, el término "forma eficaz de dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

En otra realización, el compuesto de Fórmula II, III u otra composición de la presente invención se puede administrar a un sujeto como una dosis única. En otra realización, la Fórmula II, III u otra composición de la presente invención se pueden administrar a un sujeto en dosis múltiples. Se pueden administrar dosis múltiples regularmente, por ejemplo, una vez cada 12 horas, una vez al día, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, cada 7 días, cada 8 días, cada 9 días, cada 10 días, cada 11 días, cada 12 días, cada 13 días, cada 14 días o cada 15 días. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar dos veces por semana. Además, cada dosis individual puede administrarse con la misma dosis o una diferente.

Por ejemplo, un sujeto puede ser administrado con una primera dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg) de la Forma II de un compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) seguido de una o más dosis adicionales a 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg) de la Forma II de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en la misma semana o en la semana siguiente. Por ejemplo, un sujeto puede ser administrado con una primera dosis de aproximadamente 3 mg/kg seguido de una o más dosis adicionales a aproximadamente 1 mg/kg. Por ejemplo, un sujeto puede administrarse con una primera dosis de aproximadamente 2 mg/kg seguida de una o más dosis adicionales a aproximadamente 3 mg/kg. Por ejemplo, un sujeto puede ser administrado con una primera dosis de 4 mg/kg seguida de una o más dosis adicionales a aproximadamente 4 mg/kg.

También se pueden administrar dosis múltiples a intervalos de tiempo variables. Por ejemplo, las primeras 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o más dosis pueden administrarse en un intervalo de 6 días seguido de dosis adicionales administradas en un intervalo de 7 días. Por ejemplo, las primeras 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o más dosis pueden administrarse en un intervalo de 7 días seguido de dosis adicionales administradas en un intervalo de 3 días.

En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende la Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma II para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg,

aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg) de dicho compuesto, proporciona un valor de AUC_{0-inf} de dicho compuesto de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 h*ng/mL, por ejemplo, de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000 h*ng/mL. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} de dicho compuesto es aproximadamente 2.000, 2.100, 2.200, 2.300, 2.400, 2.500, 2.600, 2.700, 2.800, 2.900, 3.000, 3.100, 3.200, 3.300, 3.400, 3.500, 3.600, 3.700, 3.800, 3.900 o 4.000 h*ng/mL o cualquier intervalo entre los mismos. El AUC_{0-inf} se puede determinar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica y como se describe en los ejemplos de este documento.

En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende la Forma II de un compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que tiene una pureza igual o superior al 91% o está en la Forma II para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano a una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg) de dicho compuesto, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho compuesto de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 ng/mL, por ejemplo, aproximadamente 200 a aproximadamente 400 ng/mL. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto es aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, aproximadamente 200, aproximadamente 210, aproximadamente 220, aproximadamente 230, aproximadamente 240, aproximadamente 250, aproximadamente 260, aproximadamente 270, aproximadamente 280, aproximadamente 290, aproximadamente 300, aproximadamente 310, aproximadamente 320, aproximadamente 330, aproximadamente 340, aproximadamente 350, aproximadamente 360, aproximadamente 370, aproximadamente 380, aproximadamente 390, aproximadamente 400, aproximadamente 410, aproximadamente 420, aproximadamente 430, aproximadamente 440, aproximadamente 450, aproximadamente 460, aproximadamente 470, aproximadamente 480, aproximadamente 490, o aproximadamente 500 ng/mL o cualquier intervalo entre los mismos. $C_{m\acute{a}x}$ se puede determinar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica y como se describe en los ejemplos de este documento,

En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende la Forma II de un compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que tiene una pureza mayor que aproximadamente 91% o que está en la Forma II para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en el que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano en una dosis de aproximadamente 1-4 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 1-1,1 mg/kg, aproximadamente 1,1-1,2 mg/kg, aproximadamente 1,2-1,3 mg/kg, aproximadamente 1,3-1,4 mg/kg, aproximadamente 1,4-1,5 mg/kg, aproximadamente 1,5-1,6 mg/kg, aproximadamente 1,6-1,7 mg/kg, aproximadamente 1,7-1,8 mg/kg, aproximadamente 1,8-1,9 mg/kg, aproximadamente 1,9-2,0 mg/kg, aproximadamente 2,0-2,1 mg/kg, aproximadamente 2,1-2,2 mg/kg, aproximadamente 2,2-2,3 mg/kg, aproximadamente 2,3-2,4 mg/kg, aproximadamente 2,4-2,5 mg/kg, aproximadamente 2,5-2,6 mg/kg, aproximadamente 2,6-2,7 mg/kg, aproximadamente 2,7-2,8 mg/kg, aproximadamente 2,8-2,9 mg/kg, aproximadamente 2,9-3,0 mg/kg, aproximadamente 3,0-3,1 mg/kg, aproximadamente 3,1-3,2 mg/kg, aproximadamente 3,2-3,3 mg/kg, aproximadamente 3,3-3,4 mg/kg, aproximadamente 3,4-3,5 mg/kg, aproximadamente 3,5-3,6 mg/kg, aproximadamente 3,6-3,7 mg/kg, aproximadamente 3,7-3,8 mg/kg, aproximadamente 3,8-3,9 mg/kg, o aproximadamente 3,9-4,0 mg/kg) de dicho compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y metabolismo de dicho compuesto de Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con cidofovir, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho cidofovir que es inferior a aproximadamente 30% de $C_{m\acute{a}x}$ de dicho compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), por ejemplo, menos de aproximadamente 20% de $C_{m\acute{a}x}$ dicho compuesto que tiene Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito (es decir, cidofovir) es inferior a aproximadamente 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% o 10% de la $C_{m\acute{a}x}$ de Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende una Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma II, en la que tras la administración a un ser humano a una dosificación de aproximadamente 2 mg/kg de dicho compuesto de Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo), proporciona un AUC_{0-inf} de cidofovir de aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 5.000 h*ng/mL, por ejemplo, aproximadamente 1.500 a aproximadamente 4.000 h*ng/mL. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} de cidofovir es aproximadamente 1.000, 1.100, 1.200, 1.300, 1.400, 1.500, 1.600, 1.700, 1.800, 1.900, 2.000, 2.100, 2.200, 2.300, 2.400, 2.500, 2.600, 2.700, 2.800, 2.900, 3.000, 3.100, 3.200, 3.300, 3.400, 3.500, 3.600, 3.700, 3.800, 3.900, 4.000, 4.100, 4.200, 4.300, 4.400, 4.500, 4.600, 4.700, 4.800, 4.900 o 5.000 h*ng/mL o cualquier intervalo entre los mismos.

En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende una Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que tiene una pureza igual o superior al 91% o que está en la Forma II, en la que tras la administración a un ser humano a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg de dicha Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de cidofovir de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 ng/mL, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 ng/mL. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ de la Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 ng/mL o cualquier intervalo entre los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporciona más de una de las características farmacocinéticas descritas anteriormente, por ejemplo, AUC_{0-inf} o la $C_{m\acute{a}x}$ de la Forma II de un compuesto que tiene la Fórmula II o III (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o el metabolito (es decir, cidofovir) o la relación de $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito (es decir, cidofovir) con el compuesto de fórmula (I), por ejemplo, 2, 3, 4 o más de las características farmacocinéticas en cualquier combinación.

El comportamiento farmacocinético de una composición variará algo de un sujeto a otro dentro de una población. Los números descritos anteriormente para las composiciones de la invención se basan en el comportamiento promedio en una población. La presente invención pretende abarcar composiciones que, en promedio, caen dentro de los intervalos descritos, incluso aunque se entienda que ciertos sujetos pueden quedar fuera de los intervalos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, empaque o dispensador junto con instrucciones para la administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales adicionales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los aminoácidos comunes, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similares. La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dietilamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, imidazol, lisina, arginina, morfolina, 2-hidroxietilmorfolina, dibenciletildiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en la presente memoria, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto puede

convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, acetato, propionato u otros ésteres.

5 Los compuestos, o sales, ésteres o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

10 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

15 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en este documento.

20 Se apreciará que los métodos descritos en este documento son adecuados tanto para preparaciones a gran escala como a pequeña escala de los compuestos deseados. En realizaciones preferidas de los métodos descritos en este documento, los ésteres de fosfonato se pueden preparar a gran escala, por ejemplo en una escala de producción industrial en lugar de hacerlo a escala experimental/laboratorio. Por ejemplo, un proceso de tipo discontinuo de acuerdo con los métodos de la divulgación permite la preparación de lotes de al menos 1 g, o al menos 5 g, o al menos 10 g, o al menos 100 g, o al menos 1 kg, o al menos 100 kg de producto de éster de fosfonato. Además, los métodos permiten la preparación de un producto de éster de fosfonato que tiene una pureza de al menos 98%, o al menos 98,5% según se mide por HPLC. En realizaciones preferidas de acuerdo con la divulgación, estos productos se obtienen en una secuencia de reacción que no implica la purificación mediante cualquier forma de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de gases, HPLC, LC preparativa, cromatografía de exclusión por tamaño, y similares).

30 Como se usa en este documento, un "sujeto" es intercambiable con un "sujeto que lo necesita", ambos se refieren a un sujeto que tiene un trastorno en el que la infección viral juega un papel, o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con infección viral en relación con la población en general. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un mamífero humano o un mamífero no humano apropiado, tal como un primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. El sujeto también puede ser un pájaro o ave. En una realización, el mamífero es un humano.

35 Como se usa en el presente documento, "tratar", o "tratamiento" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un polimorfo de la presente invención (por ejemplo, Polimorfo II), para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal.

40 Un polimorfo de la presente invención también se puede usar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o se puede usar para identificar candidatos adecuados para tales fines. Como se usa en el presente documento, "prevenir", "prevención" o "proteger contra" describe la reducción, mejora o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de dicha enfermedad, afección o trastorno.

45 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, que la divulgación anterior así como los ejemplos que siguen, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios y pueden sustituirse equivalentes sin apartarse del alcance de la invención, y además que otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a los que la invención pertenece.

50 Como se usa en el presente documento, "cristalino" significa que el compuesto se cristaliza en una disposición de específica de empaquetamiento cristalino en tres dimensiones espaciales o el compuesto que tiene planos de cara externa. Los compuestos en el estado cristalino muestran distintos picos agudos en sus patrones de difracción de rayos X y exhiben típicamente puntos de fusión bien definidos. Las diferentes formas de cristal suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que una forma cristalina domine.

55

Como se usa en este documento, "amorfo" o "no cristalino" significa que el compuesto no exhibe ningún pico sustancial en su patrón de difracción de rayos X. Típicamente, los materiales no cristalinos no exhiben puntos de fusión bien definidos.

5 "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo formar tal combinación uno o más hidratos.

10 Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 Con el fin de promover una comprensión de las realizaciones descritas en la presente memoria, se hace referencia a las realizaciones preferidas y al lenguaje específico para describir las mismas. La terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Como se usa a lo largo de esta divulgación, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen la referencia al plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "una composición" incluye una pluralidad de tales composiciones, así como una única composición, y una referencia a "un agente terapéutico" es una referencia a uno o más agentes terapéuticos y/o farmacéuticos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Todos los porcentajes y relaciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

20 El término "aproximadamente" se usa en la presente memoria para significar aproximadamente, en la región de, más o menos o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado por una varianza del 20%.

25 Como se usa en la presente divulgación, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" deben interpretarse como que tienen un significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse de manera sinónima con las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de una molécula, compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

30 Todos los porcentajes y relaciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente divulgación, el experto en la materia puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación general de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil] mono[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1)

45 Etapa 1: Preparación de (S)-N1-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2)

Una suspensión de (S)-tritol glicidil éter (56,4 kg, 178,22 mol), citosina (18,0 kg, 162,02 mol) y carbonato de potasio (2,20 kg, 16,20 mol) en dimetilformamida (73,2 kg) se calentó a 85-95°C. Después de 9 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 66-70°C y se inactivó con tolueno (216,0 kg). La suspensión resultante se enfrió adicionalmente de -10 a 5°C y se filtró para recoger un sólido. Este material se lavó con tolueno (38,9 kg), se resuspendió en tolueno (168,8 kg) a 15-25°C y se volvió a filtrar.

50 Para eliminar adicionalmente la citosina residual y las impurezas relacionadas con el proceso se llevó a cabo un ciclo de purificación, donde el compuesto se lavó con acetona (36,0 kg), seguido de la trituración del sólido en agua/acetona (90,0 kg/54,0 kg) a 17-22°C, y terminando con otro lavado con acetona (36,0 kg). Este ciclo se repitió varias veces para mejorar la pureza del producto, pero se debe llevar a cabo al menos una vez.

55 Se preparó una suspensión de la torta del filtro en acetona (178,9 kg) a 35-45°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con acetona (36,0 kg) para proporcionar el Compuesto 2 (45,0 kg,

65% de rendimiento) y se secó al vacío a $\leq 40^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas. La pureza del compuesto se determinó por análisis de HPLC ($> 99,0\%$). El compuesto se analizó por RMN. La caracterización por RMN fue consistente con la estructura del Compuesto 2.

5 Etapa 2: Preparación del ácido fosfónico [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]mono[3]-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 3)

10 Una solución del Compuesto 2 (45,0 kg, 105,26 mol), P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-, mono[3]-(hexadeciloxi)propil]éster, sal sódica (Compuesto 4) (66,1 kg, 115,79 moles), terc-butóxido de magnesio (18,9 kg, 110,53 mol) y dimetilformamida (135,0 kg) se calentó a $75\text{-}85^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a $25\text{-}35^{\circ}\text{C}$ y se añadió acetato de isopropilo (387 kg). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta $15\text{-}25^{\circ}\text{C}$ y se extrajo con HCl (acuoso, 22,8 kg de HCl concentrado diluido con 290,8 kg de agua) y NaCl (acuoso, 161,10 kg de cloruro de sodio disueltos en 606,3 kg de agua). La capa orgánica resultante se destiló al vacío y el concentrado se trató dos veces con metanol para eliminar cualquier acetato de isopropilo residual para proporcionar el Compuesto 3, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 3: Síntesis del ácido fosfónico, [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3]-(hexadeciloxi)propilo]éster (Compuesto 1)

20 Se cargó cloruro de hidrógeno gaseoso (11,7 kg, 320,9 mol) en el reactor que contenía una solución enfriada ($-5\text{-}5^{\circ}\text{C}$) del concentrado del Compuesto 3 crudo en metanol (276,3 kg). El cloruro de hidrógeno gaseoso se introdujo por debajo de la línea del disolvente en el recipiente de reacción a una velocidad en la que la temperatura de reacción global permaneció entre $-5\text{-}15^{\circ}\text{C}$. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a ≤ 15 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas antes de volver a filtrarse. El filtrado se diluyó con agua (408,4 kg) y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a $\text{pH} = 2,3\text{-}2,7$ con NaOH (acuoso; se diluyeron 29,4 kg de una solución al 50% de NaOH (ac.) con 337,6 kg de agua). El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (137,6 kg) y se resuspendió en acetona (177,1 kg) a $35\text{-}45^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. El sólido se secó a 40°C durante 12 horas después de una filtración final y lavado con acetona (2x 91,7 kg).

25 La etapa final implica calentar el producto crudo a $60\text{-}70^{\circ}\text{C}$ en metanol (320,8 kg) y luego someterlo a varios ciclos lentos de enfriamiento y filtración como se describe a continuación:

La solución se limpió mediante filtración y luego se enfrió a $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$. La reacción se mantuvo a $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 horas. La solución luego se enfrió a $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 6 horas, y luego a $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 horas.

30 La solución enfriada se filtró para recoger sólidos de la solución y luego se lavó con metanol (91,7 kg).

35 El material sólido se disolvió en metanol (320,8 kg) a $60\text{-}70^{\circ}\text{C}$. Una vez disuelta, la mezcla de reacción se agitó a $60 \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos adicionales antes de la adición del material de siembra del Compuesto 1 (390,0 g). Después de la adición del material de siembra, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a 60°C . La reacción se enfrió lentamente a $50 \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante las próximas 8 horas mientras se agitaba. Una vez que se alcanzaron los 50°C , la temperatura de reacción se mantuvo durante 2 horas adicionales. Un ciclo de enfriamiento final durante 6 horas proporcionó la mezcla de reacción a $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$, y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró para recoger sólidos y los sólidos recogidos se lavaron con metanol, y se secaron a $\leq 40^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas para producir el Compuesto 1 (41,1 g, 72,4% de rendimiento). La pureza del rendimiento se determinó por HPLC $> 99,0\%$. Se llevaron a cabo DSC y XRPD. Los datos de DSC y XRPD fueron consistentes con una composición que comprende la Forma mórfica II.

40 Ejemplo 2 - Cristalizaciones piloto

45 Se cristalizaron aproximadamente 5 g de Compuesto 1 en metanol. Los efectos de diferentes parámetros del proceso, incluida la cantidad de siembra (hasta 3%), temperatura de la semilla (56°C a 61°C), volumen del proceso (8,5 a 10), material de partida (Forma II frente a Forma H), exceso de contenido de agua (hasta 93:7 metanol:agua), y la velocidad de agitación se evaluaron para el proceso de cristalización. La Forma II se recuperó de cada uno de los intentos de cristalización, incluso cuando el proceso no se sembró con la Forma II. Cada una de las cristalizaciones utilizó un proceso de enfriamiento lento y períodos de suspensión prolongados.

50 Se recogieron imágenes de SEM en varias de las muestras de cristalización. La mayoría de las muestras contenían una combinación de aglomerados y partículas en forma de placa muy delgadas. La aglomeración observada puede deberse a nucleación secundaria y cementación de partículas finas en lugar de crecimiento sobre las partículas existentes.

55 Se observaron diferencias menores en las partículas y aglomerados generados a partir de las cristalizaciones con 0,5% de semilla y 3% de semilla (Figuras 22 y 23). El análisis del tamaño de partícula de estos lotes mostró que la muestra con un 3% de semillas tenía valores más pequeños de d_{10} , d_{50} y d_{90} que el 0,5% como se esperaba debido al mayor número de partículas/área superficial disponible para el crecimiento cristalino. Las muestras que se cristalizaron usando el hidrato (Forma H) como material de partida o que contenían exceso de agua durante la

crystalización parecían generar muestras con un menor grado de aglomeración. El mayor contenido de agua puede haber cambiado la solubilidad o el tiempo de inducción y evitar la nucleación secundaria y la aglomeración observada en otras muestras.

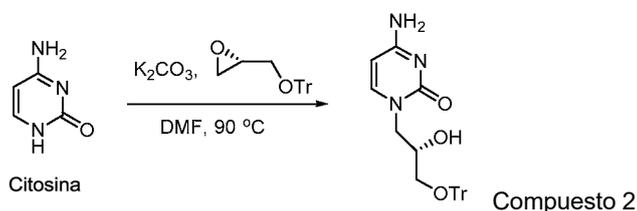
5 Las muestras preparadas con agitación lenta todavía mostraron una aglomeración significativa. Se realiza una etapa de siembra utilizando la Forma II para el control de la forma. La optimización de la etapa de siembra (tamaño, cantidad, tiempo de suspensión, etc.) junto con el perfil de enfriamiento evita la nucleación secundaria que produce partículas más pequeñas, aglomeración y formación de la Forma I no deseada. La inclusión de tiempos de suspensión prolongados ayuda a la conversión de cualquier Forma I que produce una Forma II más estable. La reducción del contenido de agua a niveles mínimos evita las condiciones que favorecen la formación del hidrato.

10 Ejemplo 3: Métodos de síntesis de la Forma II del Compuesto 1, por ejemplo, síntesis comercial

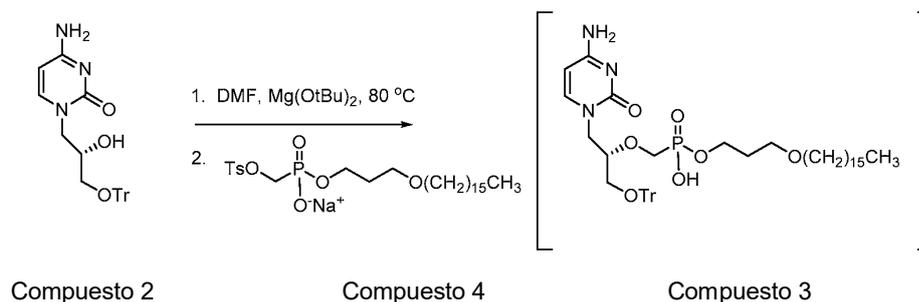
Esquema I

Etapa 1

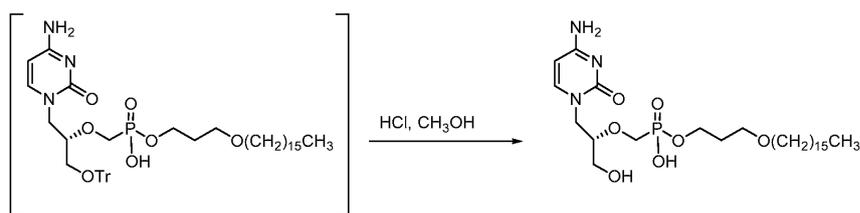
4-aminopirimidin-2(1H)-ona



15 Etapa 2A

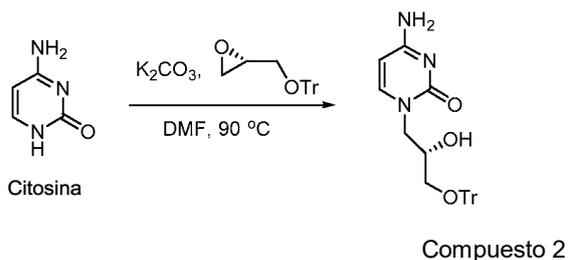


Etapa 2B



20

Etapa 1: Síntesis de (S)-4-Amino-1-(2-hidroxi-3-(tritilo)propil)pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 2)



Relaciones del material representativo

4-Ampopirimidin-2 (1H)-ona (Citosina)	50,4 kg (453,7 mol)	18,0 kg (162,0 mol)
(S)-Tritil glicidil éter	158,9 kg (502,2 mol)	56,4 kg (178,2 mol)
Carbonato de potasio	6,6 kg (47,8 mol)	2,2 kg (16,2 mol)
N,N-dimetilformamida	203,3 kg	73,2 kg
Tolueno	706,4 kg	423,7 kg
Acetona	958,7 kg	340,9 kg
Agua	40,1 gal	90,0 kg
Rendimiento	126,1 kg a 145,5 kg	45,0 a 52,0 kg

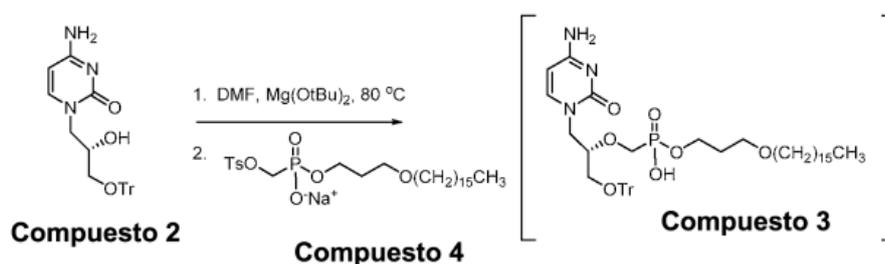
5 En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se cargó un reactor con citosina, carbonato de potasio, (S)-tritol glicidil éter y N,N-dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se calentó y mantuvo de 85 a 95°C hasta que se completó la reacción y luego se enfrió de 60 a 70°C. La mezcla de reacción se inactivó con tolueno, luego se enfrió a 0°C y se filtró. Los sólidos húmedos se lavaron con tolueno, acetona, acetona/agua y luego acetona. Los sólidos se suspendieron en acetona a aproximadamente 40°C, luego se filtraron, se lavaron con acetona, y se secaron al vacío a aproximadamente 40°C hasta que el producto contenía menos de 0,5% de disolvente. El rendimiento típico fue aproximadamente del 65 al 75% del teórico basado en la citosina.

10 El proceso para la preparación del Compuesto 2 contenía cinco controles en proceso para garantizar la calidad constante del compuesto intermedio: 1. confirmar que la reacción se completa midiendo el nivel de citosina ($\leq 5\%$; AUC, HPLC); 2. Medición de la citosina remanente en el Compuesto 2 aislado y purificado (nivel de citosina $\leq 1\%$, HPLC, AUC); 3. Medir el disolvente residual en el Compuesto 2 para asegurar que sea $\leq 0,5\%$; pérdida por secado; 4. Confirmar que hay $\leq 0,10\%$ de impureza alquilada de bis-tritol glicidil éter contenida en el Compuesto 2 (AUC, HPLC).

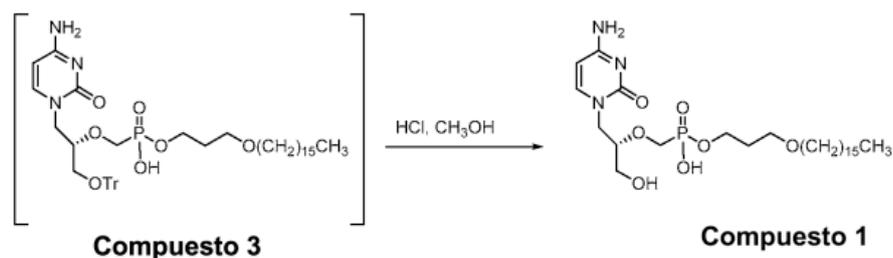
Etapas 2A y 2B: Preparación de ácido fosónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono

[3-(hexadeciloxi)propil]éster (Compuesto 1)

Etapas 2A



Etapas 2B



Proporciones del material representativo:

ES 2 685 819 T3

(S)-4-Amino-1-(2-hidroxi-3-(tritoloxi)propil)pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 2)	120 kg (238,6 moles)	45,0 kg (105,3 mol)
Ácido fosfónico, P-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-, mono [3-(hexadeciloxi) propil]éster, sal sódica (Compuesto 4)	151,4 kg (265,3 moles)	66,1 kg (115,8 mol)
Di-terc-butóxido de magnesio	43,3 kg (253,9 moles)	18,9 kg (110,5 mol)
N,N-Dimetilformamida	309 kg	273,0 kg
Acetato de isopropilo	824,0 kg	387,0 kg
Ácido clorhídrico	51,5 kg	22,8 kg
Agua (para la solución de ácido clorhídrico)	670,7 litros (177,2 gal)	290,8 kg
Cloruro de sodio (salmuera)	370,8 kg	161,3 kg
Agua (para la solución de salmuera)	786,14 litros (207,7 gal)	606,3 kg
Metanol	1905 kg	852 kg
Cloruro de hidrógeno gaseoso	26,8 kg	11,7 kg
Agua	199 kg	546,0 kg
Acetona	3,121 kg	537,6 kg
Metanol (para recristalización)	3,254 kg	1250 kg
Hidróxido de sodio	103,0 kg	29,4 kg
Agua (para solución de hidróxido de sodio)		337,6 kg
Material de siembra CMX001		390,0 g
Rendimiento	87,0 kg a 100,5 kg	38,4 kg a 44,3 kg (68,4 a 79,0 mol)

5 En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se cargó un reactor enjuagado con N,N-dimetilformamida anhidra (2x) con N,N-dimetilformamida anhidra, Compuesto 2, di-terc-butóxido de magnesio y Compuesto 4. La mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a 75 a 85°C hasta que se completó. La mezcla de reacción se enfrió después a entre 25 y 35°C, se diluyó con acetato de isopropilo y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró y el disolvente se cambió de acetato de isopropilo a metanol por destilación al vacío. La solución resultante del compuesto intermedio (Compuesto 3) en metanol se enfrió de -5 a 5°C. Se cargó cloruro de hidrógeno gaseoso en el reactor y la reacción se agitó a aproximadamente 15°C hasta que se completó la reacción.

10 La mezcla de reacción se filtró a continuación para eliminar cualquier material insoluble. La mezcla se inactivó con agua y el pH se ajustó a aproximadamente 2,5 con una solución de hidróxido de sodio. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con agua. Los sólidos se trituraron en acetona a aproximadamente 40°C, se filtraron, se lavaron con acetona y se secaron. Los sólidos se recristalizaron en metanol, se filtraron y se lavaron con metanol. Los sólidos se recristalaron una segunda vez en metanol, se filtraron y se lavaron con metanol. Los sólidos se disolvieron en metanol y se sembraron con material de siembra de la Forma mórfica II. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol, se secó al vacío a aproximadamente 40°C hasta que quedaba menos o igual al 0,5% de solventes residuales. Rendimiento típico de la Forma mórfica II del compuesto 1: 65 a 75% del valor teórico basado en el Compuesto 2.

Etapa 3: Procedimiento de recristalización de la muestra

20 Proporciones de material representativo

3-(hexadeciloxi)propil hidrógeno ((S)-1-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3-hidroxiopropan-	40,0 kg (71,2	60 g
---	---------------	------

2-iloxi)metilfosfonato (Compuesto 1)	moles)	
--------------------------------------	--------	--

n-heptano	253,0 kg	400 mL
Metanol	487,9 kg	400 mL + 500 mL
Material de siembra del Compuesto 1 (forma mórfica II)	360,0 g	

Parte 1. Reprocesamiento a partir de metanol:

5 El sólido (Compuesto 1) obtenido de la etapa 2B se disolvió en MeOH a reflujo (450 mL, a aproximadamente 65°C) en un matraz de fondo redondo de 1 litro y la solución transparente obtenida se mantuvo a aproximadamente 65°C durante 1 hora y se enfrió a aproximadamente 61°C.

Los contenidos se agitaron a 60°C durante 1 h antes de enfriar gradualmente a 50°C durante un período de 8 horas. Después de mantener a 50°C durante 2 horas, los contenidos se enfriaron adicionalmente de 50°C a 20°C durante al menos 6 horas (durante la noche), se agitaron a 20°C durante al menos 2 horas y se filtraron.

10 El sólido obtenido se lavó con MeOH (2 x 25 mL) y se secó a 45°C al vacío. Este proceso se repitió nuevamente dos veces más.

Parte 2A. Reprocesamiento a partir de MeOH-heptano:

15 A la solución caliente del Compuesto 1 (60 g) disuelto en MeOH a reflujo (360 mL, a aproximadamente 64°C) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 L se le añadió lentamente n-heptano (360 mL) manteniendo el temperatura interna por encima de 50°C (más de 40 min). El contenido se mantuvo a aproximadamente 55°C durante 30 minutos antes de enfriarse gradualmente a 40°C durante un período de 6 h.

Después de agitar a 40°C durante 2 h, los contenidos se enfriaron gradualmente de 40°C a 20°C durante al menos 6 h y se agitaron a 20°C durante al menos 2 h.

20 El sólido obtenido se filtró y se lavó secuencialmente con n-heptano (2x 20 mL) y MeOH (2x20 mL) y se secó al vacío a $\leq 45^\circ\text{C}$ durante 12 h, proporcionando un sólido blanco. El filtrado se concentró a sequedad y produjo un sólido blanquecino (2,6 g).

Parte 2B. Conversión de la forma en MeOH (el proceso se realiza tres veces y se siembra con la Forma II solo para la última recristalización):

25 El sólido obtenido de la Parte 2A se disolvió en MeOH a reflujo (450 mL, a aproximadamente 65°C) en un matraz de fondo redondo de 1 L y la solución transparente obtenida se mantuvo a aproximadamente 65°C durante 1 hora y se enfrió a aproximadamente 61°C y se sembró con el Compuesto 1 (1g).

Los contenidos se agitaron a 60°C durante 1 h antes de enfriar gradualmente a 50°C durante un período de 8 horas. Después de mantener a 50°C durante 2 horas, los contenidos se enfriaron adicionalmente de 50°C a 20°C durante al menos 6 horas (durante la noche), se agitaron a 20°C durante al menos 2 horas y se filtraron.

30 El sólido obtenido se lavó con MeOH (2 x 25 mL) y se secó a 45°C al vacío, produciendo un sólido cristalino blanco brillante (57 g).

Rendimiento aproximado: 85 a 95% con base en el Compuesto 1.

35 El proceso para la preparación del Compuesto 1 contenía cuatro verificaciones en el proceso para asegurar la calidad constante del compuesto intermedio: 1. Confirmar que la reacción se completa midiendo el nivel del Compuesto 2 restante (debería ser $\leq 10,0\%$ (AUC, HPLC)); 2. Determinar el contenido de acetato de isopropilo (la cantidad de acetato de isopropilo restante debe ser $\leq 5,0\%$ (AUC, GC)); 3. Confirmar que la reacción se completa midiendo la cantidad de Compuesto 3 restante (debe ser $\leq 5,0\%$ (AUC, HPLC)); 4. Determinar la cantidad de acetona residual (la cantidad de acetona residual es LOD $\leq 0,4\%$ (cromatografía de gases)); 5. Asegurarse de que el producto final esté seco con un control del solvente residual (LOD $\leq 0,4\%$).

40 Ejemplo 4: Segundo procedimiento de purificación del compuesto 1

Materiales utilizados

3-(hexadeciloxi)propil hidrógeno ((S)-1-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3-hidroxiopropan-2-iloxi) metil fosfonato (CMX001)	40,0 kg (71,2 mol)
n-heptano	219,0 kg
metanol	521,9 kg
Material de siembra CMX001 (forma mórfica II)	360,0 kg

Procedimiento:

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó un reactor con CMX001 y metanol. La mezcla se calentó a reflujo (~65°C) y se agitó hasta que se formó una solución transparente. Se añadió n-heptano lentamente al reactor durante un período de aproximadamente 40 minutos mientras se mantenía la temperatura por encima de 50°C. La temperatura se mantuvo a aproximadamente 55°C durante 30 minutos y luego se enfrió a aproximadamente 40°C durante un período de 6 horas. La mezcla se agitó a aproximadamente 40°C durante 2 horas, luego se enfrió a 20°C durante un período de 6 horas. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se filtró a continuación, se lavó con n-heptano y metanol, y se secó al vacío a $\leq 45^\circ\text{C}$.

10 Los sólidos y el metanol resultantes se cargaron en un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante al menos una hora. La temperatura se ajustó a $60 \pm 2^\circ\text{C}$ y se añadió al reactor el material de siembra CMX001 (Forma mórfica II). La mezcla se agitó durante al menos una hora a $60 \pm 2^\circ\text{C}$ y luego se enfrió a $50 \pm 2^\circ\text{C}$ durante al menos ocho horas. La mezcla se agitó a $50 \pm 2^\circ\text{C}$ durante al menos dos horas y luego se enfrió a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante al menos seis horas. La mezcla se agitó entonces a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante dos horas, se filtró, se lavó con metanol y se secó a $\leq 45^\circ\text{C}$ hasta que se secó (cuando el nivel de n-heptano residual es ≤ 5.000 ppm).

Las etapas de recristalización anteriores se repiten iterativamente (por ejemplo, una, dos, tres o más veces) hasta que el material ha alcanzado la pureza deseada. El material luego se muele y se envasa.

20 Una muestra de 5 g así producida se marcó como Muestra 3 y se sometió a análisis DSC y XRPD. Los resultados se presentan en las FIGs. 20-26.

El rendimiento es aproximadamente de 36,0 kg a 39,2 kg (64,1 a 69,8 moles) de compuesto 1 (90 a 98% del teórico).

25 El proceso para la preparación del Compuesto 1 purificado contenía dos controles en proceso para asegurar la calidad del compuesto intermedio: 1. Confirmar que el n-heptano residual es ≤ 5.000 ppm; 2. Confirmar que el producto final está seco (LOD $\leq 0,4\%$). El metanol residual (≤ 300 ppm), acetona (≤ 200 ppm), acetato de isopropilo (≤ 200 ppm), DMF (≤ 200 ppm), tolueno (≤ 200 ppm), heptanos (≤ 5.000 ppm) y volátiles totales distintos al agua (≤ 6.200) se llevaron a cabo por GC-HS.

Ejemplo 5 - Caracterización de la Forma II del Compuesto I

General

30 La Forma II del Compuesto 1 aislada por los métodos descritos en el Ejemplo 2 se caracterizó por XRPD. El patrón de XRPD fue consistente con el material cristalino. El material cristalino se indexó para determinar si el cristal estaba compuesto principalmente de una sola fase. La espectroscopia de RMN ^1H de la forma cristalina era consistente con la estructura química del Compuesto 1. Se llevó a cabo el termograma de DSC, que mostró una endoterma menor a $\sim 43^\circ\text{C}$ (máximo de pico) seguido de la superposición de endotermas principales a ~ 90 y $\sim 95^\circ\text{C}$ (máximo de pico).

35 Se observó una endoterma final con un inicio a $\sim 196^\circ\text{C}$. La microscopía en platina caliente no mostró observaciones significativas antes del flujo a $\sim 189^\circ\text{C}$, aparte de alguna posible sublimación observada a $\sim 98^\circ\text{C}$. La cristalización en metanol con un perfil de enfriamiento más lento, pero sin ninguna agitación también formó la Forma II. El termograma de DSC de la Forma II formada sin agitación tenía una endoterma menor a $\sim 41^\circ\text{C}$, endotermas que se superponen a ~ 90 y $\sim 95^\circ\text{C}$ (máximo de pico), y una endoterma final con un inicio a $\sim 200^\circ\text{C}$.

40 Cristalización

Los experimentos de cristalización se realizaron usando Mettler Toledo EasyMax^{MR} 102 con un enfriador/circulador Julabo F26. Las cristalizaciones se realizaron en reactores de vidrio de 100 mL con sonda de turbidez, sonda de temperatura y agitación superior. Los experimentos realizados en el EasyMax^{MR} se llevaron a cabo en condiciones no GMP.

45 Los pilotos de cristalización que usaban EasyMax se procesaron a una escala de ~ 5 gramos. En cada uno de los experimentos, el material de partida se calentó a $\sim 65^\circ\text{C}$ para asegurar la disolución completa. Varios parámetros del

proceso se variaron en cada experimento, sin embargo, se usó un perfil de enfriamiento lento (> 9 horas) en cada una de las cristalizaciones. En experimentos donde se utilizó siembra, se usaron semillas molidas a mano de la Forma II. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y se secaron en un horno de vacío entre ~ 40°C y ~ 48°C.

5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó una DSC usando un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q2000. La calibración de la temperatura se realizó usando metal de indio trazable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio para DSC, se cubrió con una tapa y el peso se registró con precisión. Una bandeja de aluminio pesada configurada como la bandeja de muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. El código del método en el termograma es una abreviatura de la temperatura de inicio y final, así como la velocidad de calentamiento, por ejemplo, -30-250-10 significa "de -30°C a 250°C, a 10°C/min". Ver, por ejemplo, la Figura 4.

Microscopía en platina caliente (HSM)

Se realizó una microscopía en platina caliente usando una platina caliente Linkam (FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital de color SPOT Insight^{MR}. Las calibraciones de temperatura se realizaron usando estándares de punto de fusión de USP. Las muestras se colocaron sobre un cubreobjetos y se colocó un segundo cubreobjetos encima de la muestra. A medida que la platina se calentaba, cada muestra se observaba visualmente utilizando un objetivo de 10 o 20 con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando el software SPOT (v. 4.5.9).

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se realizó la SEM usando un microscopio electrónico de barrido FEI Quanta 200 equipado con un detector Everhart Thornley (ET). Las imágenes se recolectaron y analizaron utilizando el software xTm (v. 2.01) y el software XT Docu (v. 3.2), respectivamente. El aumento se verificó usando un estándar trazable por NIST. Cada muestra se preparó para el análisis colocando una pequeña cantidad en una pestaña de adhesivo de carbono soportada en una montura de aluminio. A continuación, cada muestra se recubrió por chisporroteo catódico con Au/Pd utilizando un recubridor por chisporroteo Cressington 108auto a aproximadamente 20 mA y 0,13 mbar (Ar) durante 75 segundos. Cada muestra se observó bajo alto vacío usando un voltaje de haz de 5,0 kV. El aumento reportado en cada imagen se calculó luego de la adquisición inicial de datos. La barra de escala reportada en la parte inferior de cada imagen es precisa al cambiar el tamaño y se debe usar al hacer determinaciones de tamaño.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los patrones de XRPD mostrados en las Figuras 1, 2, 10, 12-14 y 16-17 se generaron usando Pattern Match 2.3.6. Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD en geometría de reflexión o transmisión. Para la geometría de reflexión, el difractómetro se configuró utilizando la geometría simétrica de Bragg-Brentano y el haz incidente de radiación de Cu K α se produjo utilizando una fuente de foco fino largo y un filtro de níquel. Se preparó una muestra del espécimen como una delgada capa circular centrada en un sustrato de fondo cero de silicio. Se usaron rendijas anti-dispersión (SS) para minimizar el fondo generado por el aire. En geometría de transmisión, el difractómetro usó un rayo incidente de radiación de Cu producido utilizando una fuente Optix larga de foco fino. Se usó un espejo multicapa de graduación elíptica para enfocar los rayos X de Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Se intercaló un espécimen de la muestra entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire, se utilizaron una detención del haz, una extensión corta antidispersión y un borde de cuchillo antidispersión. La configuración de transmisión se utilizó con mayor frecuencia a lo largo de este estudio. Para cualquiera de las configuraciones, antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640d) para verificar la posición del pico de Si 111. Las ranuras de Soller para el incidente y los haces difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b.

Se usó una platina Anton Paar TTK 450 para recoger patrones de XRPD *in situ* en función de la temperatura. La muestra se calentó con un calentador de resistencia ubicado directamente debajo del portamuestras, y la temperatura se controló con un sensor de resistencia de platino 100 ubicado en el portamuestras. El calentador estaba alimentado y controlado por un Anton Paar TCU 100 interconectado con el Data Collector.

Los patrones de XRPD mostrados en las Figuras 20, 21 y 25 se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix larga de foco fino. Se usó un espejo multicapa de graduación elíptica para enfocar los rayos X de Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire, se utilizaron una detención del haz, una extensión corta antidispersión y un filo de cuchillo anti-dispersión. Las ranuras de Soller para el incidente y los haces difractados se usaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la

posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Se usó PatternMatch v2.3.6 para crear la Figura 25.

Técnicas informáticas

Indización de XRPD

- 5 Los patrones de XRPD se indexaron usando X-Pert High Score Plus (v.2.2.1). La indexación y el refinamiento de la estructura son estudios computacionales que se realizaron bajo los "Procedimientos para actividades de SSCI no cGMP". El acuerdo entre las posiciones máximas permitidas y los picos observados indicó una determinación consistente de celda unitaria. La indexación exitosa de un patrón indicó que la muestra estaba compuesta principalmente de una sola fase cristalina. Los grupos espaciales consistentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de celda unitaria y las cantidades derivadas se tabularon en las figuras respectivas, proporcionando la solución de indexación para cada forma. Para confirmar la solución de indexación tentativa, se determinan los motivos de empaquetamiento molecular dentro de las celdas cristalográficas unitarias.

Identificación de pico de XRPD

- 15 En la mayoría de las circunstancias, se seleccionaron picos dentro del intervalo de hasta aproximadamente $30^\circ 2\theta$. Los algoritmos de redondeo se usaron para redondear cada pico al $0,1^\circ$ o $0,01^\circ 2\theta$ más cercano, dependiendo del instrumento utilizado para recopilar los datos y/o la resolución inherente del pico. La ubicación de los picos a lo largo del eje x ($^\circ 2\theta$) tanto en las figuras como en las tablas se determinó mediante software patentado y se redondeó a una o dos cifras significativas después del punto decimal. Para los listados de espacio d, la longitud de onda utilizada para calcular el espaciado d fue 1.541874 \AA , un promedio ponderado de las longitudes de onda Cu- $K_{\alpha 1}$ y Cu- $K_{\alpha 2}$.

- 20 La variabilidad asociada con las estimaciones de espaciado d se calculó a partir de la recomendación de USP, en cada espaciado d, y se proporcionó en las tablas de datos respectivas. Según las pautas de USP, los hidratos y solvatos variables pueden mostrar varianzas de pico superiores a $0,2^\circ 2\theta$ y, por lo tanto, las varianzas de pico de $0,2^\circ 2\theta$ no fueron aplicables a estos materiales. Para las muestras con un solo patrón de XRPD y sin otro medio para evaluar si la muestra proporciona una buena aproximación del promedio del polvo, las tablas de picos contienen datos identificados solo como "Picos prominentes". Estos picos eran un subconjunto de la lista entera de picos observados. Los picos prominentes se seleccionaron de los picos observados identificando preferiblemente picos de bajo ángulo no superpuestos, con una intensidad fuerte.

Análisis del tamaño de partícula (PSA)

- 30 Los datos del tamaño de partícula se adquirieron usando un Malvern Instruments Mastersizer 2000 equipado con una unidad de dispersión Hydro2000 μ P. Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el software Mastersizer 2000 (v. 5.60) utilizando mediciones con base en el volumen. Se usaron perlas de vidrio trazables por NIST para calificar el instrumento.

- 35 Se llevaron a cabo análisis del tamaño de partícula y microscopía electrónica de barrido (SEM) sobre el cristal aislado Forma II. Las imágenes de SEM mostraron grandes aglomerados junto con partículas más pequeñas en forma de placa para la Forma II del Compuesto 1 (Figuras 22-25). La mayoría de las muestras tenían una distribución bimodal con un modo de partículas pequeñas a $\sim 6\text{-}10 \mu\text{m}$ y un modo más grande a $\sim 60\text{-}160 \mu\text{m}$. Los tamaños de las partículas difieren según el tipo de muestra. Tres muestras se caracterizaron por SEM y análisis de tamaño de partícula. Estos incluyen: el material de partida; el material recristalizado en metanol; y el material molido conjuntamente de un lote de recristalización de $\sim 45 \text{ kg}$.

- 40 El material de partida contenía aglomerados ($\sim 100 \mu\text{m}$) compuestos de placas más pequeñas. La distribución del tamaño de partícula para el material de partida era bimodal. La muestra recristalizada con metanol contenía partículas primarias más grandes, algo de aglomeración sin cementación y un modo único de tamaño de partícula. La muestra molida conjuntamente era similar a la muestra recristalizada en metanol, pero mostró una distribución de partículas ligeramente más pequeña, lo que sugiere que solo se produjo un desgaste de partícula menor durante la etapa de molienda. Las imágenes de SEM también sugirieron poco desgaste con base en la morfología de las partículas.

Ejemplo 6 - Caracterización de muestras de productos farmacológicos

- 50 El análisis de XRPD y DSC se completó en dos muestras de comprimidos del Compuesto 1. Antes del análisis, las comprimidos se trituraron ligeramente usando un mortero y una mano de mortero. Las dos muestras de comprimidos mostraron patrones de XRPD muy similares (véanse las Figuras 16 y 17) indicativos de material cristalino con dispersión difusa potencialmente de uno o más excipientes. La comparación con la Forma I, la Forma II y la Forma H mostró varios picos consistentes con la Forma II en ambas muestras de comprimidos (Figura 14). Los termogramas de DSC (Figuras 18 y 19) para ambas muestras de comprimidos mostraron solapamiento de endotermas menores a $\sim 90^\circ\text{C}$ y $\sim 95^\circ\text{C}$ (máximo de pico) y una endoterma mayor con un inicio a $\sim 165^\circ\text{C}$. Las dos endotermas menores eran consistentes con las endotermas observadas para la Forma II; sin embargo, la Forma II también mostró una

endoterma grande a aproximadamente 196°C que no se observó en ninguna de las muestras. Comparar las Figuras 18 y 19 con la Figura 4.

Ejemplo 7 - Detección de la forma estable de la Forma II del Compuesto I

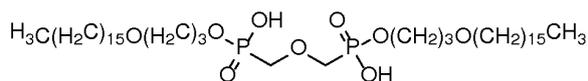
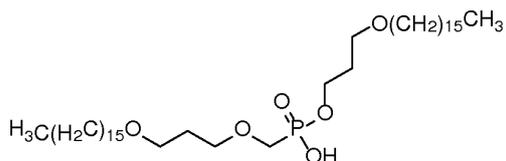
5 Con el fin de ayudar en el diseño de experimentos de selección de la forma sólida, se completaron las estimaciones de solubilidad en diversos sistemas de disolventes usando la Forma II a temperatura ambiente y elevada. Generalmente se observó una baja solubilidad en cada uno de los solventes probados. Se observó una solubilidad superior a 5 mg/mL en trifluoroetanol. Las suspensiones se prepararon en una variedad de sistemas de disolventes para determinar la forma estable y el potencial del Compuesto 1 para formar solvatos estables. Las suspensiones se prepararon usando la Forma II y cada una se sembró con la Forma I. Cada una de las suspensiones se agitó durante aproximadamente dos semanas y la mayoría de las suspensiones se corrieron a temperatura ambiente aunque algunas se corrieron a temperatura inferior al ambiente y elevada (~ 45°C). La Forma II se recuperó en cada uno de los sistemas disolventes anhidros. Algunas muestras mostraron una cantidad menor de la Forma I en la Forma II probablemente debido a una cinética de conversión deficiente debido a la solubilidad limitada. Se encontró que cada una de las suspensiones en sistemas de disolventes acuosos se había convertido a la forma hidratada, Forma H. No se observó ninguna evidencia de nuevas formas, incluyendo un solvato potencial en metanol. Los estudios de interconversión que comenzaron con una mezcla de la Forma I y la Forma II también se corrieron en metanol a temperatura ambiente y ~45°C. Se encontró que los sólidos recuperados de estos experimentos eran consistentes con la Forma II, lo que sugiere que la Forma II es la forma anhidra más estable entre la temperatura ambiente y ~45°C.

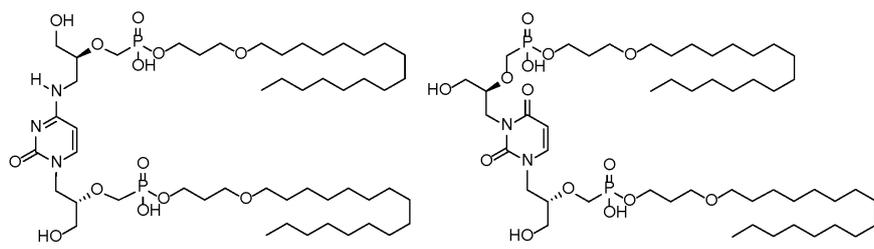
20 Ejemplo 8 - Solubilidad en metanol y zona metaestable

Determinación de la solubilidad: Se añadieron alícuotas de disolventes de prueba o mezclas de disolventes a las muestras pesadas del Compuesto 1. Las muestras se sonicaron según fue necesario entre las adiciones para facilitar la disolución. La disolución completa del material de prueba en cada disolvente se determinó por inspección visual. La solubilidad se estimó con base en el volumen total de disolvente necesario para lograr la disolución completa. La solubilidad real puede ser mayor que el valor calculado debido a la adición creciente de disolvente y la cinética de disolución del material. La solubilidad se expresa como "menor que" si la disolución no se produjo durante el experimento, o "mayor que" si se produjo la disolución después de la adición de la primera alícuota. Véase la Tabla 2 y la discusión en la sección "Solubilidad" en la "Descripción detallada" de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Forma m3rfica II del 3cido fosf3nico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]3ster (Compuesto 1) caracterizado por:
- 5 (i) un patr3n de difracci3n de rayos X que tiene seis picos expresados en grados 2θ a 2,81; 5,63; 19,00; 19,57; 22,76 y 24,70 ± 0,2; y
- (ii) un termograma de calorimetr3a diferencial de barrido que muestra una endoterma a 41-43°C; superposici3n de endotermas a 90 y 95°C; y una endoterma a 196°C.
2. La Forma m3rfica II de acuerdo con la reivindicaci3n 1 caracterizada por un patr3n de difracci3n de rayos X con siete o m3s picos expresados en grados 2θ (± 0,2) seleccionados de 2,81; 5,63; 11,30; 12,05; 13,22; 13,45; 13,81; 14,32; 14,92; 15,64; 16,25; 16,41; 17,00; 17,67; 17,87; 18,15; 18,35; 18,50; 19,00; 19,57; 19,85; 20,22; 20,96; 21,06; 21,89; 22,76; 23,70; 23,95; 24,32; 24,70; 25,54; 26,12; 26,52; 26,81; 27,07; 27,48; 27,71; 29,11; 29,36 y 29,61.
3. La Forma m3rfica II de acuerdo con la reivindicaci3n 1 producida por un proceso de purificaci3n que comprende recristalizar una preparaci3n de 3cido fosf3nico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono [3-(hexadeciloxi)propil]3ster (Compuesto 1) a partir de metanol-agua que tiene una relaci3n en peso de metanol:agua de entre 97:3 y 99:1.
- 15 4. Un m3todo para preparar la Forma II de 3cido fosf3nico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi] metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil]3ster de acuerdo con la reivindicaci3n 1, que comprende la etapa de combinar (S)-N¹- [(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (Compuesto 2), P-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-mono[3-(hexadeciloxi)propil] 3ster, sal de sodio (Compuesto 4) con terc-but3xido de magnesio, y un disolvente org3nico adecuado y cristalizaci3n a partir de metanol-agua que tiene una relaci3n en peso de metanol:agua de entre 97:3 y 99:1.
- 20 5. El m3todo de acuerdo con la reivindicaci3n 4, en el que la Forma II es mayor o igual al 91% p/p pura.
6. El m3todo de acuerdo con la reivindicaci3n 4, en el que la Forma m3rfica II se caracteriza por un patr3n de difracci3n de rayos X con siete o m3s picos expresados en grados 2θ (± 0,2) seleccionados de 2;81; 5;63; 11;30; 12;05; 13;22; 13;45; 13;81; 14;32; 14;92; 15;64; 16;25; 16;41; 17;00; 17;67; 17;87; 18;15; 18;35; 18;50; 19;00; 19;57; 19;85; 20;22; 20;96; 21;06; 21;89; 22;76; 23;70; 23;95; 24;32; 24;70; 25;54; 26;12; 26;52; 26;81; 27;07; 27;48; 27;71; 29;11; 29;36 y 29;61.
- 25 7. El m3todo de acuerdo con la reivindicaci3n 4, que comprende adem3s sembrar con 0,5% p/p, 3% p/p, o 7% p/p de semilla del Compuesto 1.
- 30 8. El m3todo de la reivindicaci3n 7, en el que la semilla es la Forma II de la reivindicaci3n 1 o una Forma m3rfica I que tiene un pico de difracci3n de rayos X a 15,6° 2θ.
9. La Forma m3rfica II de la reivindicaci3n 1, caracterizada por un termograma de DSC expuesto en la FIG. 15 o la FIG. 16.
10. El m3todo de acuerdo con la reivindicaci3n 4, en el que la Forma m3rfica II se caracteriza por un termograma de DSC expuesto en la FIG. 15 o la FIG. 16.
- 35 11. Una composici3n que comprende la Forma m3rfica II de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque contiene menos del 1,5% p/p de formas amorfas o una Forma m3rfica H que tiene un pico de difracci3n de rayos X a 12,6° 2θ o una Forma m3rfica I que tiene un pico de difracci3n de rayos X a 15,6° 2θ.
- 40 12. Una composici3n que comprende la Forma m3rfica II de la reivindicaci3n 1, caracterizada porque la composici3n contiene menos del 2% p/p de cualquiera de los siguientes compuestos:





y combinaciones de los mismos.

13. Una composición que comprende la Forma mórfica II de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene menos del 2% p/p de impurezas totales.
- 5 14. Una composición del Compuesto 1 que comprende la Forma II de la reivindicación 1 y la forma mórfica H que tiene un pico de difracción de rayos X a $12,6^\circ 2\theta$ y una Forma mórfica I que tiene un pico de difracción de rayos X a $15,6^\circ 2\theta$.
15. La composición de la reivindicación 14, que comprende más del 90% p/p de la Forma II.
- 10 16. La composición de la reivindicación 14, que comprende menos del 10% p/p de la Forma H que tiene un pico de difracción de rayos X a $12,6^\circ 2\theta$ o la Forma I que tiene un pico de difracción de rayos X a $15,6^\circ 2\theta$.

FIG.1

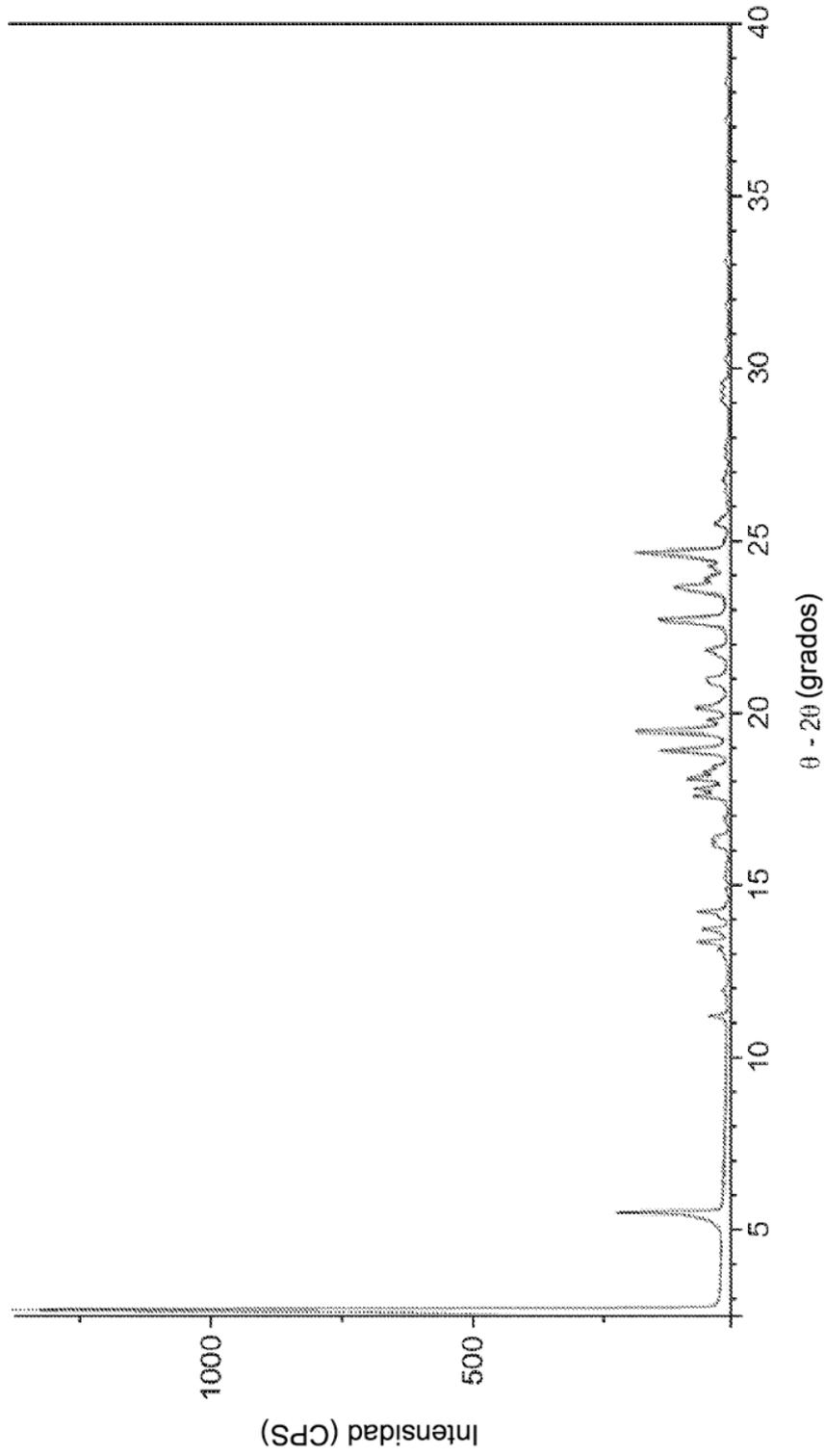
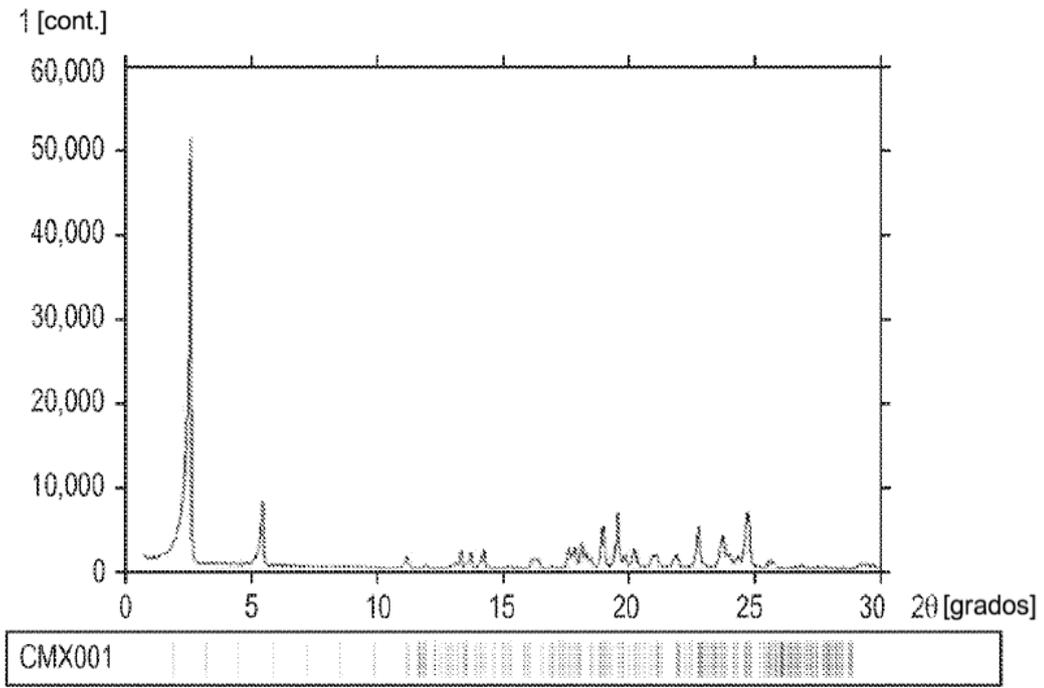
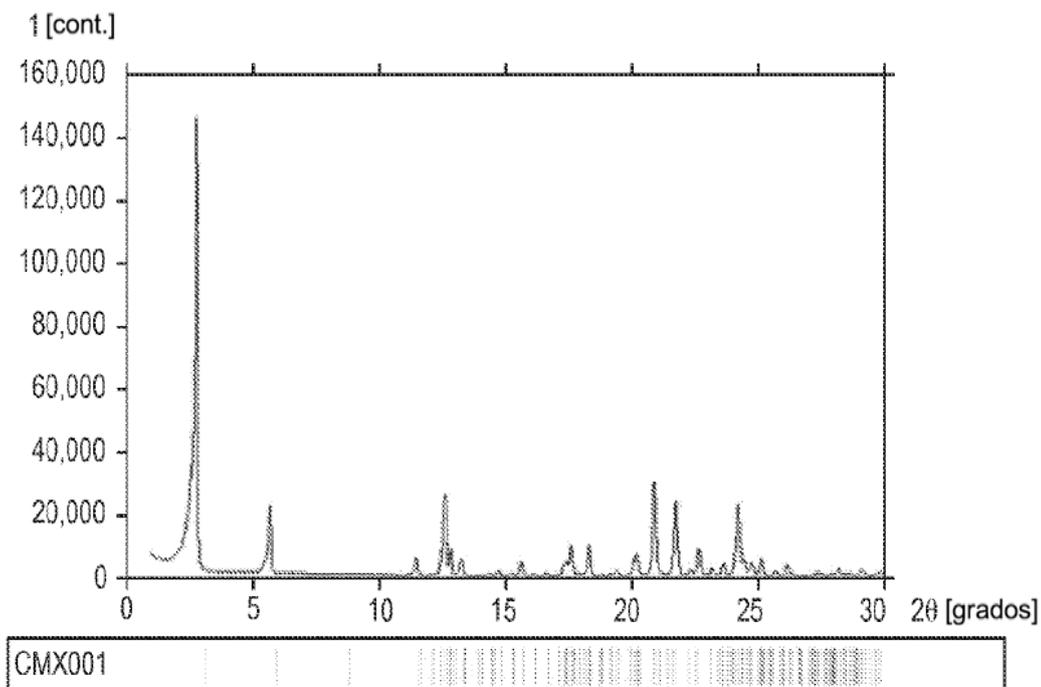


FIG.2



	CMX001
Tipo Bravais	Monoclínico Primitivo
a [Å]	7.537
b [Å]	6.729
c [Å]	62.555
α [grados]	90
β [grados]	90.54
γ [grados]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3,172.4
Contenidos quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P 1 21 1
Grupo(s) espaciales	P2, (4)
Fuente	Entrada manual

FIG.3



CMX001	
Tipo Bravais	Ortorrómico Primitivo
a [Å]	7.409
b [Å]	61.491
c [Å]	7.052
α [grados]	90
β [grados]	90
γ [grados]	90
Volumen [Å ³ /celda]	3,212.8
Contenidos quirales?	Quiral
Símbolo de extinción	P 21 21 -
Grupo(s) espaciales	P2,2,2 (18)
Fuente	Entrada manual

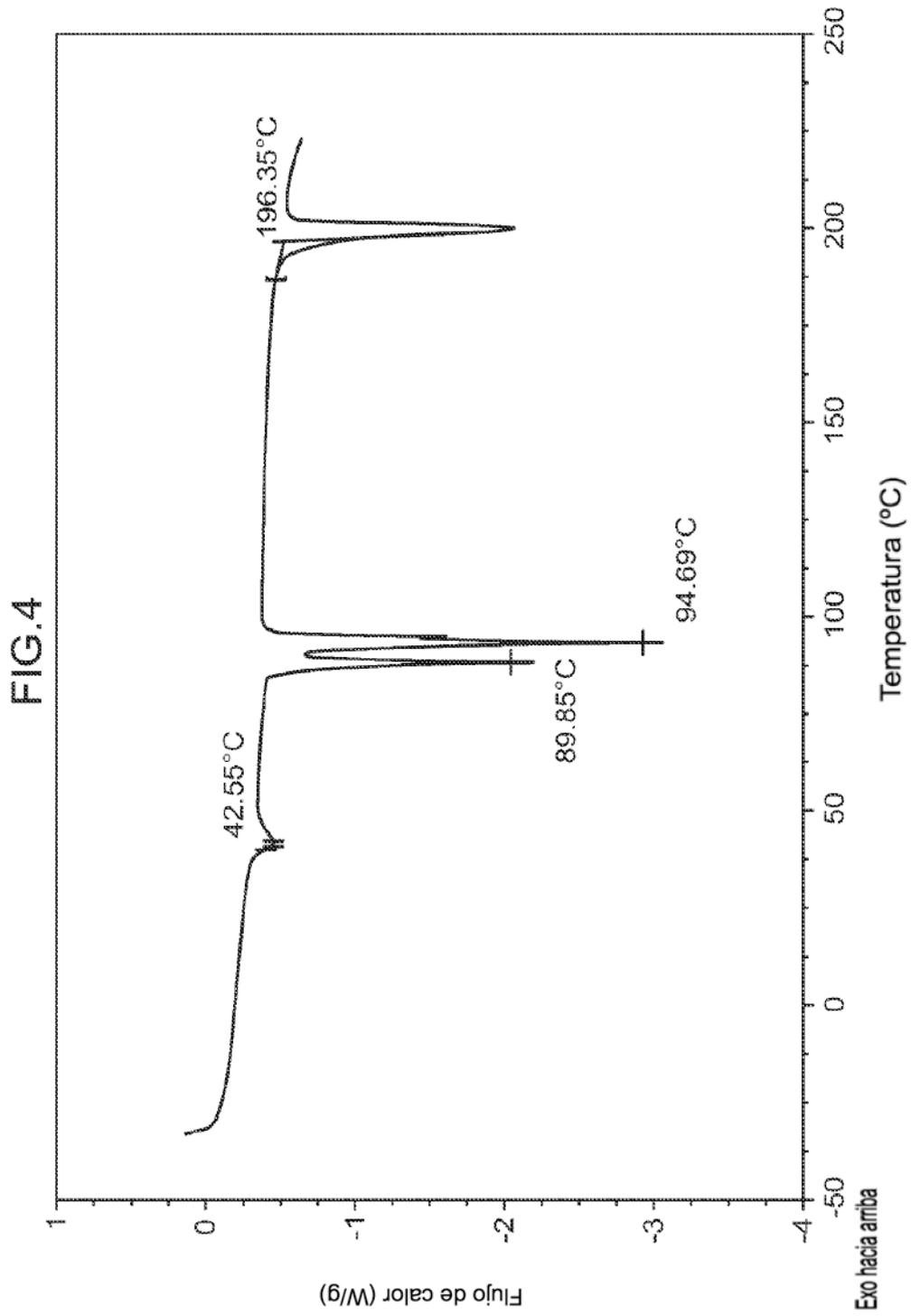
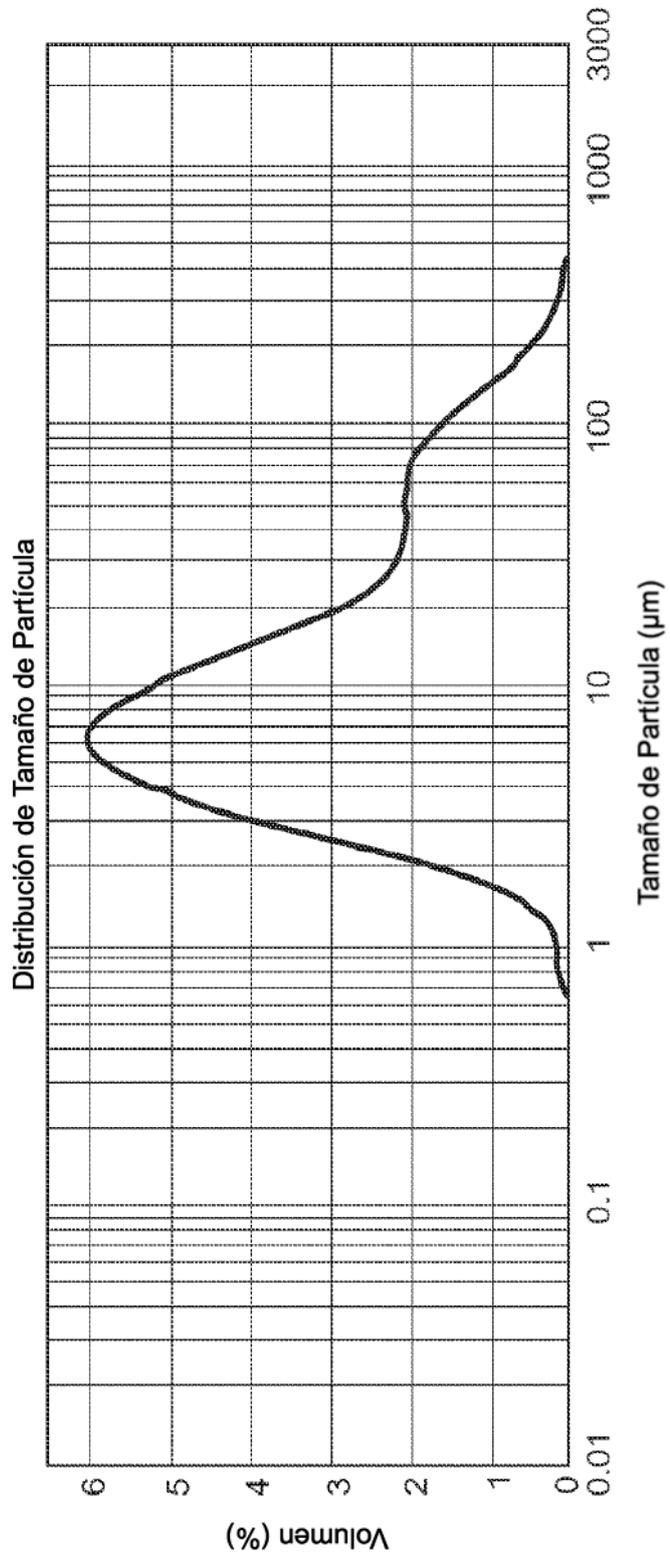


FIG.5



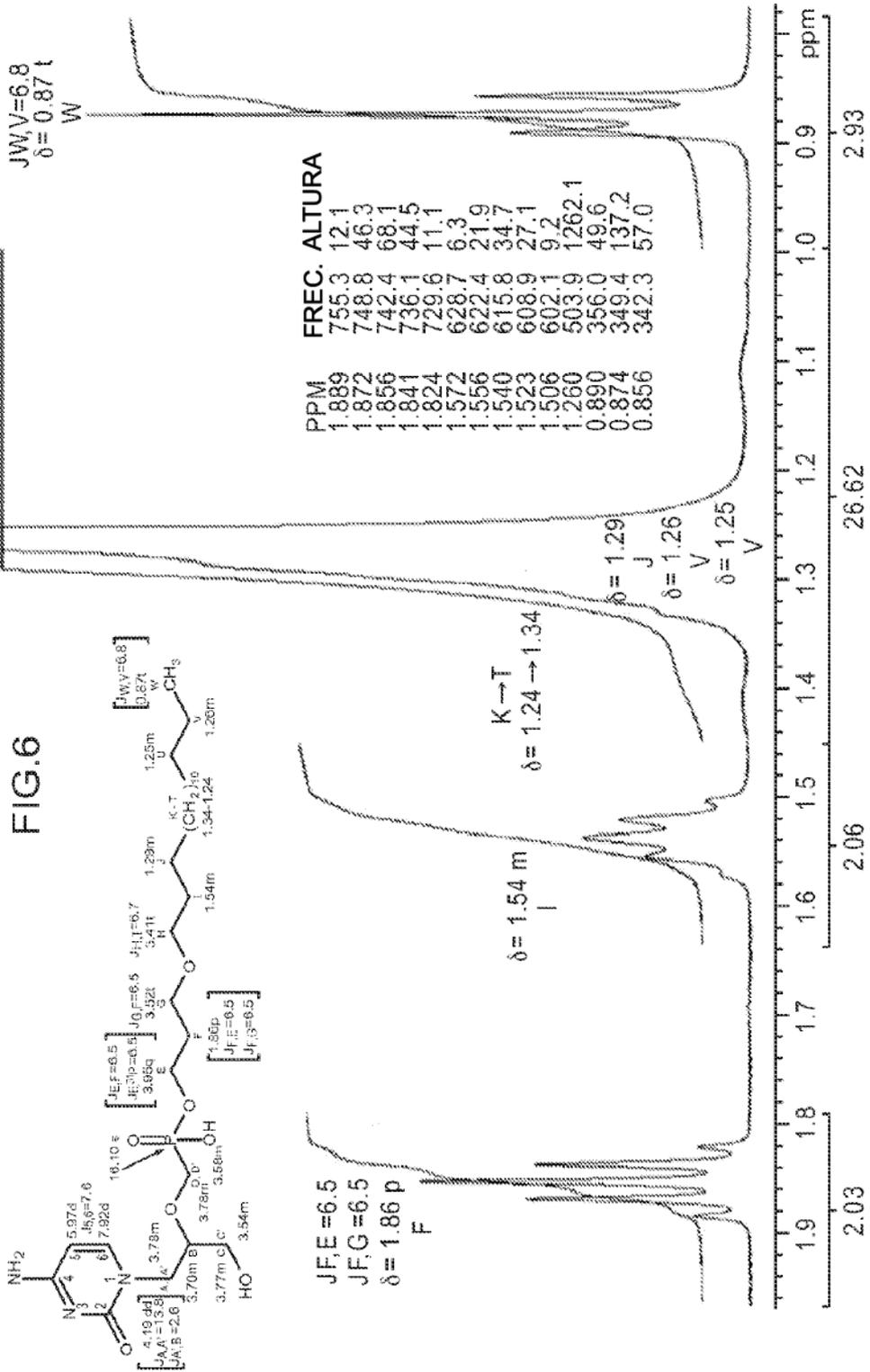


FIG.7

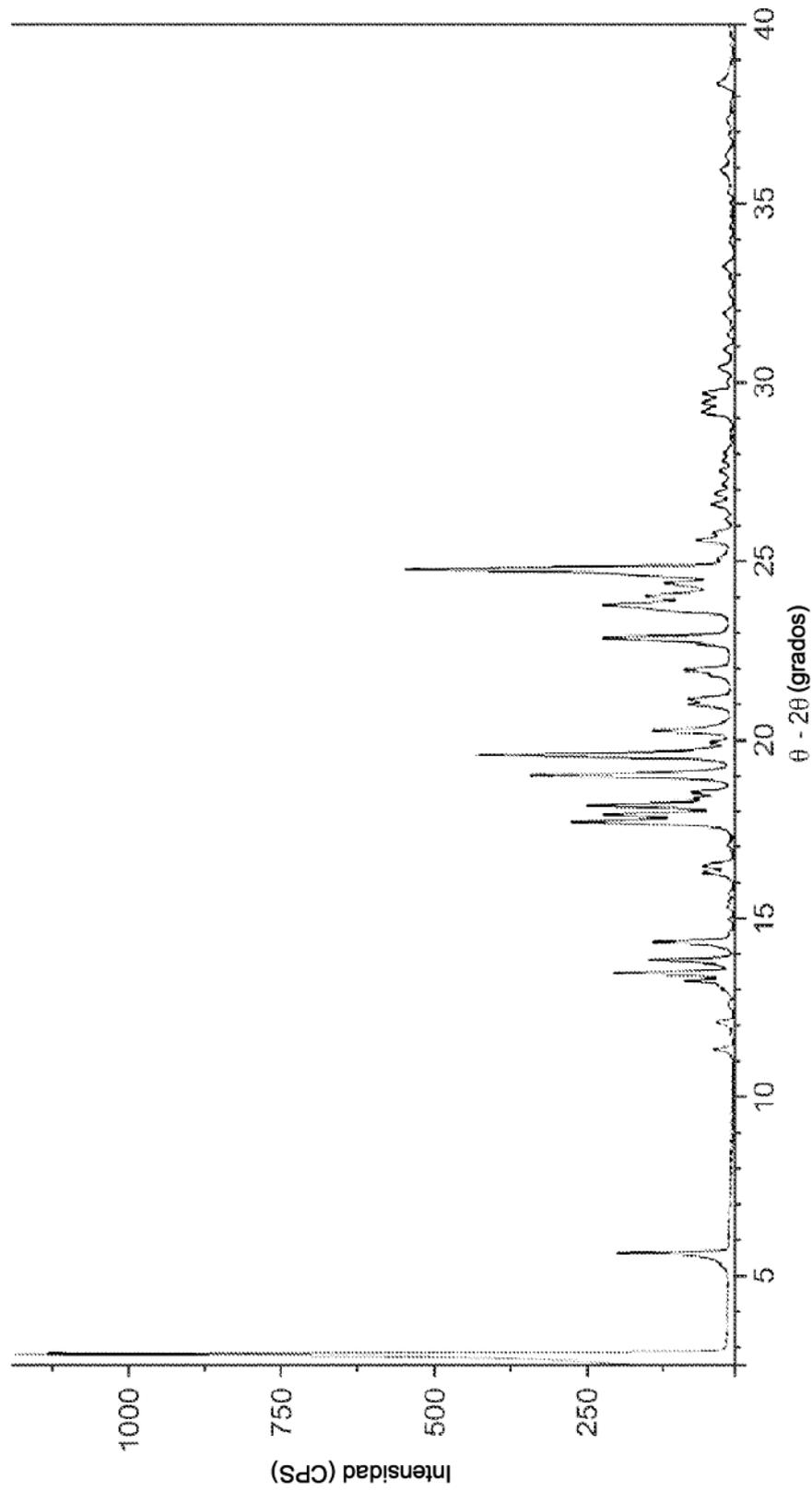
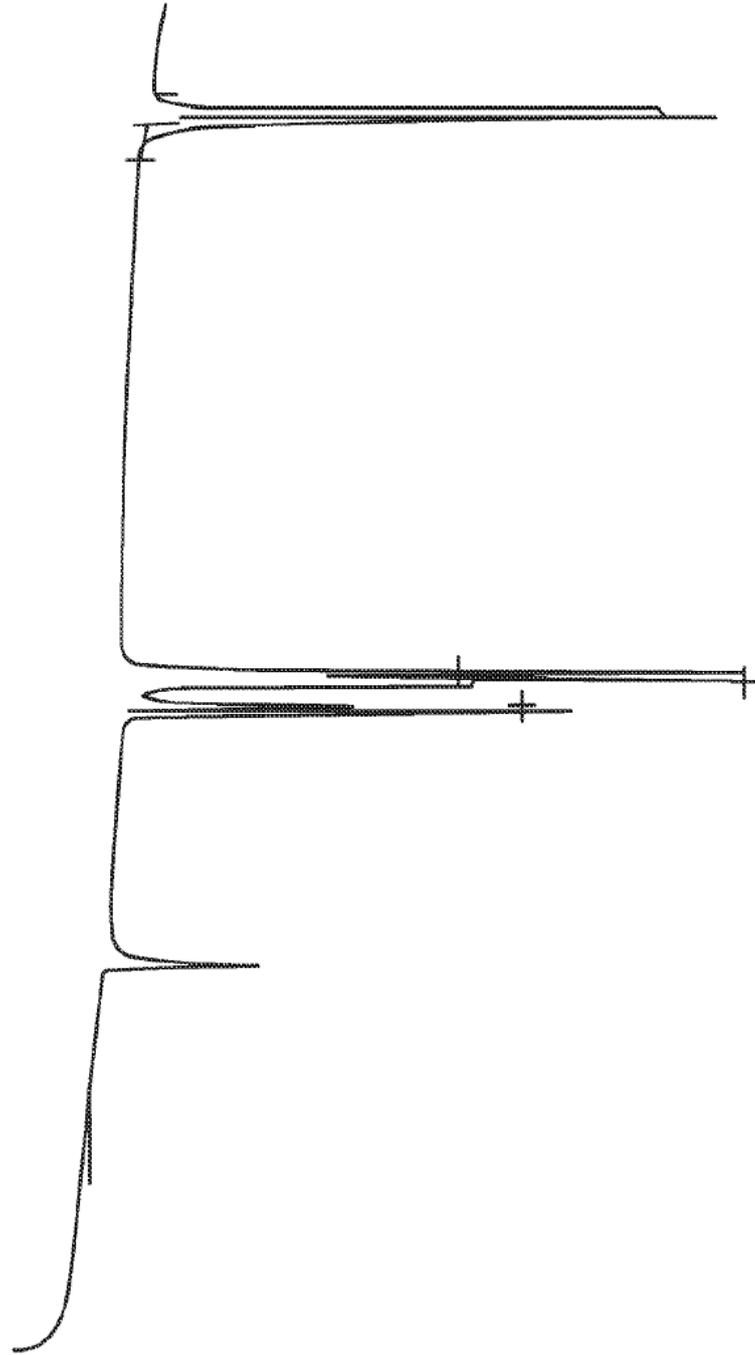


FIG.8



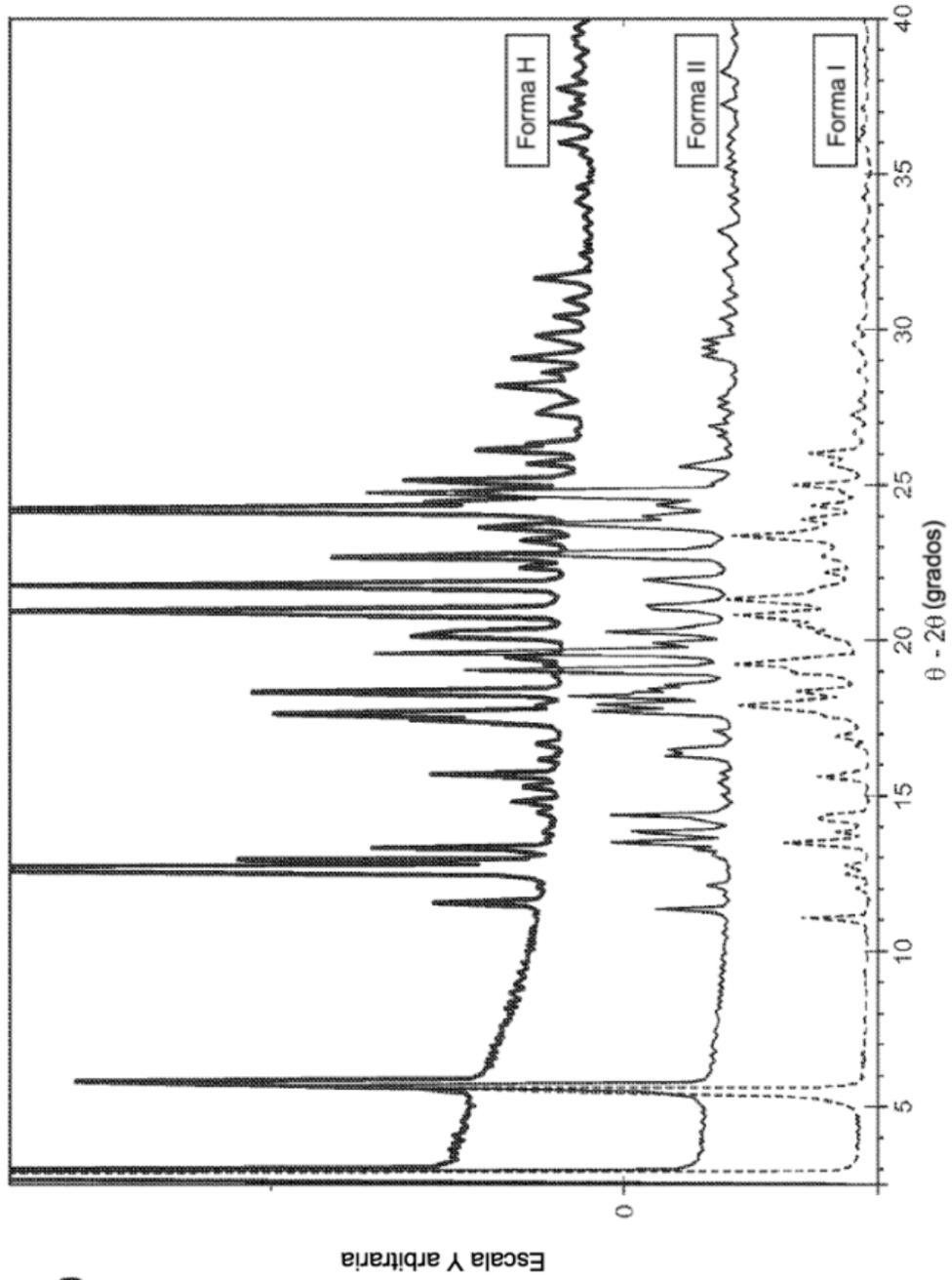
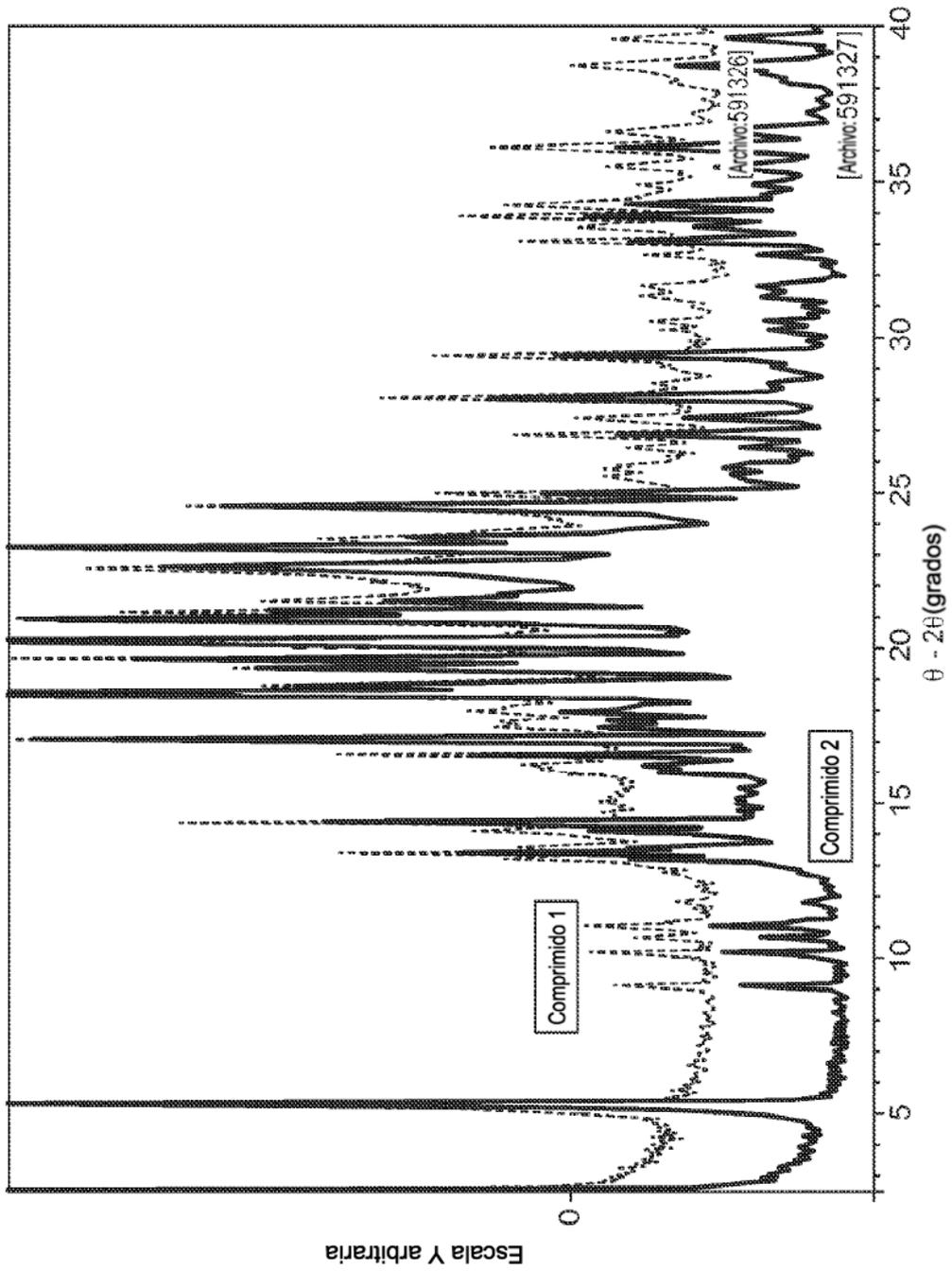


FIG.9



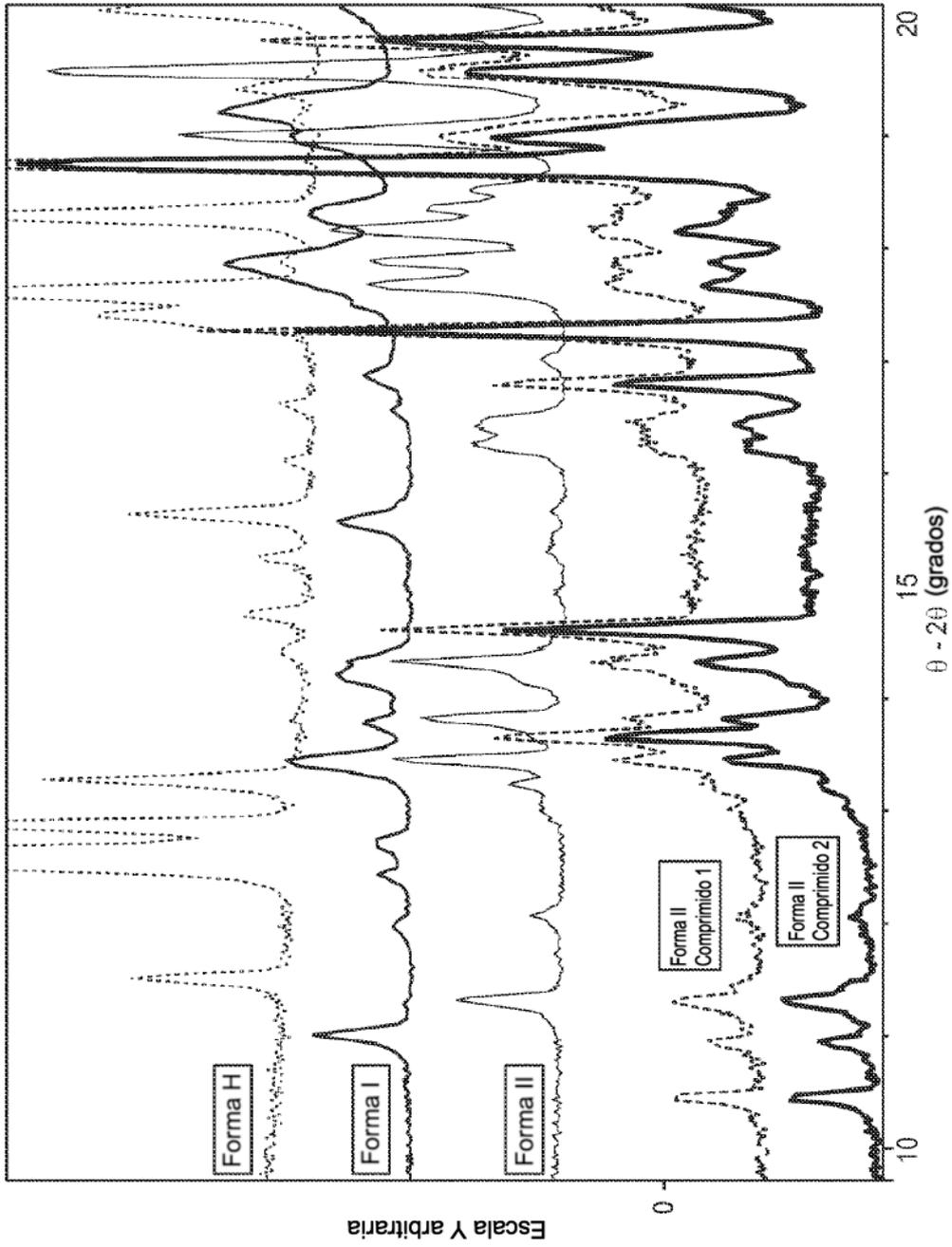


FIG.11

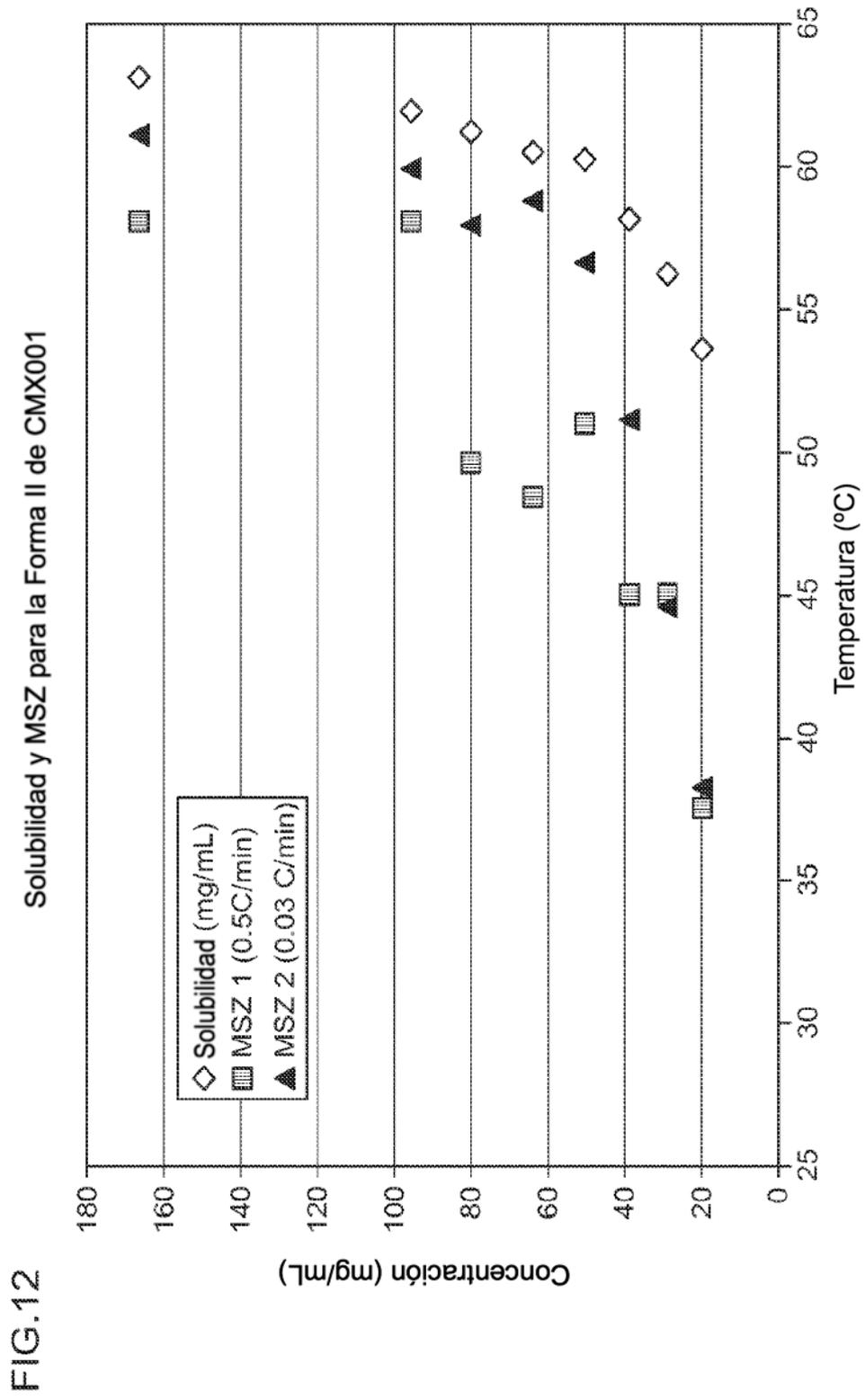


FIG.13

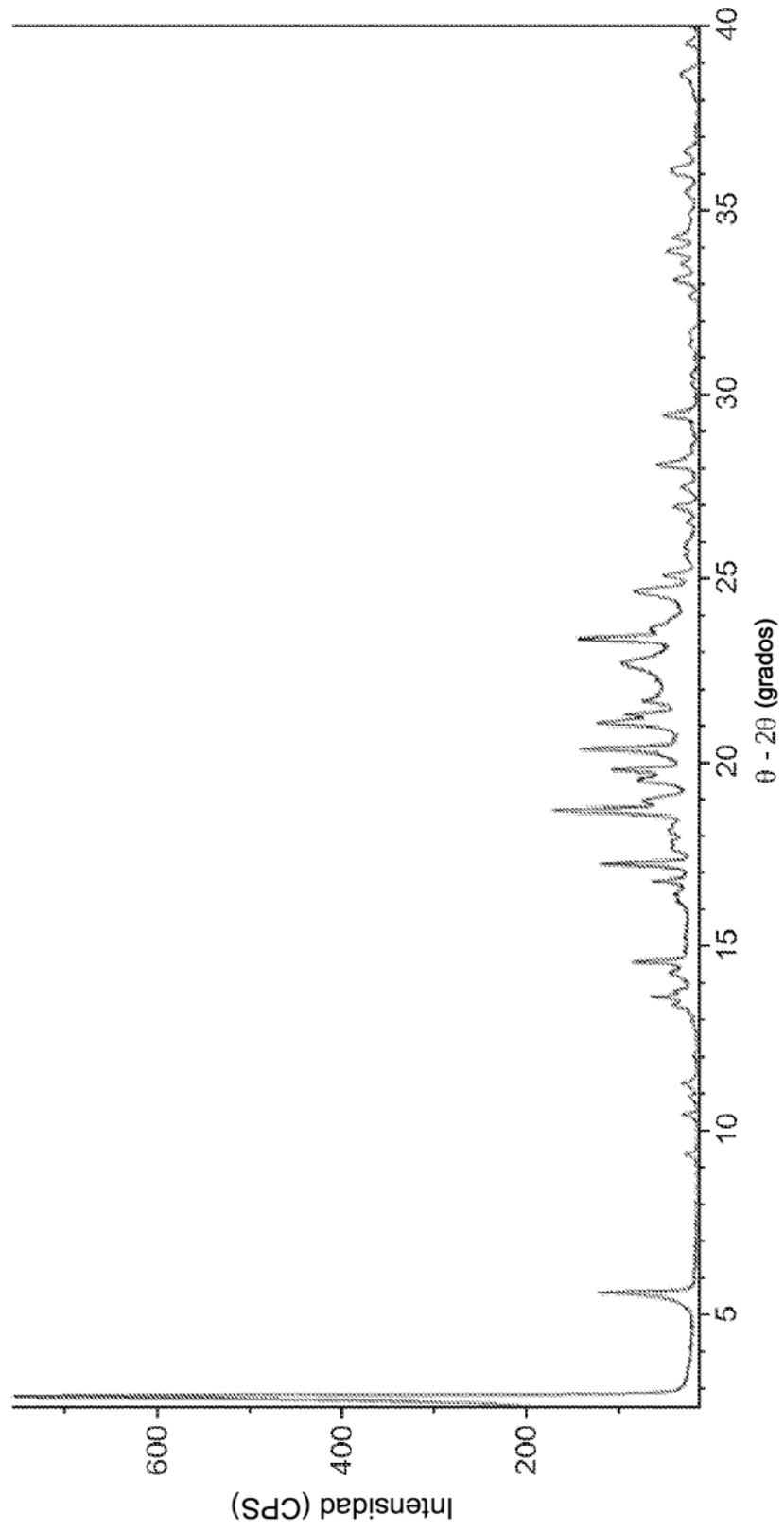
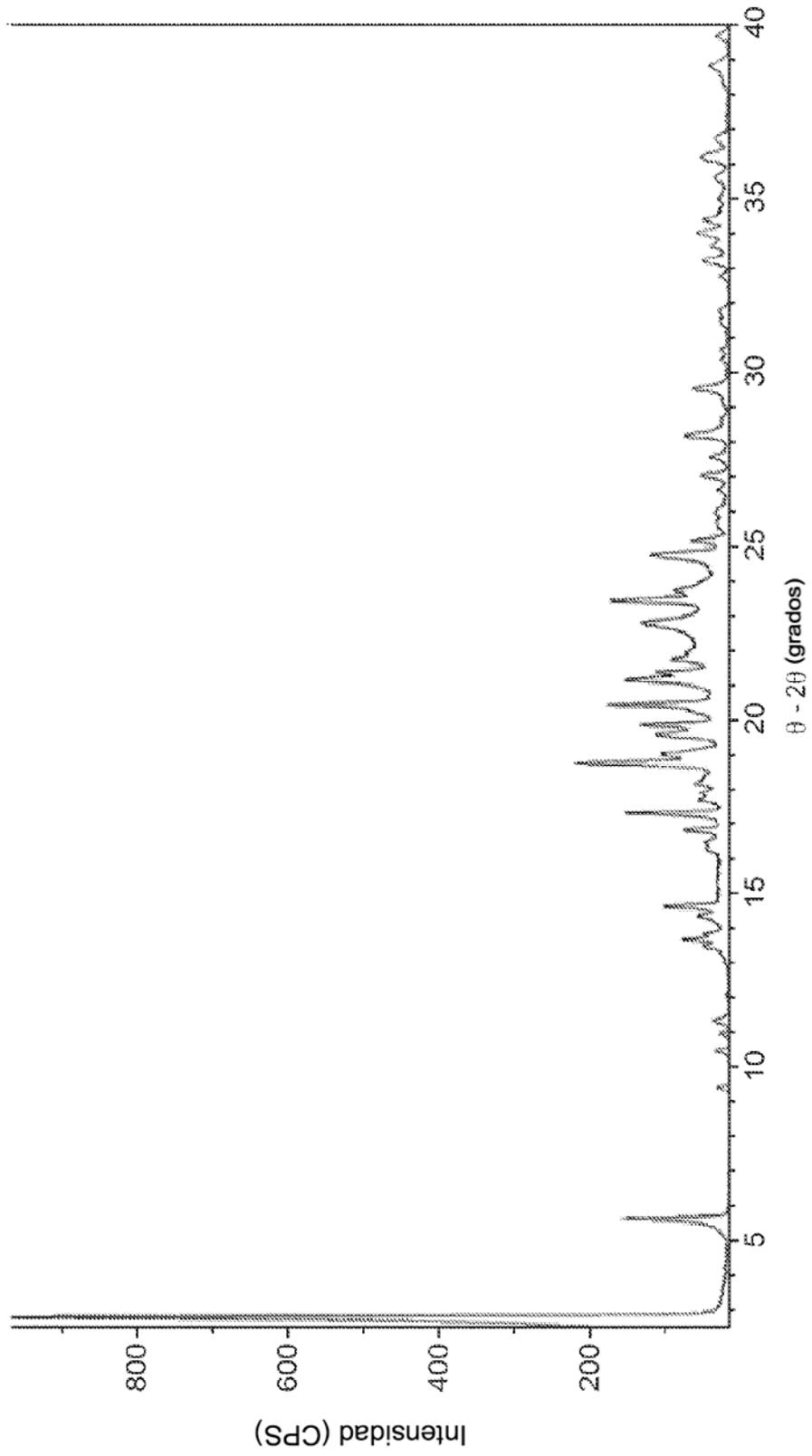


FIG.14



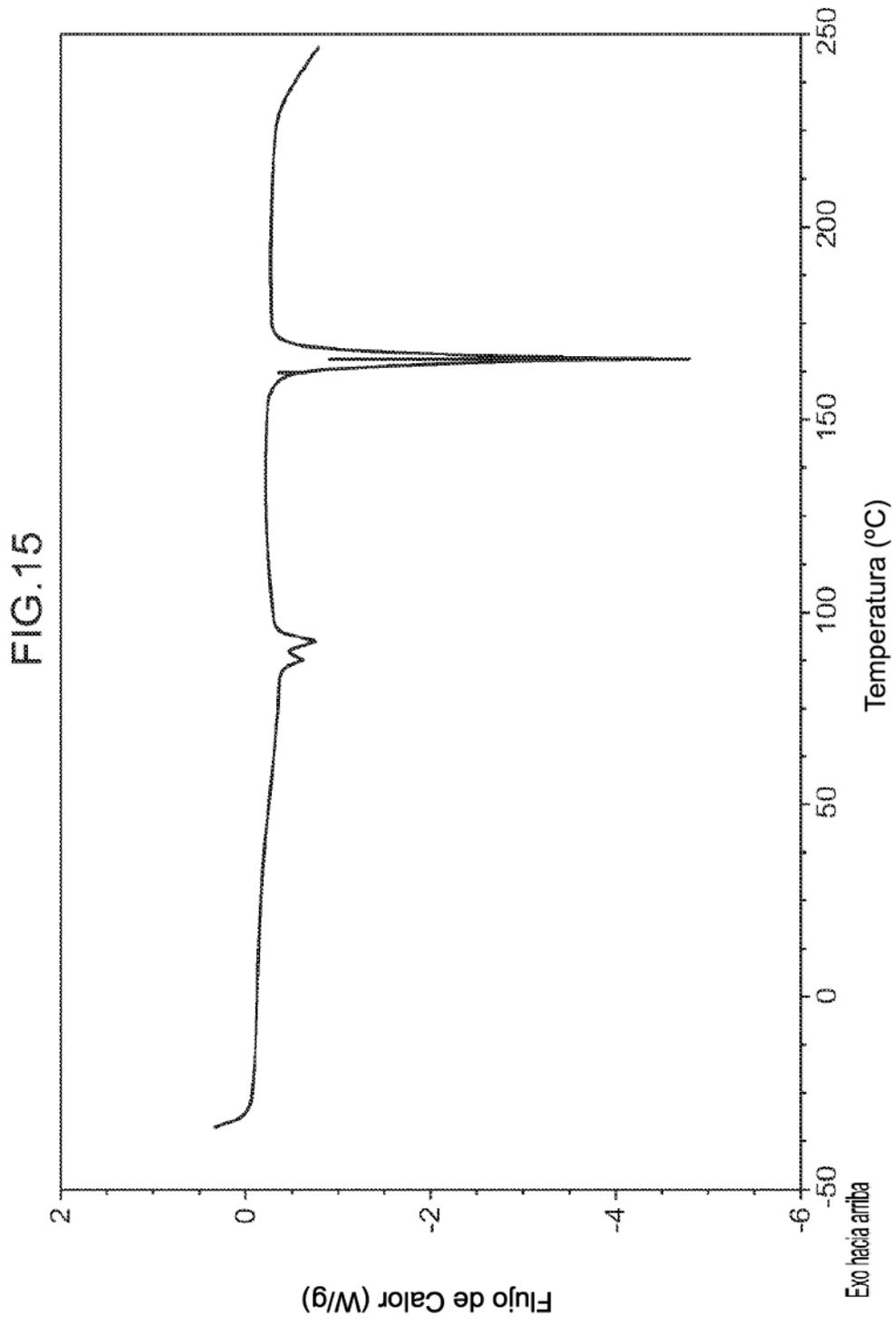


FIG.16

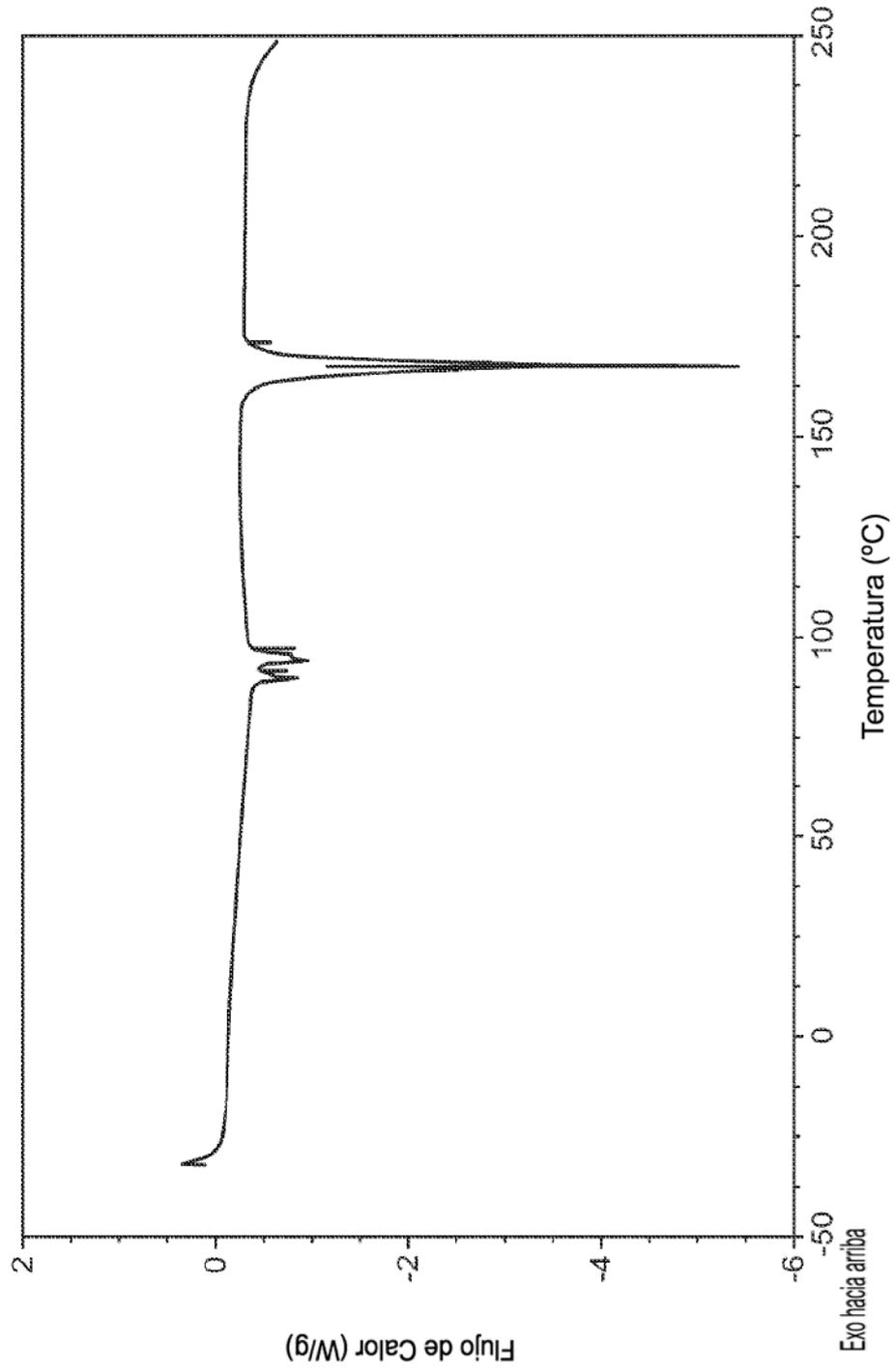
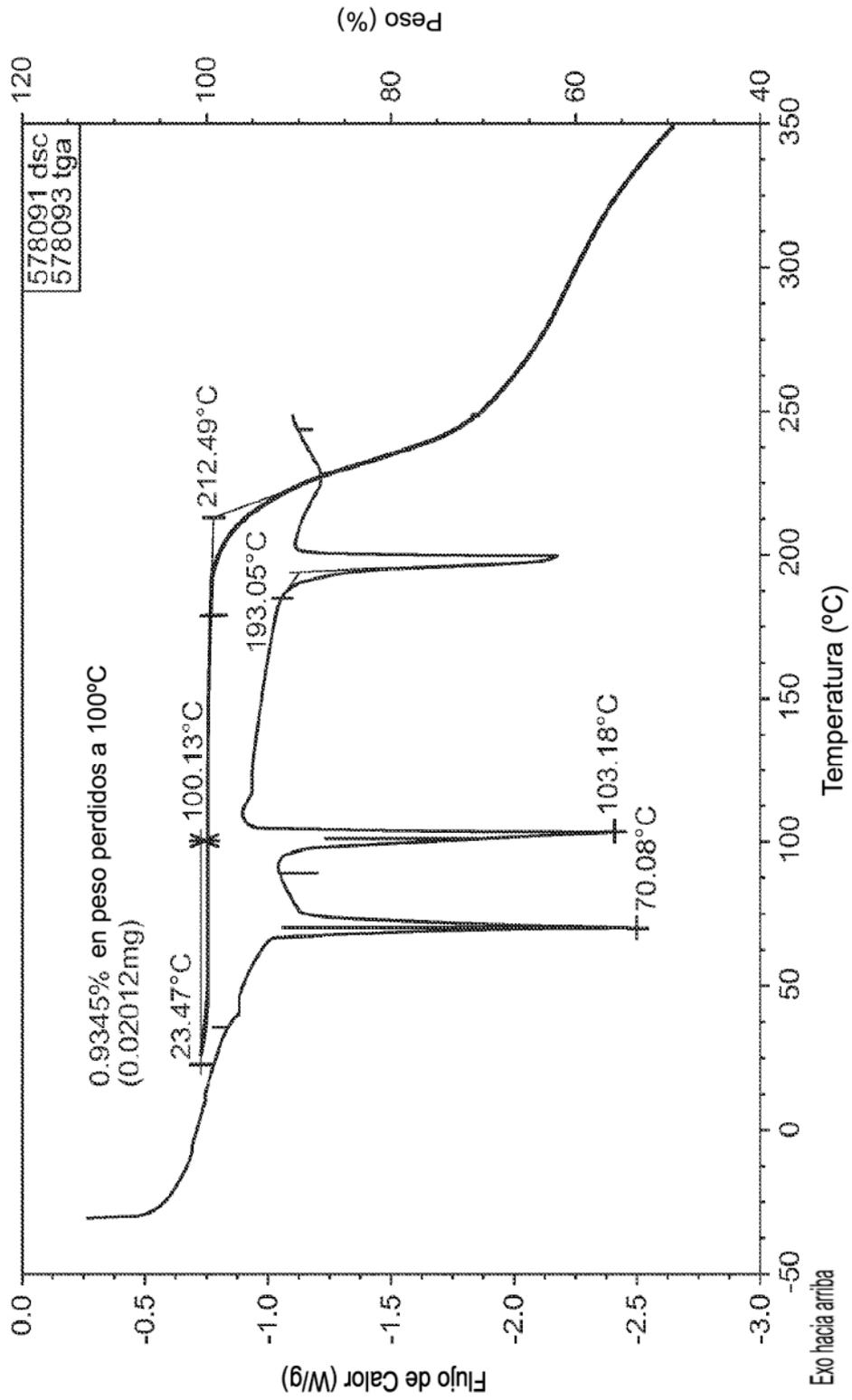


FIG.17



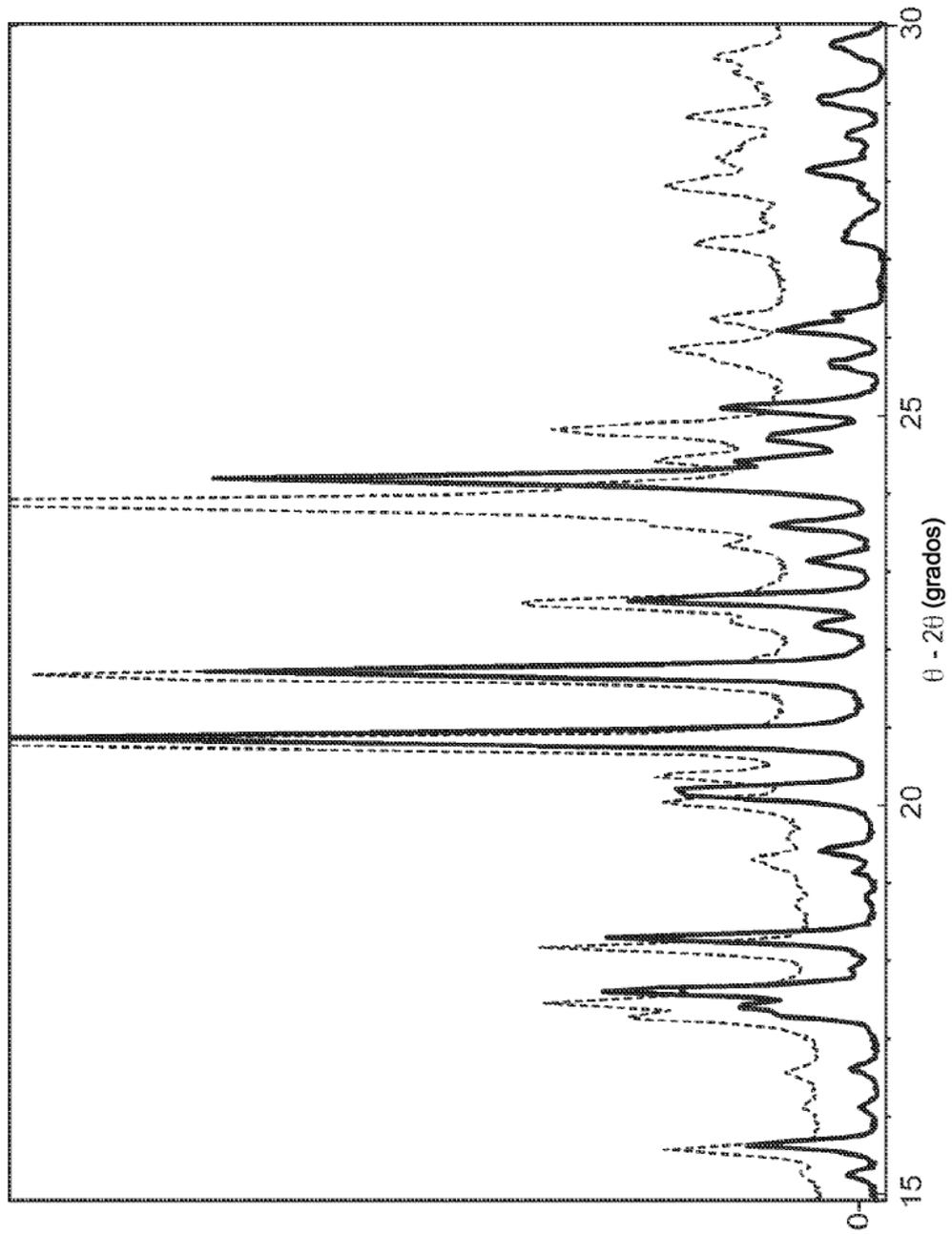
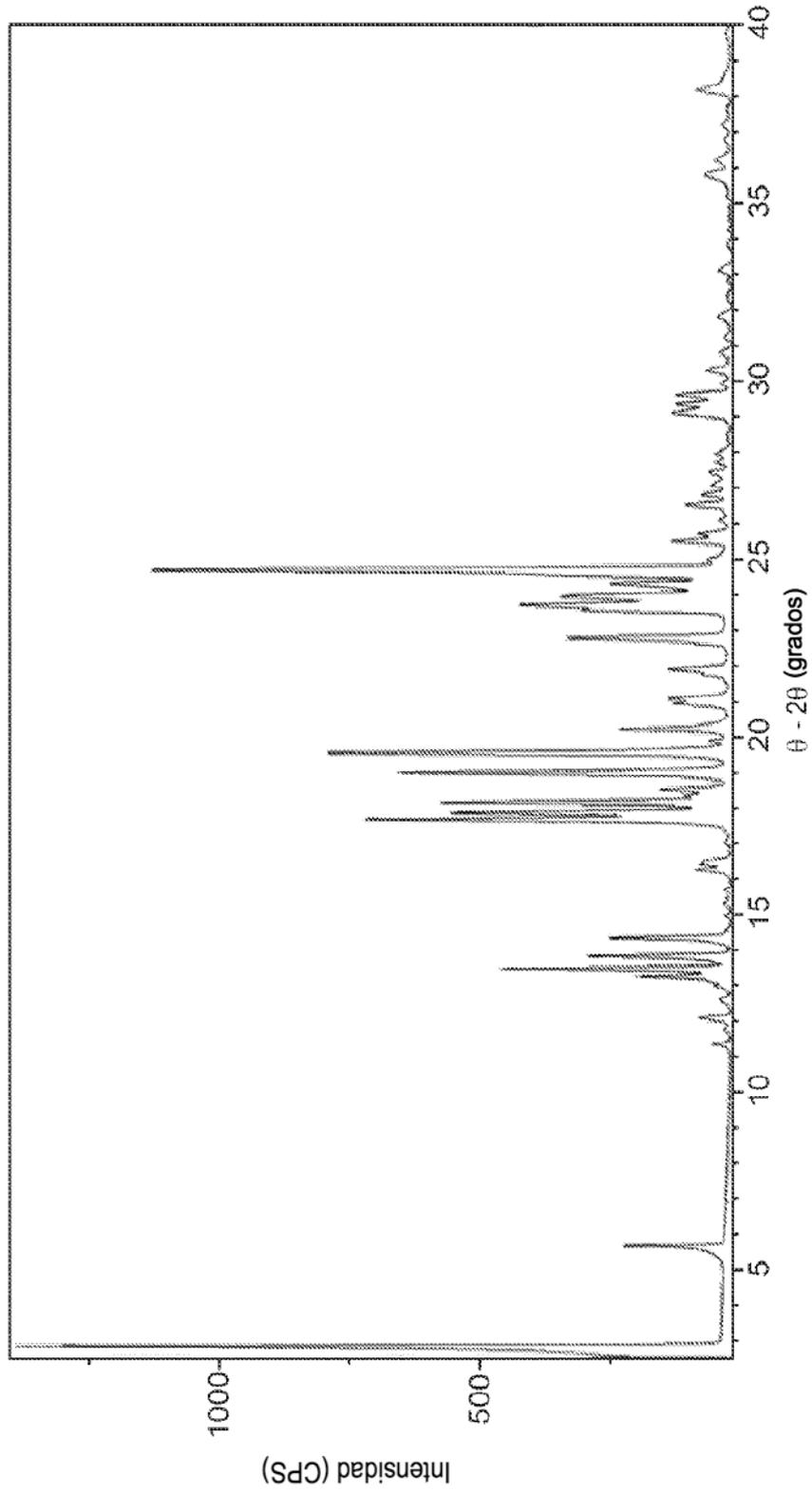


FIG.18

FIG.20



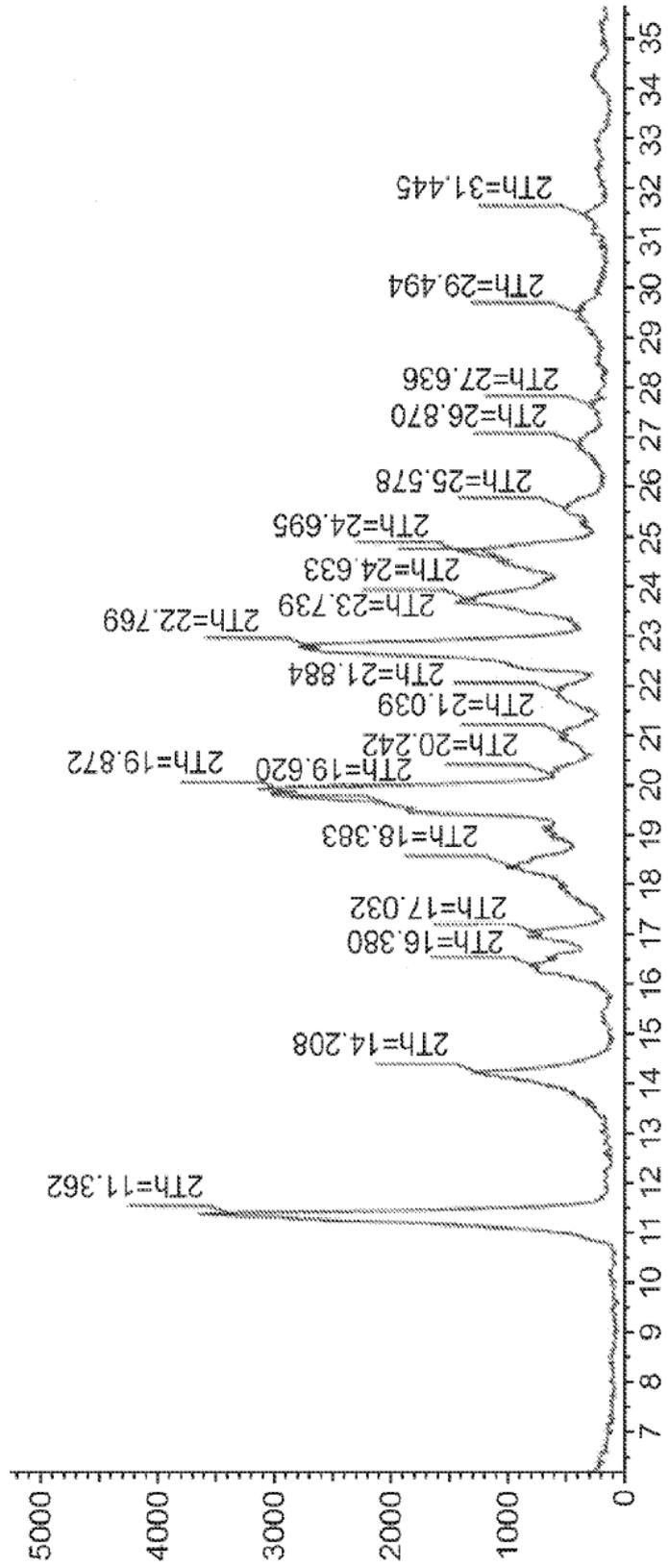


FIG.21

FIG.22

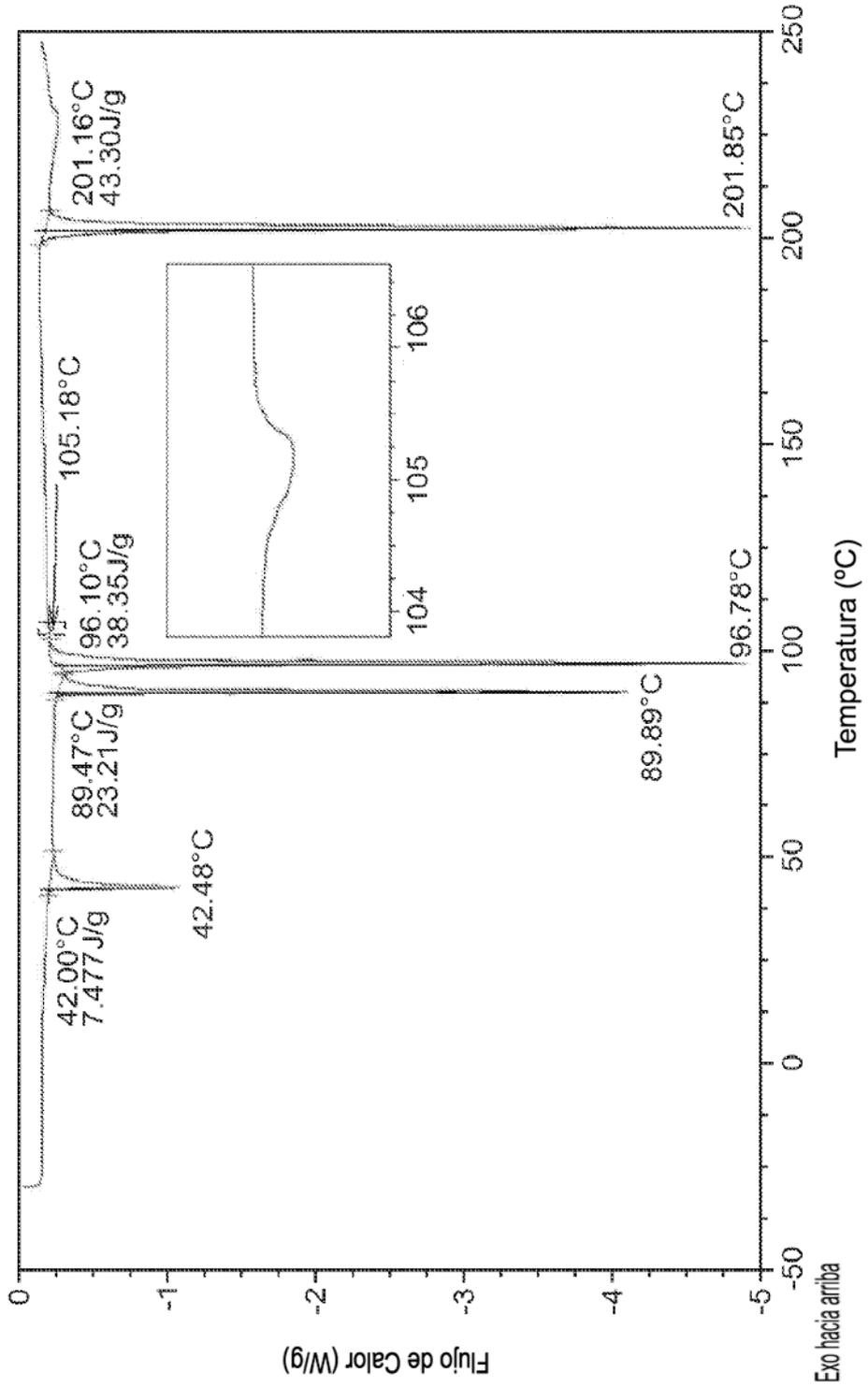


FIG.23

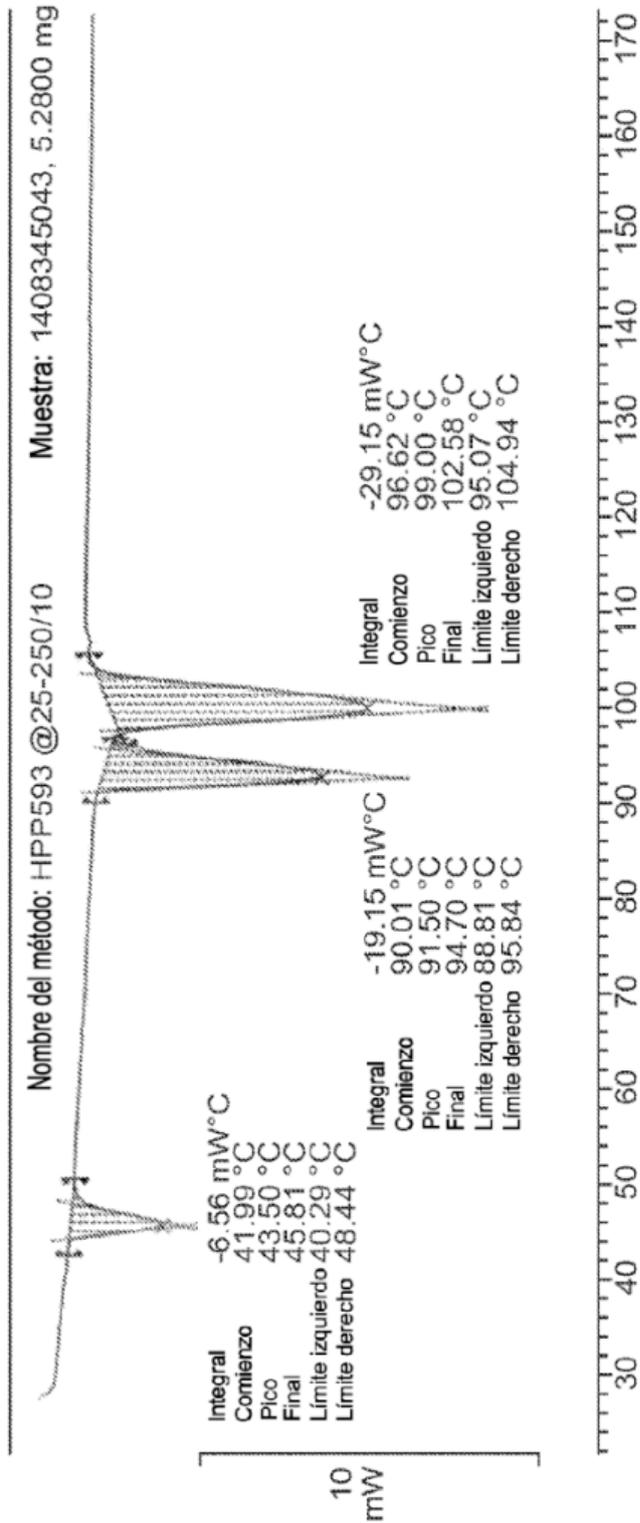
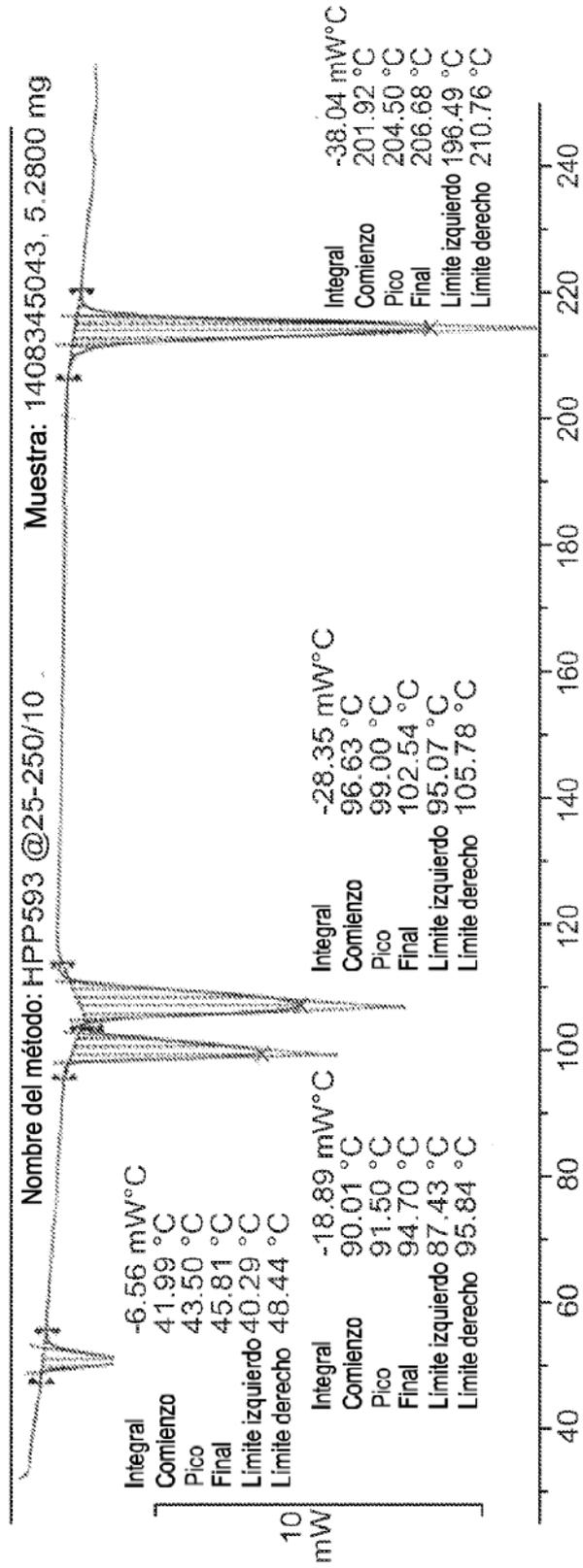
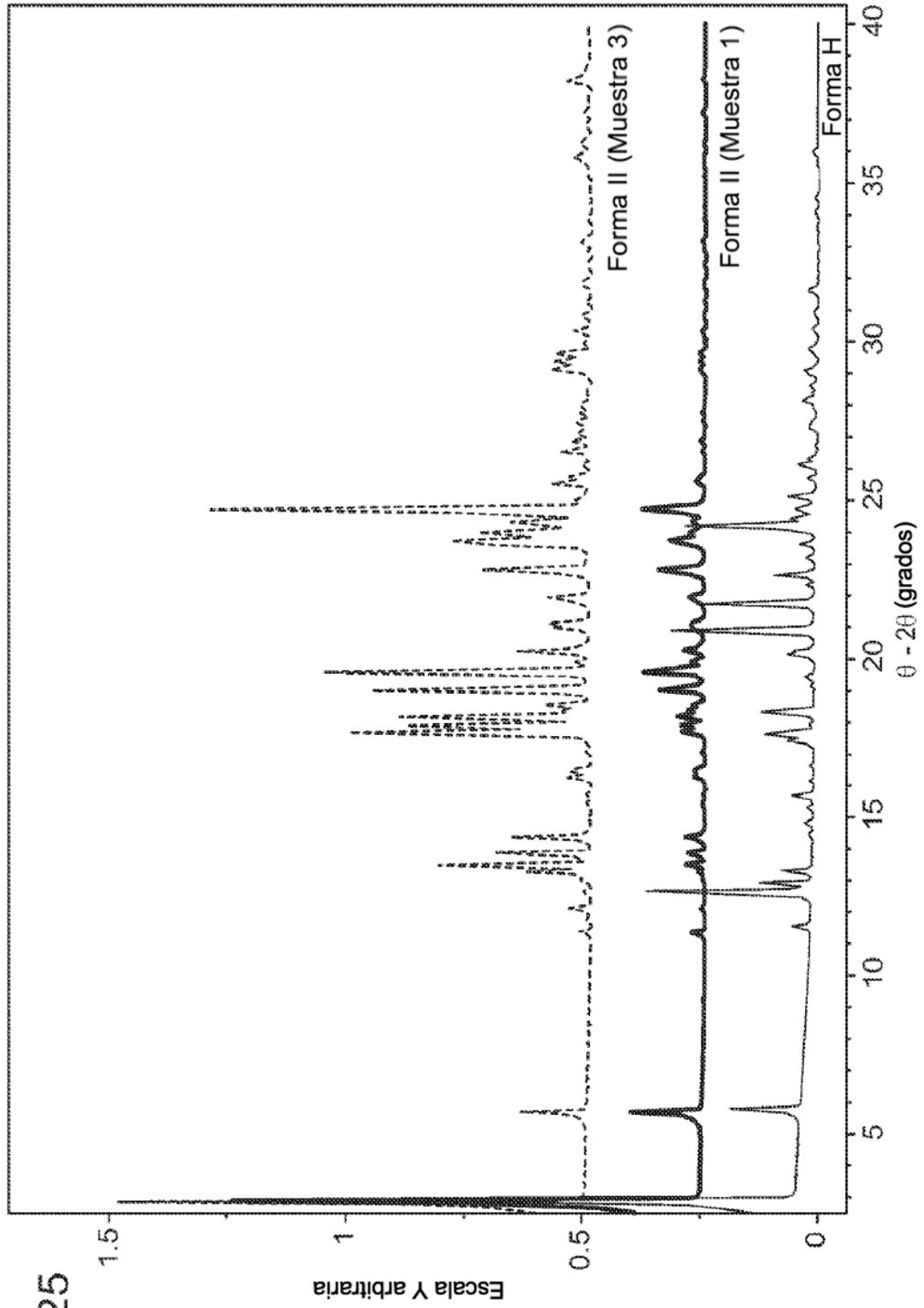


FIG.24





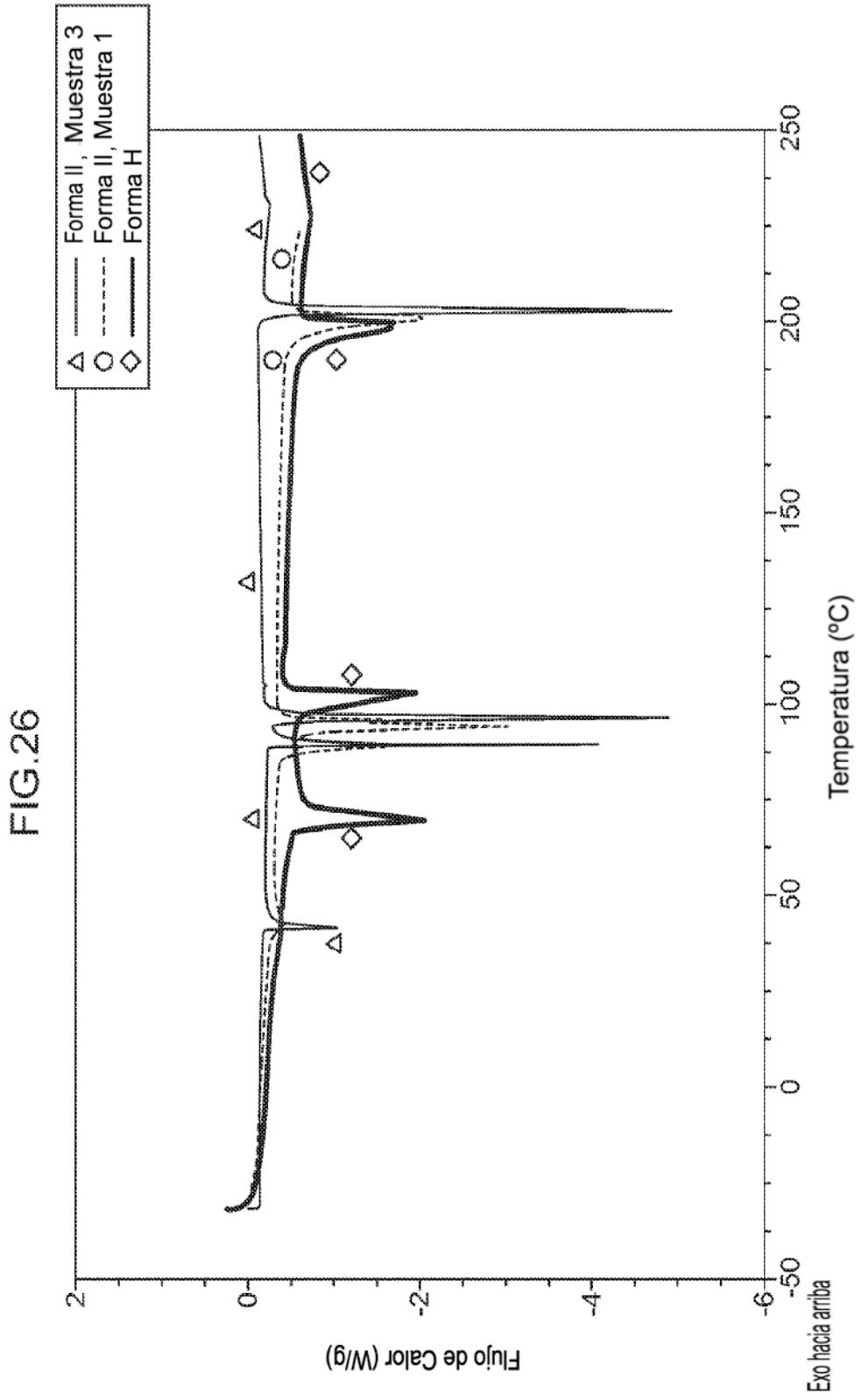
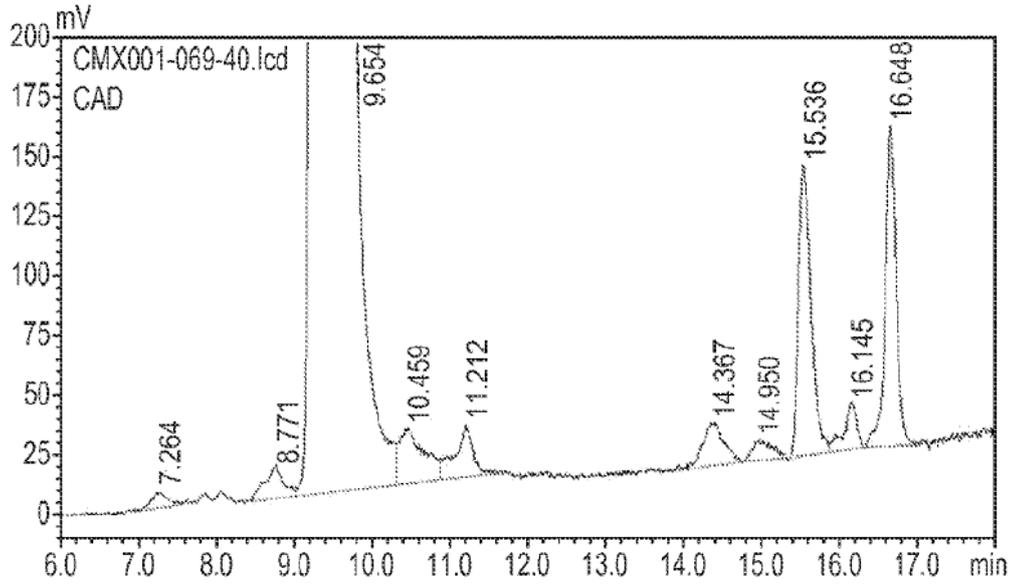
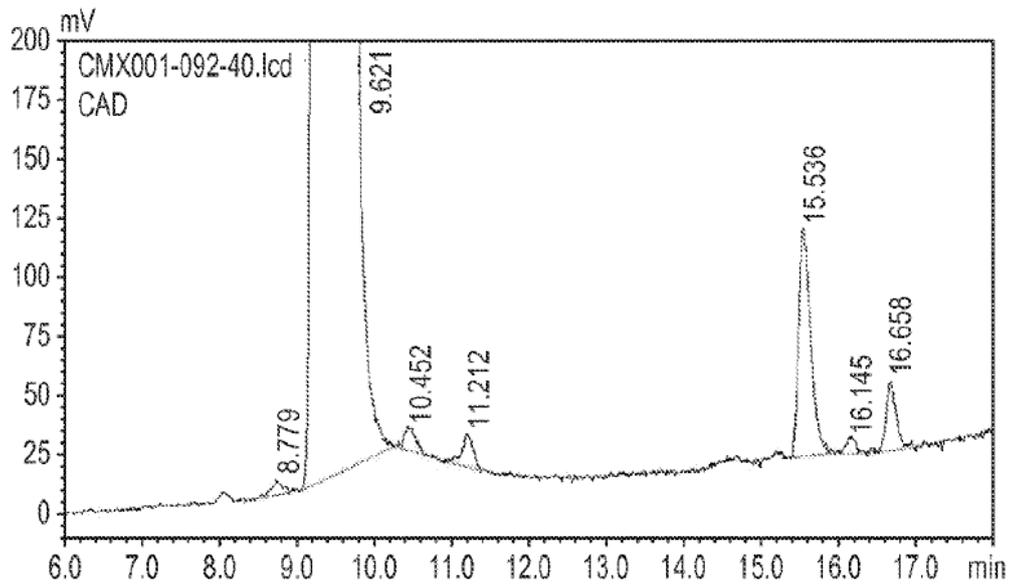


FIG.27



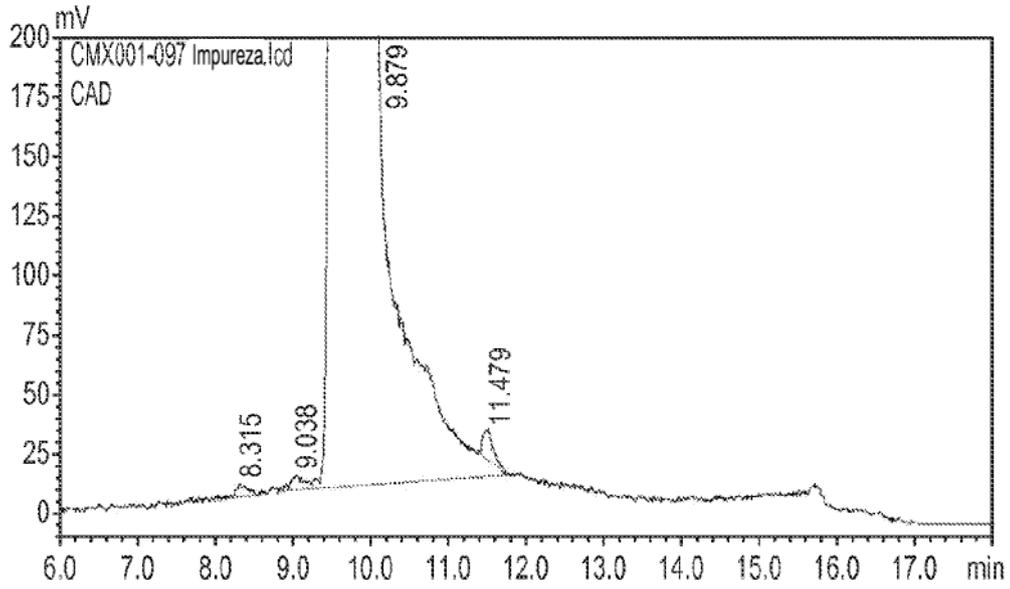
Pico#	Tiempo de Ret.	RRT	Calculado %	Reportado %
1	7.264	0.75	-0.017	0
2	8.771	0.91	0.041	0.04
3	9.654	1		
4	10.459	1.08	0.168	0.17
5	11.212	1.16	0.097	0.10
6	14.367	1.49	0.094	0.09
7	14.95	1.55	0.007	0.01
8	15.536	1.61	0.544	0.54
9	16.145	1.67	0.038	0.04
10	16.648	1.72	0.514	0.51
Impurezas				1.5
Pureza				98.5

FIG.28



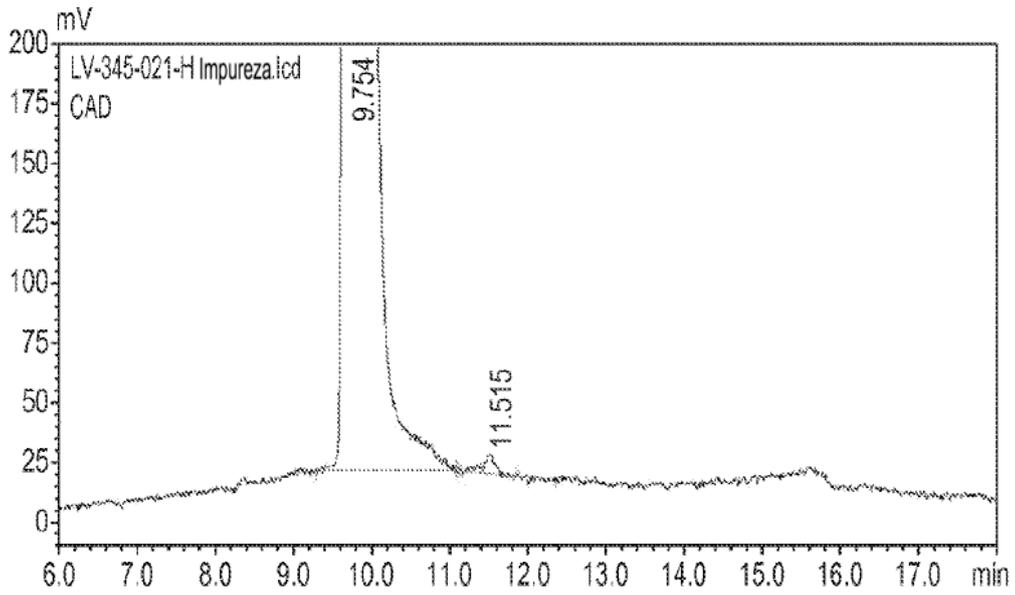
CMX001-092				
Pico#	Tiempo de Ret.	RRT	Calculado %	Reportado %
1	8.779	0.91248311	-0.031	0
2	9.621	1		
3	10.452	1.086373558	-0.06	0
4	11.212	1.165367425	0.000	0
5	15.536	1.614800956	0.399	0.40
6	16.145	1.678099999	-0.034	0
7	16.658	1.73142085	0.060	0.06
Impurezas				0.5
Pureza				99.5

FIG.29



CMX001-097				
Pico#	RT	RRT	Calculado %	Impureza reportada en %
1	8.315	0.84	-0.10	0
2	9.038	0.91	-0.09	0
3	9.879	1		
4	11.479	1.16	-0.07	0
Impurezas				0.0
Pureza				100.0

FIG.30



LV-345-21-H				
Pico#	Tiempo de Ret.	RRT	Calculado %	Impureza reportada en %
1	9.754			
2	11.515	1.18	0.0492	0.0
Impurezas				0.0
Pureza				100.0