

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 875**

51 Int. Cl.:

C07C 311/51 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2009 PCT/EP2009/061185**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10028968**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2009 E 09782376 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2334638**

54 Título: **Polimorfos de acilsulfonamidas**

30 Prioridad:

09.09.2008 US 95364 P

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

01.04.2019

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DAVIDSON, JAMES PRENTICE;
MARTIN, MICHAEL;
PANG, FEI y
WONG, MARGARET**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

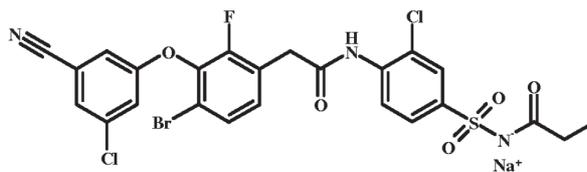
ES 2 706 875 T3

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

Polimorfos de acilsulfonamidas

- 5 La invención se refiere a una forma cristalina polimórfica novedosa de sal sódica de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, con una mejora en la estabilidad y propiedades físicas que facilitan la fabricación, manejo y formulación para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH, sida o CRS, en monoterapia o en politerapia.
- 10 El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, en particular de los linfocitos T CD4+, con susceptibilidad asociada a infecciones oportunistas. La infección por VIH también se asocia con un complejo relacionado con el sida (CRS) precursor, un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y adelgazamiento.
- 15 En común con otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores de proteínas conocidos como gag y gag-pol que se procesan por la proteasa vírica para dar la proteasa, retrotranscriptasa (RT), endonucleasa/integrasa y proteínas estructurales maduras del centro vírico. La interrupción de este procesamiento evita la producción de virus normalmente infecciosos. Se han realizado esfuerzos considerables para el control del VIH por la inhibición de enzimas codificadas víricamente.
- 20 La quimioterapia actualmente disponible se dirige a dos enzimas víricas fundamentales: la proteasa del VIH y la retrotranscriptasa del VIH. (J. S. G. Montaner *et al.* *Antiretroviral therapy: 'the state of the art', Biomed & Pharmacother.* **1999** 53:63-72; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, *Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type, Biomed. & Pharmacother.* **1999** 53:73-86; E. De Clercq, *New Developments in Anti-HIV Chemotherap. Curr. Med. Chem.* **2001** 8:1543-1572). Se han identificado dos clases generales de inhibidores IRT: inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) e inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa.
- 25 Típicamente, los INRT son análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que se deben fosforilar antes de interactuar con la RT vírica. Los correspondientes trifosfatos funcionan como inhibidores competitivos o sustratos alternativos para la RT vírica. Después de la incorporación en los ácidos nucleicos, los análogos nucleosídicos terminan el proceso de alargamiento de la cadena. La retrotranscriptasa del VIH tiene capacidades para modificar el ADN que permiten que las cepas resistentes superen el bloqueo escindiendo el análogo nucleosídico y continuando con el alargamiento. Actualmente, los INRT usados clínicamente incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y tenofovir (PMPA).
- 30 Los INNRT se descubrieron por primera vez en 1989. Los INNRT son inhibidores alostéricos que se unen reversiblemente a un sitio de unión distinto de sustrato en la retrotranscriptasa del VIH alterando de este modo la conformación del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R. W. Buckheit, Jr., *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs* **2001**10(8)1423-1442; E. De Clercq *The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection, Antiviral Res.* **1998** 38:153-179; E. De Clercq *New Developments in Anti-HIV Chemotherapy, Current medicinal Chem.* **2001** 8(13):1543-1572; G. Moyle, *The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs* **2001** 61 (1):19-26). Aunque se han identificado más de treinta clases estructurales de INNRT en el laboratorio, solo se han aprobado tres compuestos para el tratamiento del VIH: efavirenz, nevirapina y delavirdina.
- 35 Inicialmente vista como una clase prometedora de compuestos, los estudios *in vitro* e *in vivo* revelaron rápidamente que los INNRT presentaban una barrera baja para la aparición de cepas de VIH resistentes a fármacos y toxicidad específica de clase. Con frecuencia, se desarrolla resistencia a fármacos solo con una única mutación puntual en la RT. Aunque la politerapia con INRT, IP e INNRT, en muchos casos, ha reducido drásticamente las cargas víricas y ralentizado la progresión de la enfermedad, aún quedan problemas terapéuticos significativos. (R. M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.* **2003** 9(3):186-193) Las combinaciones no son eficaces en todos los pacientes, a menudo se producen reacciones adversas potencialmente graves y el virus VIH de rápida reproducción ha demostrado ser hábil creando variantes mutantes resistentes a fármacos de la proteasa y retrotranscriptasa naturales. Sigue existiendo la necesidad de obtener fármacos más seguros con actividad frente a cepas resistentes que se producen comúnmente y naturales del VIH.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60 Se divulgó la sal sódica de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, el compuesto de fórmula **Ib**



Ib

así como su procedimiento de preparación y su actividad como inhibidor de la retrotranscriptasa del VIH en la patente de EE. UU. n.º 7.166.738.

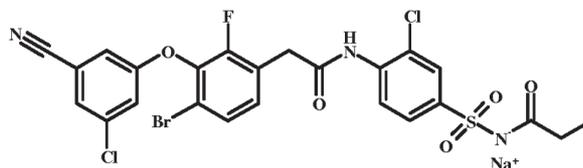
5 Las sales de compuestos ácidos y básicos pueden alterar o mejorar las propiedades físicas de un compuesto original. Sin embargo, estos agentes formadores de sales se deben identificar empíricamente por el químico farmacéutico ya que no existe un procedimiento fiable para predecir la influencia de una especie salina sobre el comportamiento de un compuesto original en las formas de dosificación.

10 El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de una especie cristalina distinta. Las formas polimórficas diferentes de las sales se encuentran con frecuencia entre los compuestos farmacéuticamente útiles. Las propiedades físicas, incluyendo solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, conformación cristalina y estabilidad, pueden ser bastante diferentes para las formas polimórficas diferentes del mismo compuesto químico.

15 Las formas polimórficas se caracterizan por técnicas de dispersión, por ejemplo, patrón de difracción de rayos X en polvo, por procedimientos espectroscópicos, por ejemplo, infrarrojos, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C y por técnicas térmicas, por ejemplo calorimetría diferencial de barrido o análisis térmico diferencial. 20 Los polimorfos se caracterizan mejor por el patrón de difracción de rayos X en polvo determinado de acuerdo con los procedimientos que son conocidos en la técnica. Para un análisis de estas técnicas véanse J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288, y J. Haleblain y W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929. Aunque las intensidades de los máximos en los patrones de difracción de rayos X en polvo de diferentes lotes de un polimorfo pueden variar ligeramente, los máximos y sus posiciones de máximo relativas son característicos para una forma polimórfica específica.

25 El problema que se debe resolver es identificar una sal y/o polimorfo adecuado que (i) posea estabilidad física y química adecuada durante el procedimiento de fabricación, (ii) se prepare, purifique y recupere eficazmente, (ii) proporcione solubilidad aceptable en disolventes farmacéuticamente aceptables, (iii) sea susceptible de manipulación (por ejemplo, fluidez y tamaño de partícula) y formulación con descomposición o cambio insignificante de las características físicas y químicas del compuesto, (iv) presente estabilidad física y química aceptable en la formulación. Además, las sales que contribuyen mínimamente al peso molar de modo que el material resultante comprenda un alto porcentaje molar del ingrediente activo son altamente deseables ya que se minimiza la cantidad de material que se debe formular y administrar para producir una dosis terapéuticamente eficaz. Estos requisitos a menudo contradictorios hacen que la identificación de sales adecuadas sea un problema desafiante e importante que se debe resolver por el científico farmacéutico experto antes de que el desarrollo de fármacos siga adelante en serio.

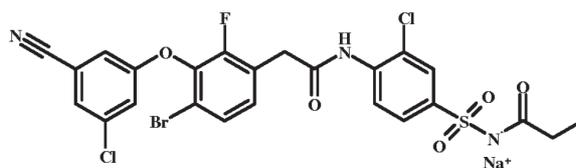
40 La presente invención se refiere a una forma cristalina polimórfica, VIII, de sal sódica de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida (**Ib**)



Ib

45 procedimientos para preparar la forma cristalina VIII, composiciones farmacéuticas que contienen la forma polimórfica VIII y el uso para tratar enfermedades relacionadas con el VIH usando la forma polimórfica VIII.

La invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib**.



Ib

La invención proporciona además un procedimiento para preparar un polimorfo de la forma cristalina del compuesto anterior de acuerdo con la fórmula **Ib**, que comprende cristalizar el compuesto (**Ib**) a partir de THF, agua y nBuAc.

5

La invención proporciona además una forma cristalina polimórfica de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** preparada de acuerdo con el procedimiento anterior.

10

La aplicación proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma I) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
15,1	100,0	6,0	39,5
10,9	21,9	3,2	30,0

15

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma II) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,2	100,0	7,6	17,3
9,8	44,0	5,3	30,5
7,9	20,9		

20

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma III) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
6,8	100,0	3,7	36,9
4,6	44,0	3,6	42,7
4,4	31,7	3,4	32,3
4,1	31,5		

25

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma IV) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
12,9	43,0	4,6	25,6
11,3	100,0	4,0	23,7

30

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma V) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,9	56,2	5,5	45,4
10,8	58,2	3,4	54,9
10,1	100,0	3,2	27,5
5,7	87,7		

35

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma VI) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **Ib** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

ES 2 706 875 T3

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,4	100,0	5,4	37,6
10,9	38,4	3,6	41,8
9,8	48,4	3,4	38,8
5,7	40,1	3,2	35,4

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma VII) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **1b** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

5

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,9	100,0	3,7	26,2
10,2	33,4	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9

La invención proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma VIII) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **1b** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

10

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

La solicitud proporciona además una forma cristalina polimórfica (forma IX) de un compuesto de acuerdo con la fórmula **1b** con una traza de difracción de rayos X en polvo que tiene un espaciado D esencialmente como se muestra:

15

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
12,6	39,1	4,0	57,7
6,6	58,9	3,9	35,4
6,0	68,9	3,3	32,4
4,6	100,0		

La solicitud proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina polimórfica (forma III) que comprende cristalizar el compuesto (**1b**) a partir de THF/agua/n-butanol/acetato de n-butilo, THF/nBuAc, butanona o metilisobutilcetona.

20

La invención proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina polimórfica (forma VIII) que comprende cristalizar el compuesto (**1b**) a partir de THF/agua/acetato de butilo, acetonitrilo, acetonitrilo/agua o isopropanol/agua.

25 La solicitud proporciona además un procedimiento para preparar la forma cristalina polimórfica (forma IX) que comprende cristalizar el compuesto (**1b**) a partir de acetonitrilo.

La invención proporciona además el procedimiento anterior, que comprende además administrar un modulador del sistema inmunitario o un compuesto antivírico.

30

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la forma polimorfa VIII del compuesto **1b** en mezcla con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 La solicitud proporciona además un procedimiento de tratamiento de una enfermedad asociada con el VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz del estado amorfo del compuesto **1b**.

La solicitud proporciona además el procedimiento anterior, que comprende además administrar un modulador del sistema inmunitario o un compuesto antivírico.

40

La invención proporciona además la forma cristalina polimórfica VIII del compuesto (**1b**) para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se asocian con el VIH.

45 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el estado amorfo del compuesto **1b** en mezcla con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los numerosos objetivos y ventajas de la presente invención se pueden entender directamente por los expertos en la técnica por referencia a las figuras adjuntas en las que:

La FIG 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma I de **lb**.

La FIG 2a muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma II de **lb**.

La FIG 2b muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma II de **lb**.

La FIG 3a muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma III de **lb**.

La FIG 3b muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma III de **lb**.

La FIG 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma IV de **lb**.

La FIG 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma V de **lb**.

La FIG 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VI de **lb**.

La FIG 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VII de **lb**.

La FIG 8a muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VIII de **lb**. Los datos de difracción para la forma VIII se tabulan en la tabla 8 en la memoria descriptiva.

La FIG 8b muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma VIII de **lb**.

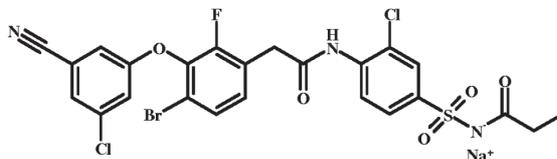
La FIG 9a muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma IX de **lb**.

La FIG 9b muestra la traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma IX de **lb**.

FIG 10. Difracción de rayos X en polvo del estado amorfo de **lb**.

La FIG 11 muestra el esquema de interconversión de las formas polimorfas cristalinas I-IX y el estado amorfo de **lb**.

Se han identificado nuevas formas cristalinas de sal sódica de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida (**lb**) con propiedades físicas y químicas superiores que facilitan la fabricación y formulación del compuesto. En un modo de realización de la presente invención se proporciona una forma cristalina de un compuesto de acuerdo con la fórmula **lb**.



lb

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma I se muestra en la FIG 1 y los valores se tabulan en la tabla I.

Tabla I			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
15,1	100,0	3,6	13,0
10,9	21,9	3,4	10,3
7,5	5,3	3,4	12,1
6,0	39,5	3,3	5,5
5,7	11,9	3,2	30,0
4,6	10,6	3,2	4,8
4,2	6,5	3,1	5,2
4,1	9,6	3,0	6,9
4,0	13,4	2,9	4,8

ES 2 706 875 T3

3,8	12,7	2,8	5,0
3,8	10,6	2,5	6,3

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma II se muestra en la FIG 2a y los valores se tabulan en la tabla II.

Tabla II			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,7	27,4	4,0	3,8
13,2	100,0	3,8	18,2
11,0	18,1	3,8	6,7
9,8	44,0	3,7	15,4
9,4	5,3	3,6	13,5
8,8	14,1	3,5	8,1
7,9	20,9	3,5	8,8
7,6	17,3	3,4	13,4
6,6	11,9	3,3	6,8
6,5	5,1	3,2	7,4
6,2	5,1	3,2	4,0
5,7	17,9	3,1	6,1
5,6	9,5	3,1	7,2
5,5	11,8	3,0	4,2
5,3	30,5	3,0	6,3
4,4	4,8	2,7	4,3
4,4	5,2	2,7	3,7

5 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma III se muestra en la FIG 3a y los valores se tabulan en la tabla III.

Tabla III			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
14,7	8,8	3,8	11,1
6,8	100,0	3,8	25,0
6,6	7,6	3,8	13,6
6,3	21,2	3,7	36,9
6,1	16,5	3,6	42,7
4,9	21,7	3,6	7,6
4,6	44,0	3,4	32,3
4,6	6,9	3,2	14,8
4,5	11,6	3,2	7,7
4,5	13,4	3,1	8,2
4,4	31,7	2,9	9,1
4,3	7,5	2,8	11,4
4,1	31,5	2,8	9,6
4,0	5,7	2,7	9,3
3,9	16,6	2,5	5,8

10 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma IV se muestra en la FIG 4 y los valores se tabulan en la tabla IV.

Tabla IV			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
12,9	43,0	3,7	14,8
11,3	100,0	3,7	15,4
10,5	10,3	3,6	7,9
9,6	6,8	3,6	11,5
5,5	10,6	3,5	6,5
5,1	13,7	3,4	15,9
4,8	4,3	3,4	6,5
4,8	10,2	3,4	10,1
4,6	25,6	3,3	8,0
4,4	5,9	3,3	4,6
4,3	4,5	3,1	4,1

ES 2 706 875 T3

4,2	6,6	2,9	5,0
4,0	23,7	2,9	9,4

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma V se muestra en la FIG 5 y los valores se tabulan en la tabla V.

Tabla V			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
15,0	16,3	3,8	24,7
13,9	56,2	3,7	17,2
10,8	58,2	3,6	19,0
10,1	100,0	3,6	25,5
7,6	23,1	3,6	22,6
6,9	13,9	3,5	27,8
5,7	87,7	3,4	54,9
5,5	45,4	3,2	27,5
4,6	17,2	3,2	24,6
4,5	23,4	3,1	15,3
4,3	28,5	3,1	16,3
3,9	29,5		

5 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma VI se muestra en la FIG 6 y los valores se tabulan en la tabla VI.

Tabla VI			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,4	100,0	3,9	23,1
10,9	38,4	3,8	20,3
10,0	23,2	3,7	17,8
9,8	48,4	3,7	58,6
9,0	13,9	3,6	41,8
8,1	14,9	3,5	16,5
7,6	23,0	3,5	14,9
6,7	20,3	3,4	16,2
6,2	12,6	3,4	19,6
5,7	40,1	3,4	38,8
5,5	25,2	3,2	35,4
5,4	33,1	3,1	15,7
5,4	37,6	3,1	11,6
4,3	14,7	3,0	14,4
4,2	10,0	3,0	16,2
4,0	11,1	3,0	13,6

10 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma VII se muestra en la FIG 7 y los valores se tabulan en la tabla VII.

Tabla VII			
Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
13,9	100,0	3,8	14,4
10,9	15,5	3,7	14,5
10,2	33,4	3,7	26,2
9,3	9,4	3,5	20,8
7,6	11,9	3,5	9,5
6,9	10,4	3,5	11,8
5,7	23,8	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9
5,5	21,5	3,1	14,4
4,4	8,9	3,1	13,2
4,1	8,2	2,7	10,0
3,9	16,4		

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma VIII se muestra en la FIG 8a y los valores se tabulan en la tabla VIII.

Tabla VIII			
Espacio D	I/I _o x 100	Espacio D	I/I _o x 100
13,0	6,6	3,6	29,4
12,7	8,5	3,5	11,8
7,5	17,6	3,4	43,4
7,2	65,6	3,3	8,3
6,7	34,3	3,3	25,2
6,5	21,0	3,2	15,2
6,1	45,3	3,2	14,0
4,8	6,1	3,2	14,6
4,7	53,9	3,1	12,6
4,4	22,1	3,1	8,3
4,2	14,8	3,0	14,1
4,1	45,2	3,0	7,4
3,9	100,0	2,8	9,4
3,9	19,2	2,7	6,1
3,7	21,0	2,5	8,8

5 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma IX se muestra en la FIG 9 y los valores se tabulan en la tabla IX.

Tabla IX			
Espacio D	I/I _o x 100	Espacio D	I/I _o x 100
7,0	39,1	27,9	12,9
12,3	7,0	28,3	21,1
13,3	58,9	28,5	16,4
14,7	68,9	28,7	11,0
15,2	2,6	28,9	10,0
16,6	3,6	29,2	6,6
18,5	8,4	29,6	3,3
19,1	100,0	30,2	5,9
20,1	23,7	31,2	7,9
21,1	24,3	31,8	10,9
21,9	57,7	32,1	3,5
22,6	35,4	32,5	6,3
24,2	4,2	33,5	3,5
24,8	15,1	34,1	5,5
25,4	19,2	35,1	2,6
25,9	27,8	35,6	5,4
26,7	8,7	36,1	8,1
26,9	32,4	36,5	4,9
27,6	5,9	38,0	6,2

10 Se realizaron análisis gravimétricos térmicos (TGA) en las formas II, III, VIII y IX, como se muestra en las figuras 2b, 3b, 8b y 9b, respectivamente, y se registran los cambios en la masa de una muestra a medida que varía la temperatura. Se muestra la estabilidad física y química como se mide por termogramas de DSC en las figuras 2b, 3b, 8b y 9b, respectivamente.

15 **Definiciones**

La expresión "un" o "una" entidad como se usa en el presente documento se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento.

20 La expresión "como se define anteriormente en el presente documento" se refiere a la primera definición proporcionada en el Sumario de la invención.

25 Los términos "estado amorfo" y "material amorfo" se usan en el presente documento de manera intercambiable y se refieren al compuesto de fórmula **Ib** en el estado amorfo.

El término "opcional" u "opcionalmente" como se usa en el presente documento quiere decir que se puede producir, pero no necesariamente, un acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos donde se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" quiere decir que el resto puede ser hidrógeno o un sustituyente.

El término "solvato" como se usa en el presente documento quiere decir un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferentes son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades mínimas.

El término "hidrato" como se usa en el presente documento quiere decir un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "susceptibilidad reducida", como se usa en el presente documento se refiere a un cambio de aproximadamente 10 veces, o más, en la sensibilidad de un aislado vírico particular en comparación con la sensibilidad presentada por el virus natural en el mismo sistema experimental.

El término "inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa" ("INRT") como se usa en el presente documento quiere decir nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1, la enzima que cataliza la conversión del ARN del VIH-1 genómico vírico en ADN del VIH-1 provírico.

Los INRT adecuados típicos incluyen zidovudina (AZT) disponible bajo el nombre comercial RETROVIR; didanosina (ddl) disponible bajo el nombre comercial VIDEX; zalcitabina (ddC) disponible bajo el nombre comercial HIVID; estavudina (d4T) disponible bajo el nombre comercial ZERIT; lamivudina (3TC) disponible bajo el nombre comercial EPIVIR; abacavir (1592U89) divulgado en el documento WO96/30025 y disponible bajo el nombre comercial ZIAGEN; adefovir dipivoxilo [bis(POM)-PMEA] disponible bajo el nombre comercial PREVON; lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa divulgado en los documentos EP-0358154 y EP-0736533 y bajo desarrollo por Bristol-Myers Squibb; BCH-10652, un inhibidor de la retrotranscriptasa (en forma de una mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) bajo desarrollo por Biochem Pharma; emitricitabina [(-)-FTC] autorizado por Emory University bajo la patente de EE. UU. n.º 5.814.639 y bajo desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-didesoxi-5-fluoro-citideno) autorizado por Yale University para Vion Pharmaceuticals; DAPD, el nucleósido purina, (-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano divulgado en el documento EP-0656778 y autorizado por Triangle Pharmaceuticals; y lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesoxi-2-fluoro-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de la retrotranscriptasa a base de purina estable en ácido descubierto por los NIH y bajo desarrollo por U.S. Bioscience Inc.

La expresión "modulador del sistema inmunitario o un compuesto antivírico", como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto o fármaco que sea útil para tratar infecciones por VIH-1.

El término "inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa" ("INNRT"), como se usa en el presente documento, quiere decir no nucleósidos que inhiben la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1.

Los INNRT adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587) disponible bajo el nombre comercial VIRAMUNE; delaviradina (BHAP, U-90152) disponible bajo el nombre comercial RESCRIPTOR; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona divulgada en el documento WO94/03440 y disponible bajo el nombre comercial SUSTIVA; PNU-142721, una furopiridin-tio-pirimida; AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153); carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo divulgado en el documento WO 96/10019; MKC-442 (1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina divulgados en la patente de EE. UU. n.º 5.489.697.

El término "inhibidor de la proteasa" ("IP"), como se usa en el presente documento quiere decir inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima requerida para la escisión proteolítica de los precursores de poliproteínas víricas (por ejemplo, poliproteínas GAG y GAG Pol víricas) en las proteínas funcionales individuales encontradas en el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del VIH incluyen compuestos que tienen una estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 dalton) y carácter peptídico sustancial, por ejemplo, CRIVAN así como inhibidores de la proteasa no peptídicos, por ejemplo, VIRACEPT.

Los IP adecuados típicos incluyen saquinavir disponible en cápsulas de gelatina dura bajo el nombre comercial INVIRASE y como cápsulas de gelatina blanda bajo el nombre comercial FORTOVASE; ritonavir (ABT-538) disponible bajo el nombre comercial NORVIR; indinavir (MK-639) disponible bajo el nombre comercial CRIVAN; nelfnavir (AG-1343) disponible bajo VIRACEPT; amprenavir (141W94), nombre comercial AGENERASE, un inhibidor de proteasa no peptídico; lasinavir (BMS-234475; descubierto originalmente por Novartis, Basel, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont; BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo por Bristol-Myers Squibb, como IP del VIH-1 de 2.ª generación; ABT-378; AG-1549 un carbamato de imidazol activo por vía oral.

Otros agentes antivíricos incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto de Yissum n.º 11607. Hidroxiurea (Droxia), un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la enzima implicada en la activación de linfocitos T. Se demostró que la hidroxiurea tiene un efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y se ha estudiado con estavudina. La IL-2 se divulga en los documentos EP-0142268 de Ajinomoto, EP-0176299 de Takeda y las patentes de EE. UU. de Chiron n.º RE 33.653, 4.530.787, 4.569.790, 4.604.377, 4.748.234, 4.752.585 y 4.949.314, y está disponible bajo el nombre comercial PROLEUKIN (aldesleucina) como polvo liofilizado para infusión i.v. o administración s.c. tras reconstitución y dilución con agua; una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 millones UI/día, s.c. es preferente; una dosis de aproximadamente 15 millones UI/día, s.c. es más preferente. IL-12 se divulga en el documento WO96/25171 y está disponible como una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/kg/día a aproximadamente 10 microgramos/kg/día, s.c. es preferente. Pentafusida (DP-178, T-20) un péptido sintético de 36 aminoácidos, divulgado en la patente de EE. UU. n.º 5.464.933 y disponible bajo el nombre comercial FUZEON; la pentafusida actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 con las membranas diana. Pentafusida (3-100 mg/día) se da como infusión o inyección continua s.c. conjuntamente con efavirenz y 2 IP a pacientes con VIH-1 resistentes a una politerapia triple; el uso de 100 mg/día es preferente. Proyecto de Yissum n.º 11607, una proteína sintética basada en la proteína Vif del VIH-1. Ribavirina, 1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en la patente de EE. UU. n.º 4.211.771.

El término "tratamiento anti-VIH-1" como se usa en el presente documento quiere decir cualquier fármaco anti-VIH-1 que se encuentre útil para tratar infecciones por VIH-1 en el hombre solo, o como parte de politerapias de múltiples fármacos, en especial politerapias de TARGA triples y cuádruples. Los tratamientos anti-VIH-1 conocidos adecuados típicos incluyen politerapias de múltiples fármacos, tales como (i) al menos tres fármacos anti-VIH-1 seleccionados de dos INRT, un IP, un segundo IP y un INNRT; y (ii) al menos dos fármacos anti-VIH-1 seleccionados de INNRT e IP. Las politerapias de TARGA-múltiples fármacos adecuadas típicas incluyen: (a) politerapias triples tales como dos INRT y un IP; o (b) dos INRT y un INNRT; y (c) politerapias cuádruples tales como dos INRT, un IP y un segundo IP o un INNRT. En el tratamiento de pacientes no tratados previamente, es preferente comenzar el tratamiento anti-VIH-1 con la politerapia triple; el uso de dos INRT y un IP es preferente a menos que exista intolerancia a los IP. El cumplimiento del tratamiento con fármaco es esencial. Se deben controlar las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 y CD4⁺ cada 3-6 meses. De estancarse la carga vírica, se puede añadir un cuarto fármaco, por ejemplo, un IP o un INNRT.

Las abreviaturas comunes incluyen: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), acetato de *n*-butilo (nBuAc), *n*-butanol (nBuOH), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (pf), carbonildiimidazol (CDI), MeSO₂- (mesil o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (em) trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter metil-*t*-butílico (MTBE), dibencilidenacetona (Dba), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato de diisopropilo, DIAD, libras por pulgada cuadrada (psi), dietilisopropilamina (DEIPA), piridina (pyr), hidruro de diisobutilaluminio, DIBAL-H, temperatura ambiente, ta o TA, N,N-dimetilacetamida (DMA), *terc*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂-(Tf), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía en capa fina (TLC), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter dietílico (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosil (Ts), *iso*-propilo (*i*-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* que tienen su significado habitual cuando se usan con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

Ejemplos

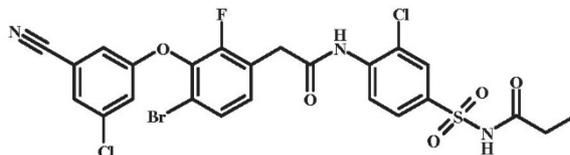
Los ejemplos de polimorfos representativos englobados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se describen en los ejemplos a continuación. Los polimorfos descritos en los ejemplos preparativos que siguen se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica entender y practicar más claramente la presente invención. No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se debe conceder más importancia a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o parte de la estructura engloba

todos los estereoisómeros de la misma.

Las sales y polimorfos de la presente invención se preparan por una variedad de procedimientos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos a continuación. El compuesto I

5



I

se preparó de acuerdo con la patente de EE. UU. n.º 7.166.738.

- 10 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estas sales y polimorfos de las mismas en general están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o bien se preparan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos establecidos en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2.ª edición Wiley-VCH, New York 1999; *Comprehensive Organic*
- 15 *Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1-40.

20 Formulaciones y administración

Se pueden preparar formulaciones de los compuestos de fórmula I por procedimientos conocidos en la técnica de la formulación. Los siguientes ejemplos (*infra*) se dan para permitir a los expertos en la técnica que entiendan y practiquen más claramente la presente invención. Las sales polimórficas de la presente invención se pueden

25 administrar en una variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Las formas de dosificación orales pueden ser comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Adicionalmente, las sales de la presente invención se pueden administrar por vías transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal,

30 nasal y supositorio. Además, las sales se pueden administrar por inhalación.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de vehículos y formas de dosificación para administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los

35 compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración incluyendo administración parenteral tópica continua (goteo intravenoso), intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y supositorio, entre otras vías de administración. El modo de administración preferente es en general oral usando una pauta posológica diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de padecimiento y la respuesta

40 del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, se pueden disponer en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

45 unitaria pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido que se va a emplear. Se pueden emplear las composiciones farmacéuticas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación mantenida, o líquidos tales como soluciones,

50 suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % del compuesto o compuestos activos (p/p). Se pretende que el término "preparación" o "forma de dosificación" incluya formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

55

El término "excipiente" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, en general segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de

otro modo, e incluye excipientes que son aceptables para su uso veterinario, así como uso farmacéutico humano. El término "excipiente" como se usa en el presente documento incluye tanto uno como más de uno de dicho excipiente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto quiere decir una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y N-metilglucamina. Las N-acilsulfonamidas tienen un protón ácido que se puede extraer para formar una sal con un catión orgánico o inorgánico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. 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 el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y granulados dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En polvos, el vehículo en general es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo en general se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la conformación y tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizantes.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para administración oral, incluyen formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Se pueden preparar emulsiones en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica. Se pueden preparar soluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Se pueden preparar suspensiones acuosas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa rápida o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Se pueden formular pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para

chupar que comprenden agentes activos en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración como supositorios. En primer lugar, se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, por agitación. A continuación, se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración vaginal. Los óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos son conocidos en la técnica por ser apropiados.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede lograr administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de una bomba pulverizadora atomizadora de dosificación.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración por aerosol, en particular a las vías respiratorias e incluyendo administración intranasal. El compuesto en general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Se puede obtener un tamaño de partícula de este tipo por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar por una válvula dosificadora. De forma alternativa, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases alveolados a partir de los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

35 Cuando se desee, se pueden preparar formulaciones con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación mantenida o prolongada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación mantenida del compuesto y cuando es fundamental el cumplimiento por parte del paciente de una pauta de tratamiento. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica se unen con frecuencia a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación mantenida se insertan por vía subcutánea en el plano subcutáneo por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, poli(ácido láctico).

45 Las formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19.^a edición, Easton, Pensilvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o sin comprometer su actividad terapéutica.

50 La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede lograr fácilmente por modificaciones secundarias (formulación de sales, esterificación, etc.) que estén dentro de la experiencia habitual en la técnica. También está dentro de la experiencia habitual en la técnica modificar la vía de administración y la pauta posológica de un compuesto particular para controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para obtener un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

60 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento quiere decir una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de límites amplios dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y el estado clínico general del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico implicado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día debe ser apropiada en monoterapia y/o politerapia. Una dosificación diaria preferente está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de

peso corporal, más preferente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferente 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 7 mg a 0,7 g por día. La dosificación diaria se puede administrar como una dosificación individual o en dosificaciones divididas, típicamente entre 1 y 5 dosificaciones por día. En general, se inicia el tratamiento con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de esto, se incrementa la dosificación en pequeños incrementos hasta que se logra el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento podrá averiguar, sin experimentación excesiva y en función de su conocimiento personal, experiencia y las divulgaciones de la presente solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

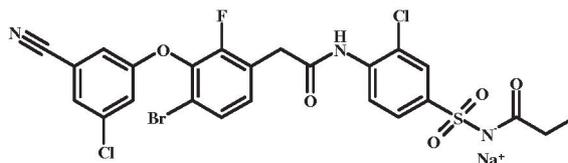
En modos de realización de la invención, el compuesto activo o una sal se pueden administrar en combinación con otro agente antivírico, tal como un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, otro inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa o un inhibidor de la proteasa del VIH. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administran en combinación con otro agente antivírico, se puede incrementar la actividad sobre el compuesto original. Cuando el tratamiento es una politerapia, dicha administración puede ser coincidente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleosídicos. La "administración coincidente", como se usa en el presente documento incluye por tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos. Se puede lograr la administración de dos o más agentes al mismo tiempo por una única formulación que contiene dos o más ingredientes activos o por la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

Se entenderá que las referencias en el presente documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de seres humanos así como otros animales. Además, el tratamiento de una infección por VIH, como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una afección asociada con o mediada por una infección por VIH, o los síntomas clínicos de la misma.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades separadas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en una forma envasada.

Preparación de formas polimórficas

Ejemplo 1. Sal Na del compuesto I, sal sódica de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida (**Ib**)



Ib

Se calentaron 81 g del compuesto I en 800 ml de THF a reflujo, se añadió 1 l de tolueno y se separaron por destilación 500 ml de disolvente, y se añadieron 1,2 l de tolueno y se separó por destilación el disolvente hasta retirar un total de 2 l, para proporcionar un producto cristalino que se filtró, se aclaró con tolueno, y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto cristalino I. A continuación, se disolvieron 40,6 g del compuesto cristalino I en 600 ml de THF y 60 ml de NaOH 1 M, a continuación 500 ml de H₂O, y se añadió NaOH 1 M adicional para llevar el pH a 8,05.

Ejemplo 2. Sal Na del compuesto I (**Ib**)

Se recrystalizó el compuesto I a partir de MeOH. Se disolvieron 24 g del compuesto I recrystalizado a partir de MeOH en 80 ml de THF y se añadieron 20 ml de NaOH 1 M y a continuación se diluyó con 60 ml de H₂O y se añadió NaOH 1 M hasta que se alcanzó un pH de 8. Se filtró la solución, se retiró el THF a vacío para formar un gel, se añadieron 200 ml de nBuOAc, y se redujo el disolvente a vacío para formar un gel espeso. Se añadieron 10 ml de THF para formar una semisolución y se calentó hasta 60 °C a vacío hasta que se empezaron a formar cristales, a continuación se calentó hasta 80 °C a vacío, se dejó enfriar, se añadieron 100 ml de nBuOAc, y se separó por filtración el producto, se lavó con nBuOAc, y se retiró el disolvente a vacío con calentamiento para proporcionar 21,6 g de sal sódica del compuesto I.

Ejemplo 3. Polimorfo II de sal Na del compuesto I (Ib)

Se disolvieron 284,4 g del compuesto I en 2 l de THF destilado en un matraz de 5 l y se ajustó el pH a 7,98 añadiendo lentamente NaOH 1 M con la adición de 2 l de H₂O. A continuación se calentó la solución hasta 46 °C y se retiró el THF a vacío y se filtró la solución y se añadieron 2 l de H₂O y se filtró de nuevo y se enfrió hasta 4 °C para proporcionar una primera suspensión. Se añadieron tanto 20,9 g de sal sódica del compuesto I del ejemplo 1 como 21,6 g de sal sódica del compuesto I del ejemplo 2 a la primera suspensión con 4 l de THF para generar una solución homogénea que a continuación se filtró. A continuación se retiró el volumen del THF a vacío y se añadieron 3 l de nBuOH prefiltrado y se redujo el disolvente en 5 l a vacío a 55 °C. A continuación se añadió 1 l de nBuOAc prefiltrado y a continuación se redujo al mismo volumen a vacío. A continuación se añadieron 3 l de nBuOAc prefiltrado, se calentó la solución hasta 80 °C, se redujo el disolvente a 1 l a vacío, se enfrió la solución hasta 60 °C, a continuación se añadió 1 l de nBuOAc prefiltrado. A continuación se calentó la solución hasta 82 °C para proporcionar el producto cristalino que a continuación se separó por filtración y se lavó con nBuOAc y se retiró el disolvente a vacío a 70 °C durante 1 día, 80 °C durante 1 día y 90 °C durante 3 días para proporcionar 307 g de producto.

Ejemplo 4. Sal Na del compuesto I (Ib)

Se disolvieron 250 g del compuesto I recristalizado a partir de MeOH en 1,5 l de THF y se añadieron 250 ml de NaOH 1 M en H₂O seguido de 1 l de H₂O. Se añadieron 150 ml de NaOH 1 M en H₂O para llevar la solución a pH 8,00. A continuación se filtró la mezcla, se concentró a vacío hasta que se empezó a destilar H₂O. A continuación se añadió nBuOH y se concentró de nuevo la solución a vacío hasta que se dejó de destilar H₂O. A continuación se añadió nBuOAc y se concentró el disolvente a vacío, y se repitió la adición y la retirada hasta que la solución se volvió turbia a 60 °C. A continuación se agitó la mezcla durante la noche y dio como resultado cristales que se separaron por filtración y se aclararon con nBuOAc y se secó a vacío a 80 °C y a continuación a 100 °C para proporcionar 205 g de sal Na del compuesto I (Ib).

Ejemplo 5. Formas cristalinas para la sal Na del compuesto I

30 Forma I: (muestra no secada):

se puede preparar la forma I (hidrato/solvato) por recristalización a partir de un sistema de disolventes THF/agua/n-butanol/acetato de n-butilo.

35 Forma II:

se puede preparar la forma II (hidrato/solvato) calentando/secando la forma I. También se puede formar suspendiendo la forma III en MeOH.

40 Forma III:

se puede preparar la forma III (anhidro) por recristalización en el sistema de disolventes THF/agua/n-butanol/acetato de n-butilo o THF/nBuAc. También se puede preparar suspendiendo la forma II o la forma IV en butanona. La suspensión de la forma II en metilisobutilcetona también formará la forma III.

45

Forma IV:

se puede preparar la forma IV (hidrato/solvato) suspendiendo la forma II en pentanol.

50 Forma V:

se puede preparar la forma V (hidrato/solvato) suspendiendo la forma II en THF.

Forma VI:

55

se puede preparar la forma VI (hidrato/solvato) suspendiendo la forma II en etanol, isopropanol, IPA 70 %/H₂O 30 %, acetato de isopropilo, acetona o heptano. También se puede preparar la forma VI suspendiendo la forma III en IPA 70 %/H₂O 30 %.

60 Forma VII:

se puede preparar la forma VII (hidrato/solvato) suspendiendo la forma II en pentano.

Forma VIII:

65

se puede preparar la forma VIII (anhidro) por recristalización en THF/agua/acetato de butilo. También se puede

preparar suspendiendo la forma III en acetonitrilo, los sistemas de disolventes isopropanol/agua y acetonitrilo/agua. La suspensión de la forma II en acetonitrilo también puede producir la forma VIII.

Forma IX:

5 se puede preparar la forma IX (anhidro) suspendiendo la forma VIII en acetonitrilo a temperaturas elevadas.

Material amorfo:

10 se puede preparar el estado amorfo de **Ib** disolviendo la forma VIII en t-butanol 82 %/agua 18 % a una concentración de fármaco de ~ 6 mg/ml. Se liofilizó esta solución durante la noche (~18 horas) para formar el material amorfo. El material amorfo es estable a 25 °C/60 HR durante al menos una semana pero no a 40 °C/75 HR.

15 **Ejemplo 6.** El esquema de interconversión de las formas polimorfas cristalinas I-IX y el estado amorfo de Ib se detalla en la figura 13.

Ejemplo 7. Procedimiento de ampliación

20 Se disolvieron 4,5 kg de la sal Na de la forma III en aproximadamente 45 l de THF, y se trataron a temperatura ambiente con HCl hasta un pH de 1. Se limpió por filtrado la mezcla para aclarar, y se cristalizó el ácido libre reemplazando el THF con tolueno a un volumen constante, con destilación atmosférica a una temperatura de recipiente de 108 °C. Se enfrió la mezcla y se filtró el sólido. Se disolvió la torta húmeda en una mezcla de aproximadamente 6 kg de DMF, 20 kg de IPA. Aproximadamente 4 l de esta mezcla de disolventes pudieron disolver aproximadamente 1 kg de sustrato a 80 °C. Una vez que se logró la solución completa, se añadió lentamente agua (aproximadamente 9 kg) mientras se mantenía la temperatura. El ácido libre cristalizó a partir de esta mezcla tras enfriar hasta 10 °C y se filtró y se lavó con IPA, a continuación se transfirió a un horno a vacío y se secó.

30 A continuación se reformó la sal disolviendo el ácido libre en THF (aproximadamente 5-10 l por kg) y tratando con 2 equivalentes de 2-etil-hexanoato de Na (una sal de sodio soluble). Se filtró esta solución y a continuación se reemplazó el THF por destilación atmosférica por acetato de butilo a una temperatura de recipiente de 127 °C para inducir la cristalización. Una vez lograda esta temperatura de recipiente, se selló el recipiente y se calentó hasta 135 °C durante aproximadamente 45 min. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró, se lavó con acetato de butilo y se secó en un horno a vacío. La PXRD para este material (forma VIII) no coincidió con el lote previo de la forma III.

35 **Ejemplo 8.** Procedimiento para la recristalización de la forma VIII de la sal Na del compuesto I

40 Se disolvieron 100 gramos de sal Na del compuesto I en 100 ml de agua y 100 ml de mezcla de isopropanol a reflujo. A continuación, sembrar la solución caliente con la forma VIII, diluir con IPA (3,75 l), enfriar y filtrar a 5 °C dio un rendimiento de aproximadamente un 90 % de forma VIII recristalizada a una pureza de aproximadamente un 99 % por HPLC AN.

Ejemplo 9. Patrón de rayos X en polvo

45 Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de muestras de los cristales polimórficos en un difractómetro de rayos X en polvo Scintag X1 equipado con una fuente de irradiación de cobre $K\alpha_1$ sellada. Se barrieron las muestras de 2° a 40° 2 θ a una tasa de 3° por minuto con anchuras de ranura de haz incidente de 4 y 2 micrómetros y anchuras de ranura de haz difractado de 0,5 y 0,2 micrómetros.

50 **Ejemplo 10.** Análisis termoquímicos

Se obtuvieron termogramas de DSC usando un DSC modulado 2920 de Thermal Analyzer (TA) Instruments. La tasa de calentamiento fue de 10 °C/min, con una purga de nitrógeno mantenida en todo el ciclo.

55 Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) usando un TGA Hi-Res 2950 (TA Instruments). Se calentó la muestra de 30 °C - 280 °C a una tasa de 10 °C/min y se mantuvo el flujo de nitrógeno en todo el ciclo.

Ejemplo 11. Composiciones farmacéuticas

60 Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos objeto para su administración por medio de diversas vías como se describe en este ejemplo.

Composición para administración oral (A)

ES 2 706 875 T3

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0 %
Lactosa	79,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %

Se mezclan los ingredientes y se distribuyen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosis diaria total.

5

Composición para administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Croscarmelosa de sodio	2,0 %
Lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0 %

10 Se combinan los ingredientes y se granulan usando un disolvente tal como metanol. A continuación se seca la formulación y se forma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

Composición para administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

15

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión para administración oral. Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. hasta hacerla isotónica
Agua para inyectables hasta	100 ml

20

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer que la solución sea isotónica. Se completa la solución con el resto del agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

25

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0 %
Polietilenglicol 1000	74,5 %
Polietilenglicol 4000	24,5 %

Se funden conjuntamente los ingredientes y se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

30

Formulación tópica (F)

ES 2 706 875 T3

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

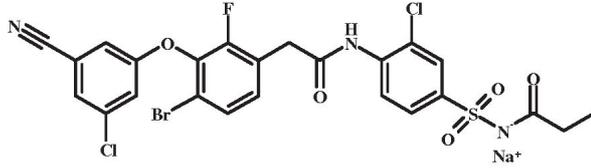
Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan hasta aproximadamente 60 °C con agitación. A continuación se añade una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C con agitación enérgica para emulsionar los ingredientes, y a continuación se añade agua c.s. aproximadamente 100 g.

5 Las características divulgadas en la descripción anterior, o las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función divulgada, o un procedimiento o proceso para obtener el resultado divulgado, según sea apropiado, por separado o en cualquier combinación de dichas características, se pueden utilizar para realizar la invención en diversas formas de la misma.

10 La invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y entendimiento. Será obvio para un experto en la técnica que se pueden practicar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina polimórfica anhidra (forma VIII) del compuesto de acuerdo con la fórmula Ib:



Ib

5

con una traza de difracción de rayos X en polvo medida usando una fuente de irradiación de cobre $K\alpha_1$ sellada y que tiene un espaciado D como se muestra:

Espacio D	I/I ₀ x 100	Espacio D	I/I ₀ x 100
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

10

2. Un procedimiento para preparar la forma cristalina polimórfica (forma VIII) de la reivindicación 1, que comprende cristalizar el compuesto (**Ib**) a partir de THF/agua/acetato de butilo, acetonitrilo, acetonitrilo/agua o isopropanol/agua.

15

3. Uso de la forma cristalina polimórfica de la reivindicación 1 del compuesto (**Ib**) para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que se asocian con el VIH.

4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina polimórfica de la reivindicación 1, en mezcla con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

Figura 1. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma I de Ib.

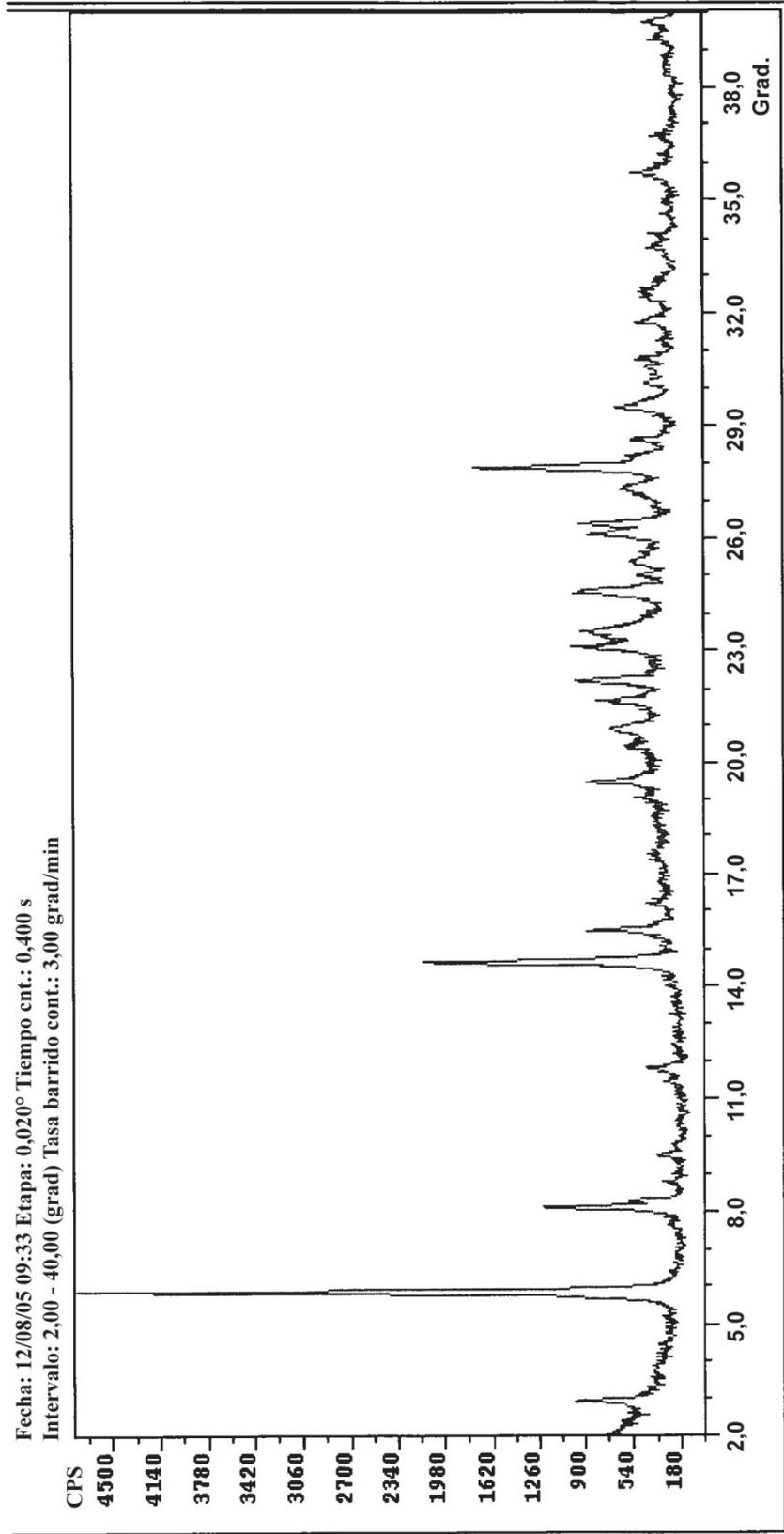


Figura 2a. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma II de Ib.

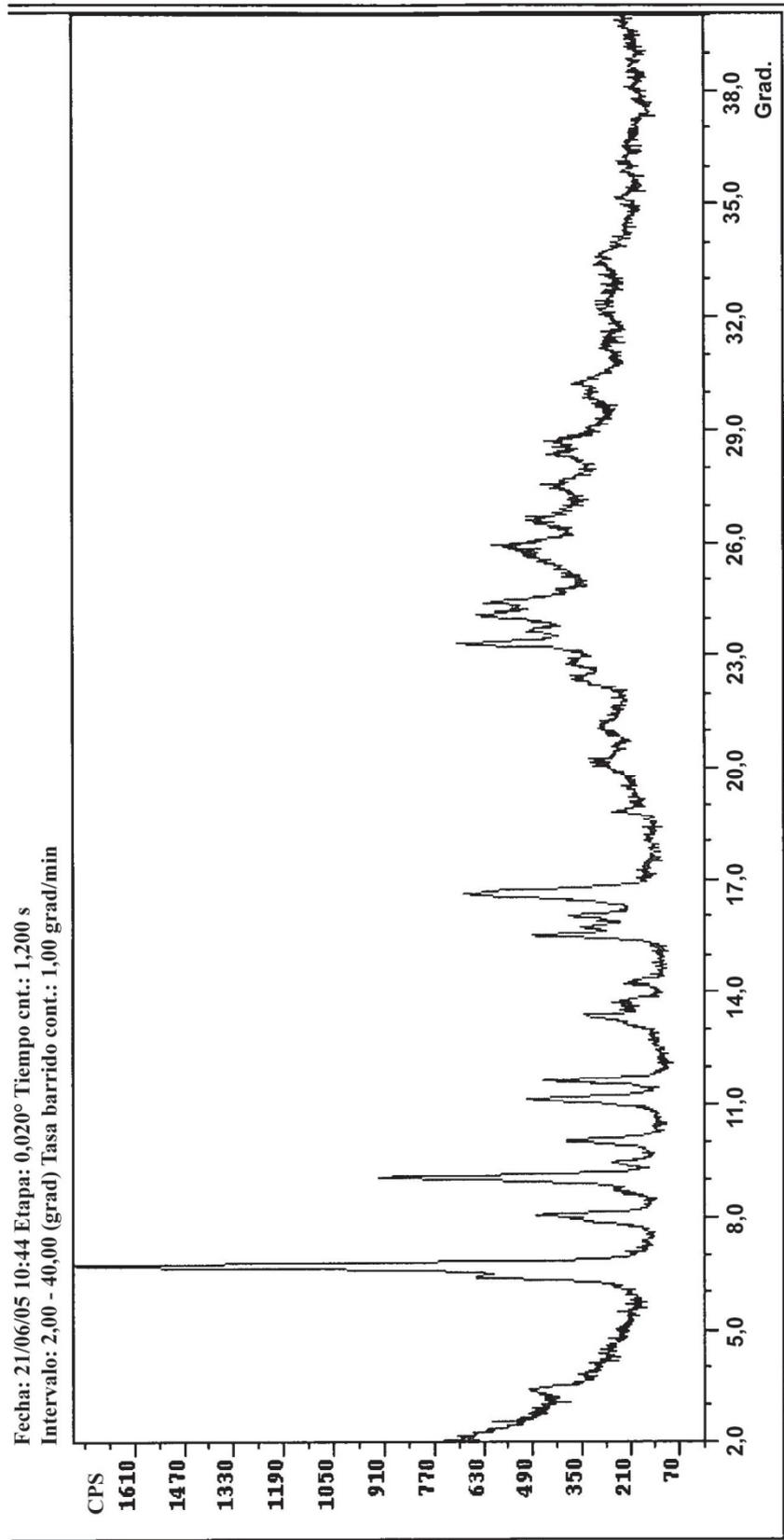


Figura 2b. Trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma II de **Ib**.

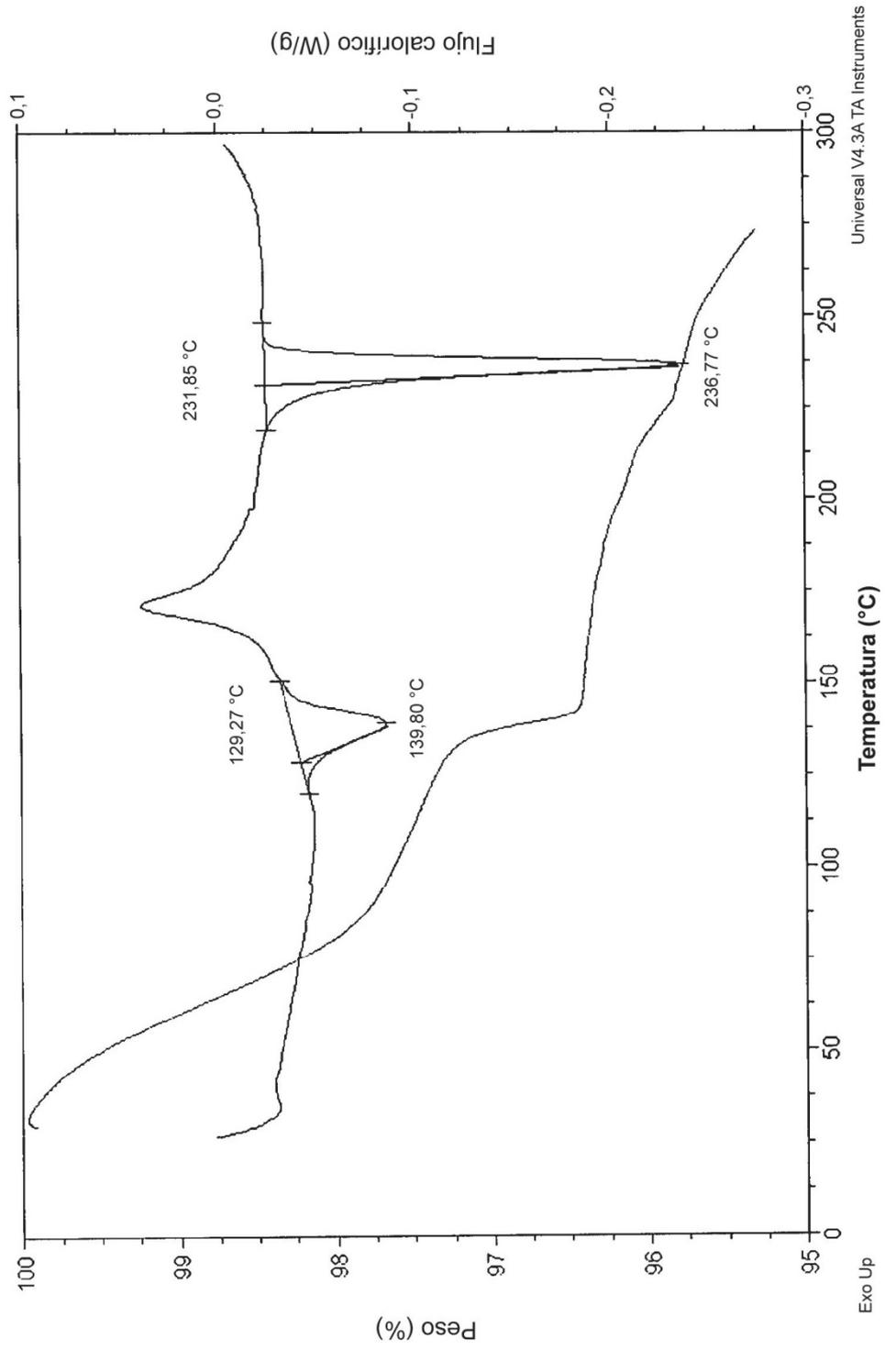


Figura 3a. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma III de Ib.

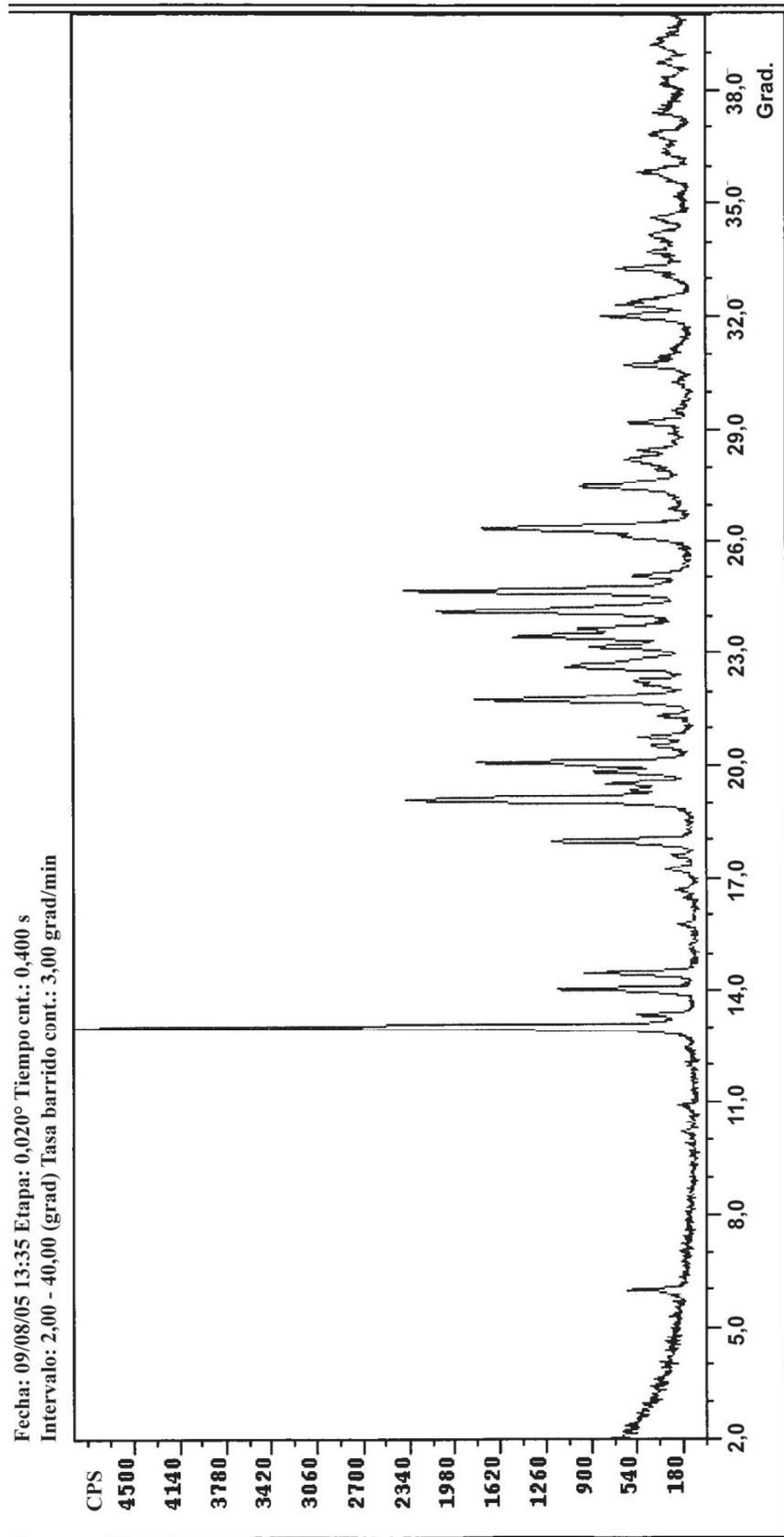


Figura 3b. Traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma III de Ib.

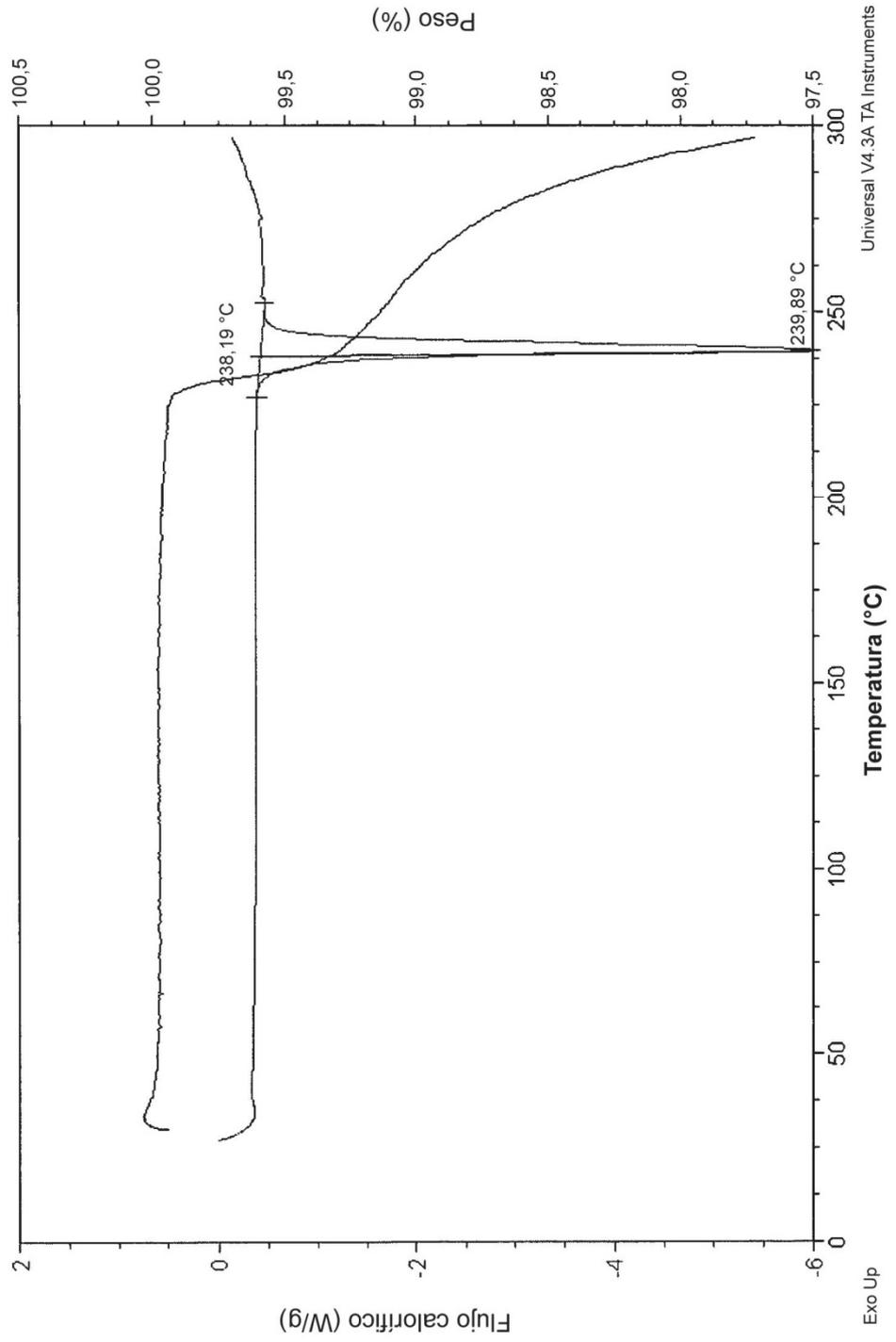


Figura 4. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma IV de **Ib**.

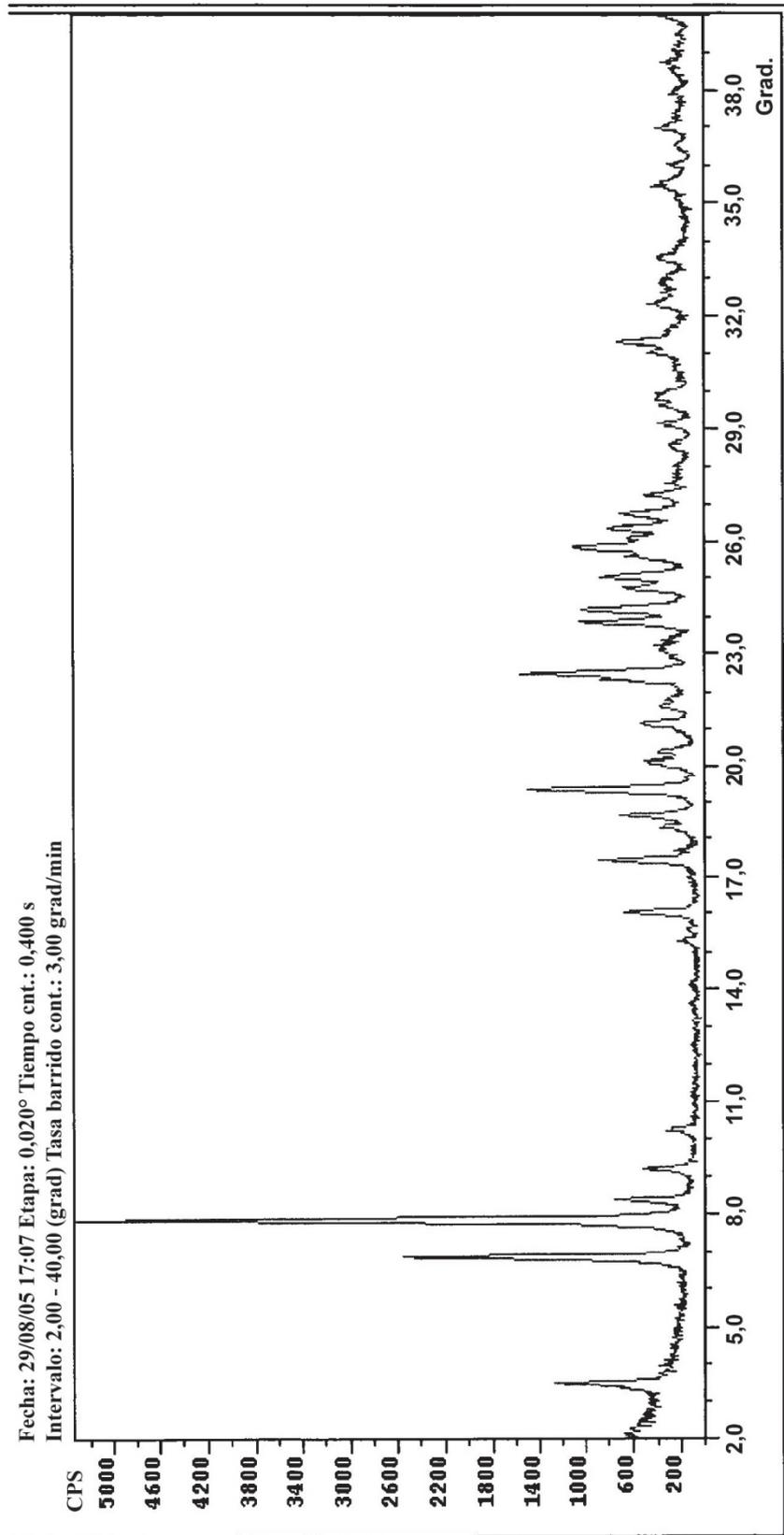


Figura 5. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma V de Ib.

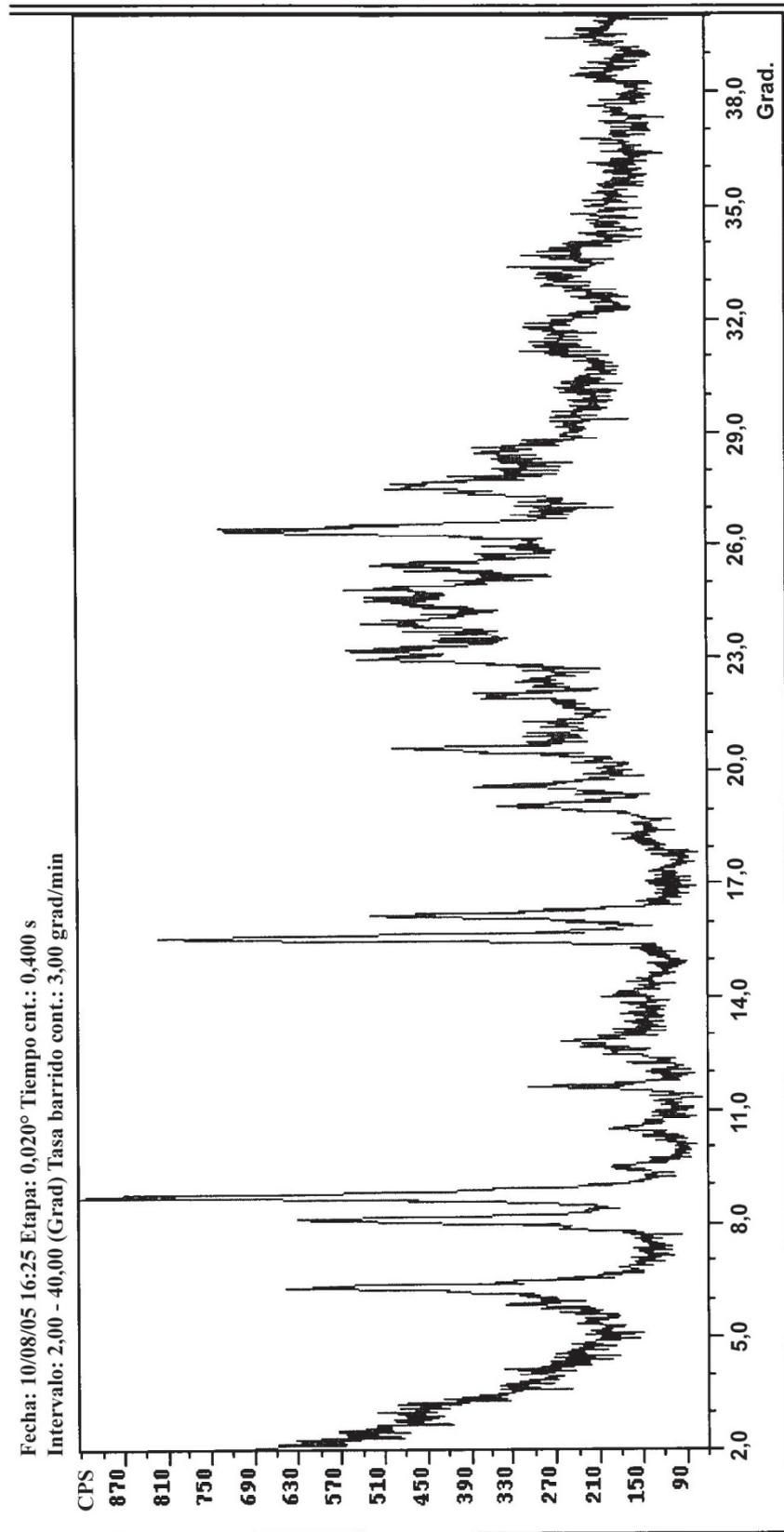


Figura 6. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VI de **Ib**.

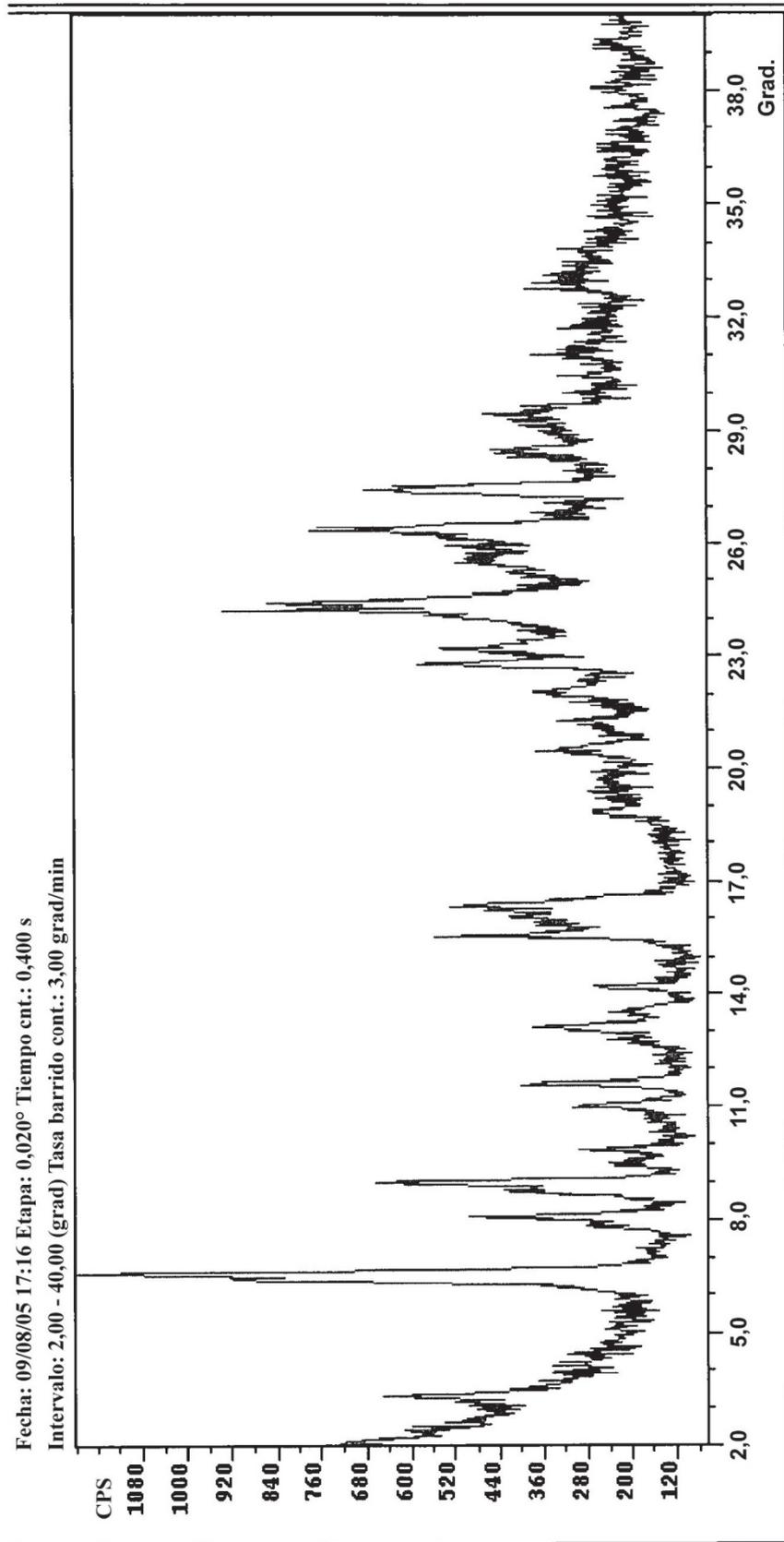


Figura 7. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VII de Ib.

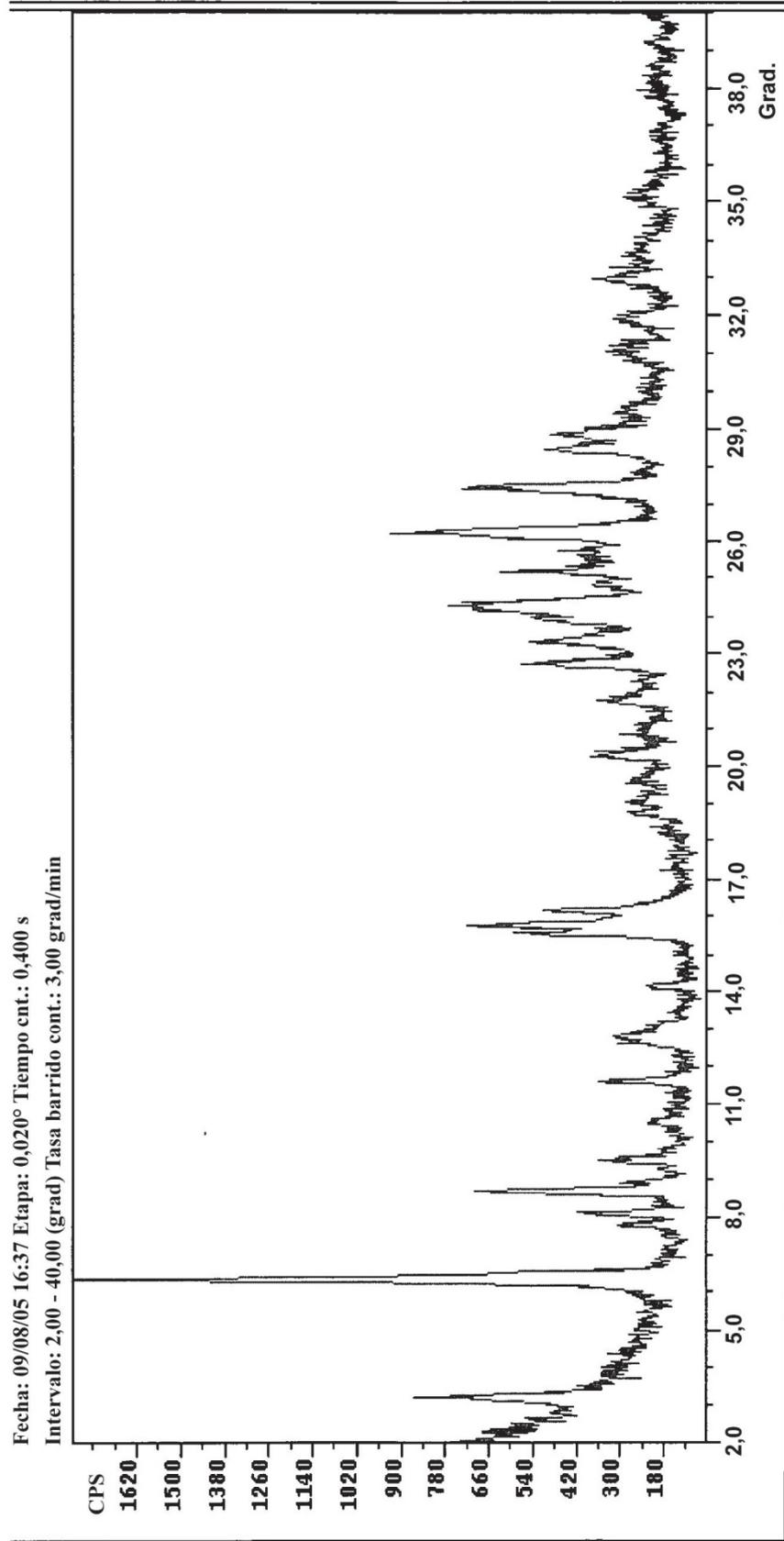


Figura 8a. Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma VIII de **Ib**. Los datos de difracción para la forma VIII están tabulados en la tabla A en la memoria descriptiva.

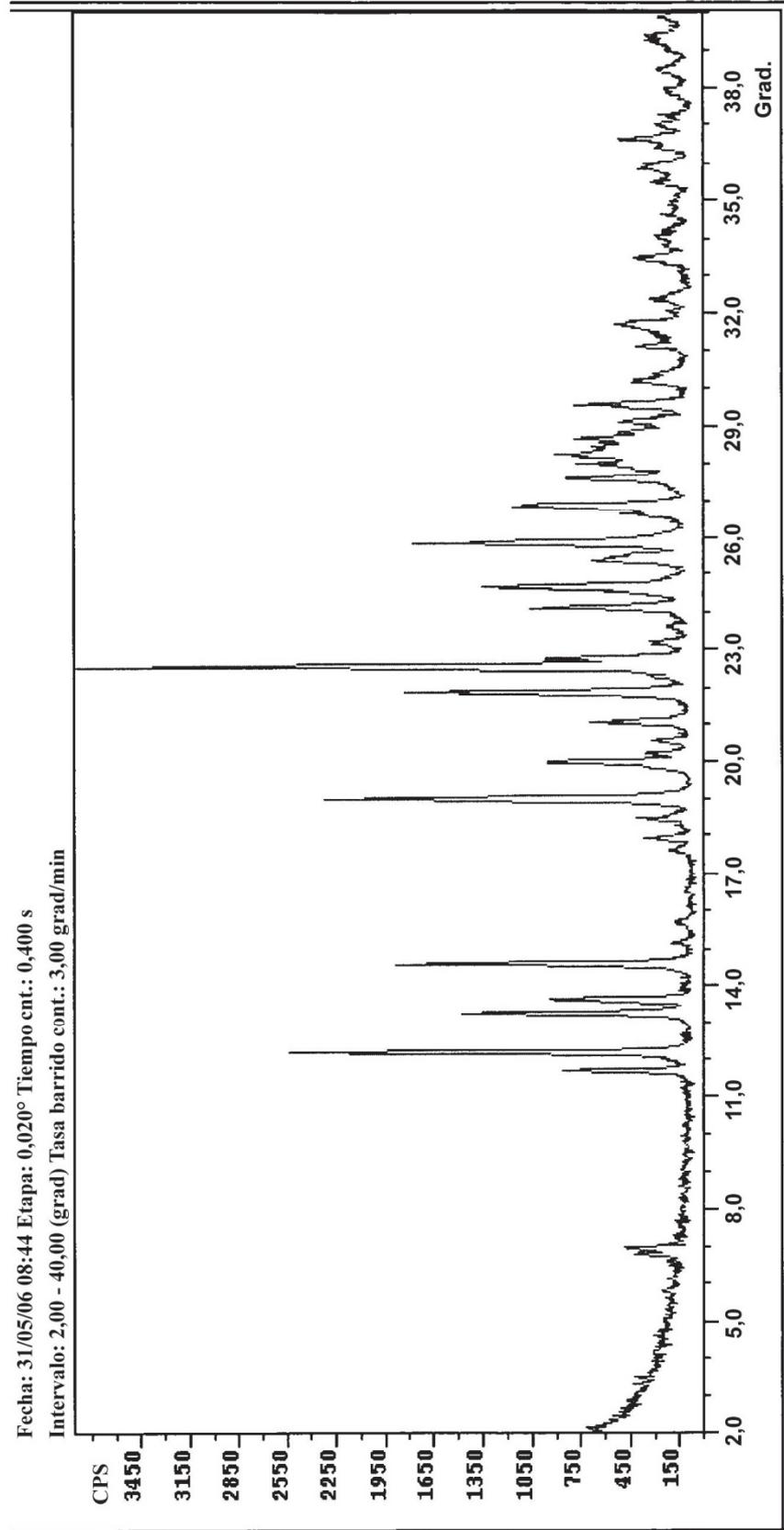


Figura 8b. Traza de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma VIII de **Ib**.

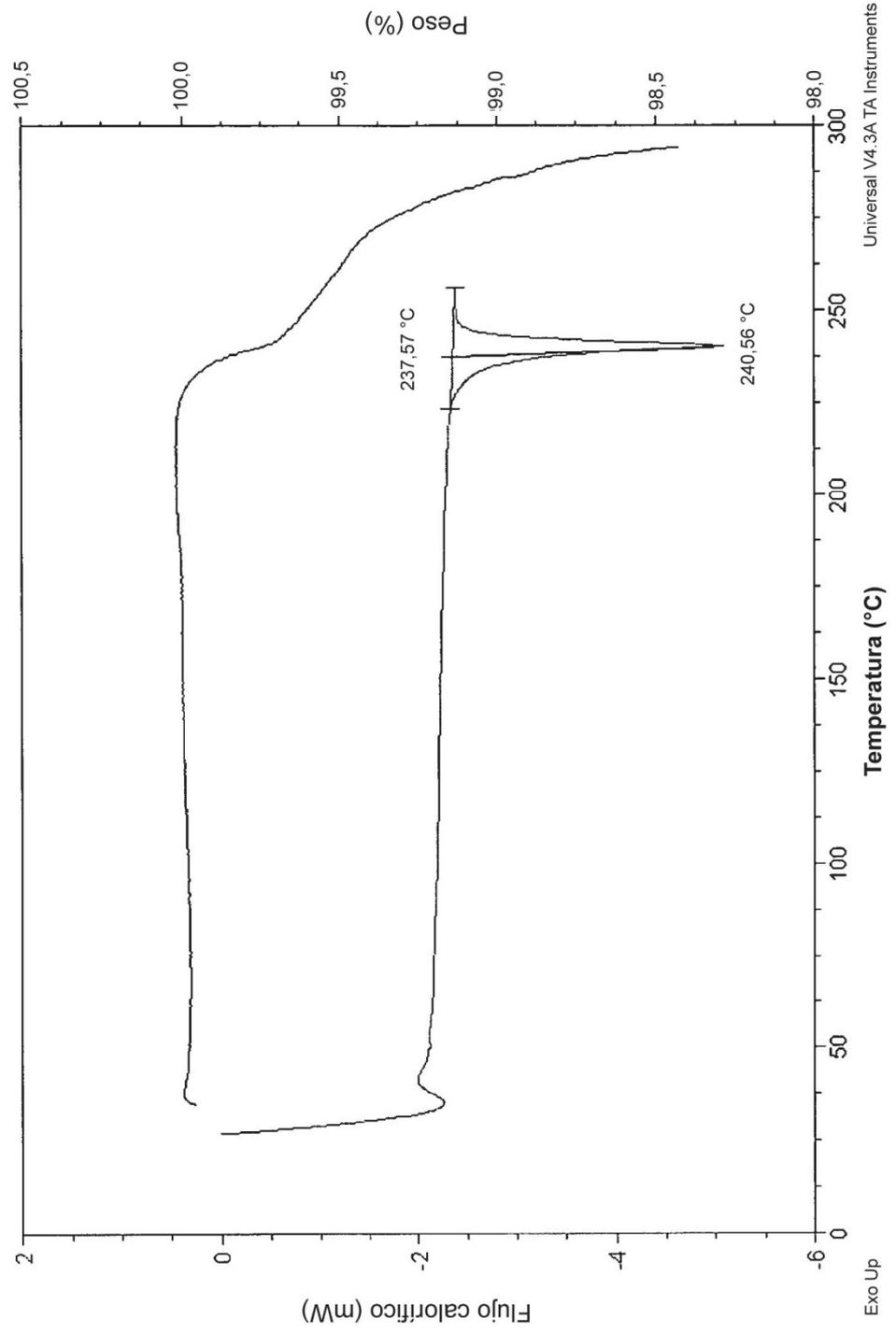


Figura 9a. Difracción de rayos X en polvo de la forma polimórfica forma IX de **Ib**.

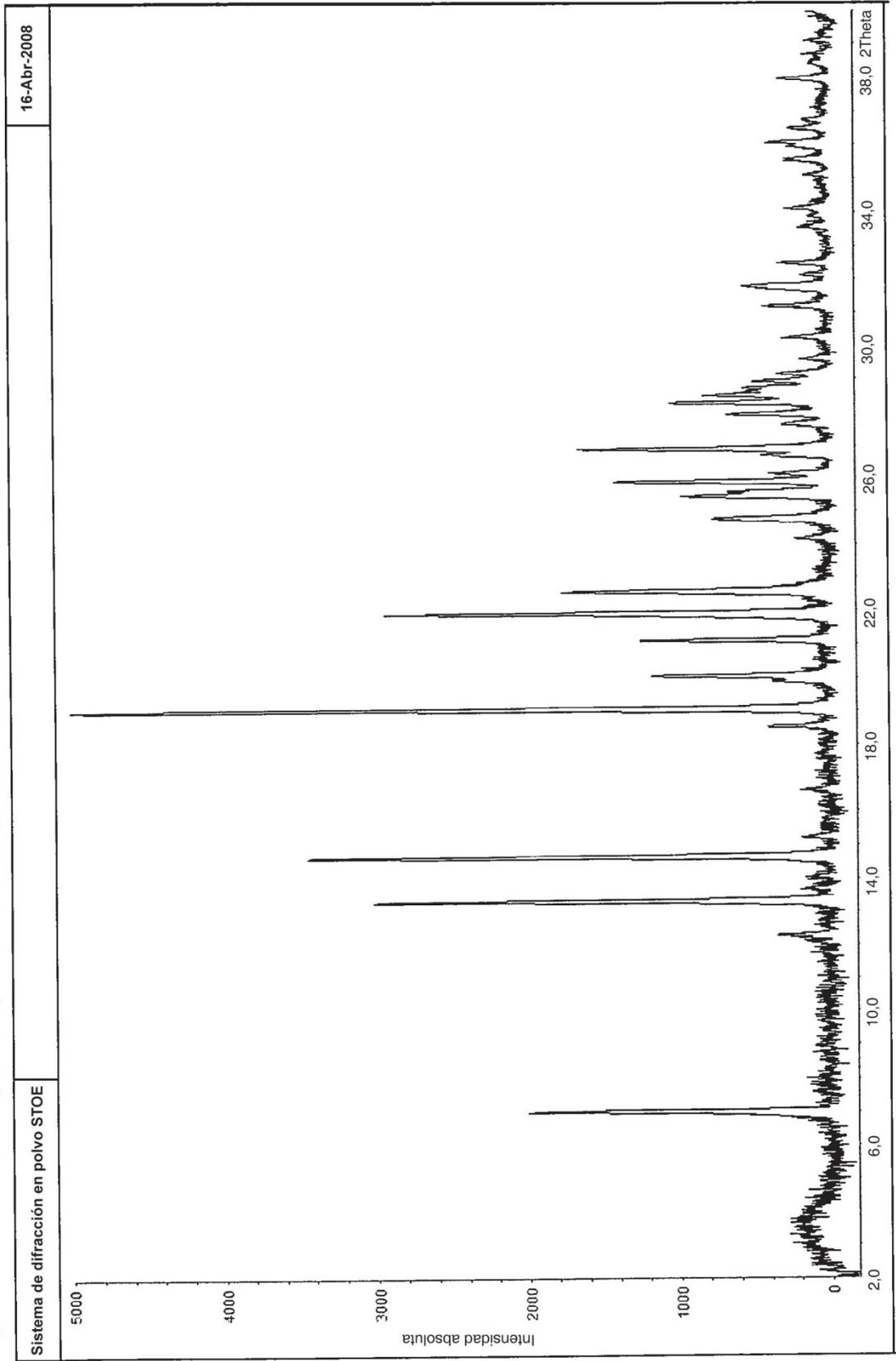


Figura 9b. Trazo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y traza de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la forma polimórfica forma IX de **Ib**.

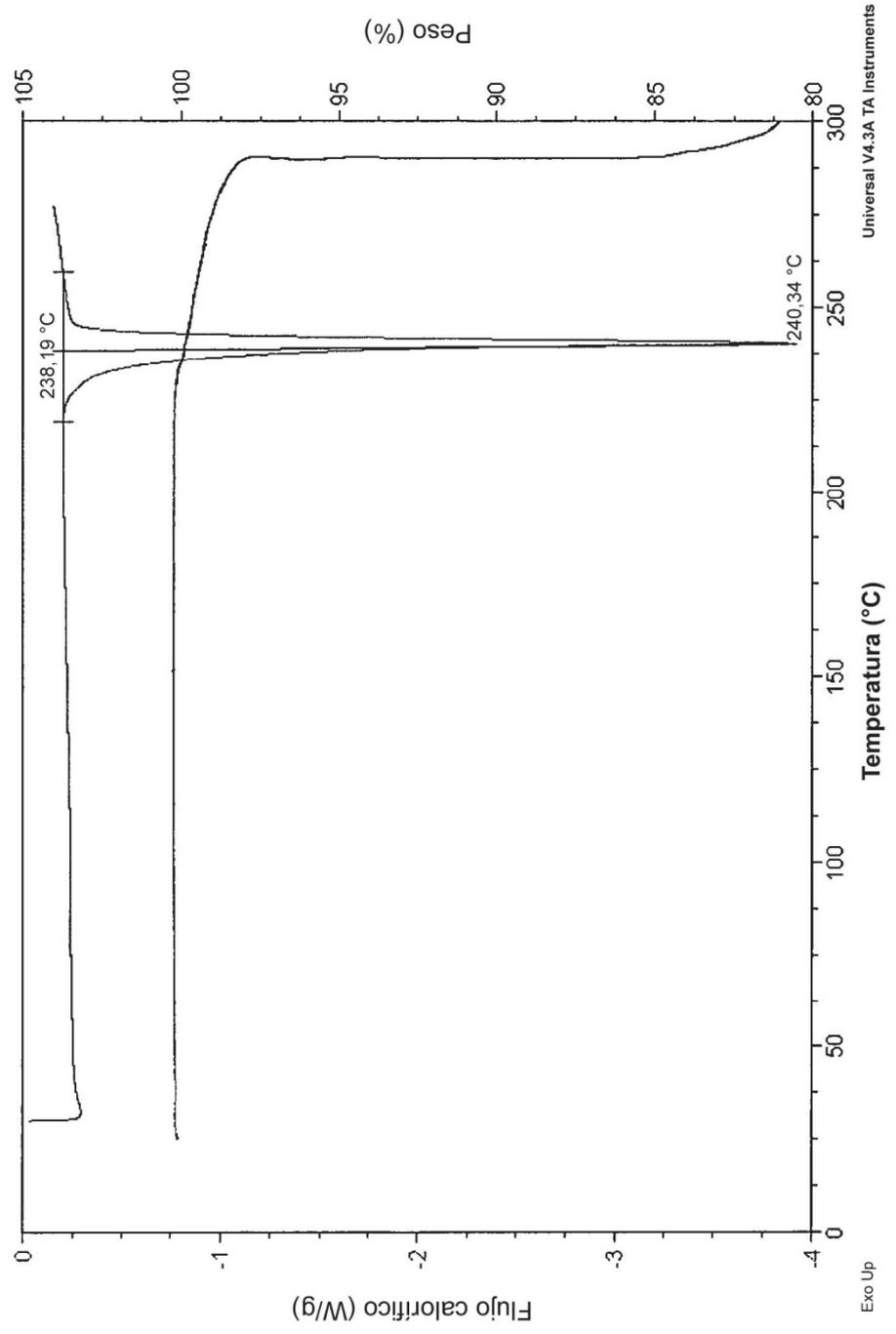


Figura 10. Difracción de rayos X en polvo del estado amorfo de Ib.

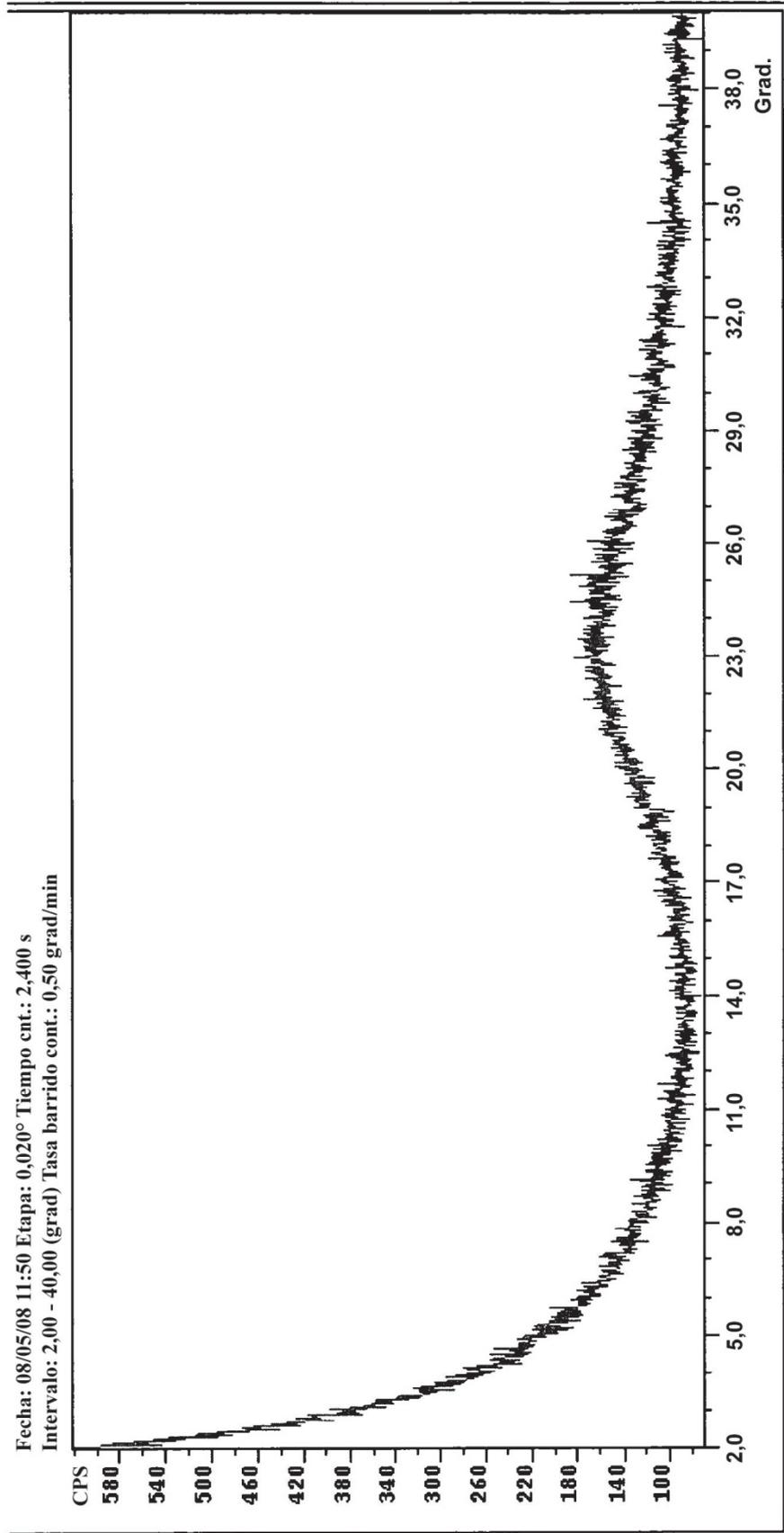


Figura 11. El esquema de interconversión para las formas polimorfas cristalinas I-IX y el estado amorfo de Ib.

