

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 409**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/US2015/034649**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15730621 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3154983**

54 Título: **Formas sólidas de un compuesto antiviral**

30 Prioridad:

11.06.2014 US 201462010919 P

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

06.10.2020

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**LAPINA, OLGA, VIKTOROVNA;
SHI, BING;
WANG, FANG y
WOLCKENHAUER, SCOTT, ALAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 785 409 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 sólidas de un compuesto antiviral

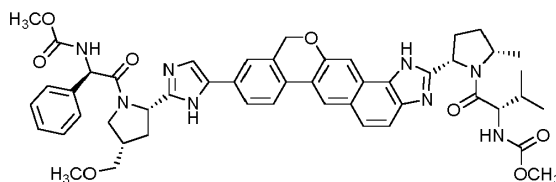
5 **Antecedentes**

La presente divulgación se refiere en general a formas sólidas cristalinas del compuesto {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo, designado en el presente documento como Compuesto I, a procesos para elaborar estas formas y a sus métodos terapéuticos de uso.

La hepatitis C está reconocida como una enfermedad viral crónica del hígado. Aunque los fármacos dirigidos al hígado se usan ampliamente y han demostrado su eficacia, la toxicidad y otros efectos secundarios han limitado su utilidad. Los inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) son útiles para limitar el establecimiento y la progresión de la infección por el VHC, así como en los ensayos de diagnóstico para el VHC.

Sumario

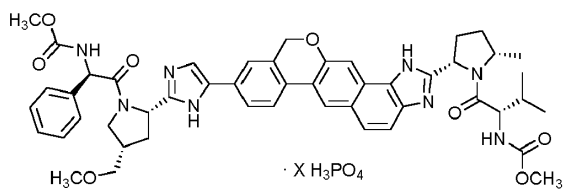
El compuesto I que se sabe que exhibe propiedades antivirales puede sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2013/075029. El compuesto I tiene la fórmula:



I

La presente divulgación proporciona formas cristalinas del Compuesto I y sus sales, cocrystalos, hidratos y solvatos. En el presente documento también se describen procesos para preparar las formas mesofase y cristalina del Compuesto I y los métodos para usarlo en el tratamiento de la hepatitis C.

Las realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a formas cristalinas de un complejo de fosfato del Compuesto I, fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato ("fosfato del Compuesto I"), que tiene la fórmula:



en el que X puede estar entre 2 y 3,5. El fosfato del Compuesto I puede aparecer en varias formas como se describe más adelante en el presente documento: Forma VII de fosfato del Compuesto I, Forma VIII de fosfato del Compuesto I, Forma IX de fosfato del Compuesto I, Forma X de fosfato del Compuesto I, Forma XI de fosfato del Compuesto I, Forma XII de fosfato del Compuesto I, Forma XIII de fosfato del Compuesto I, Forma XIV de fosfato del Compuesto I y Forma XV de fosfato del Compuesto I.

Por lo tanto, una realización según la invención es fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo cristalino (Forma XII del fosfato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 3,8, 7,5 y 24,2 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, según lo determinado en un difractor usando radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.

Otra realización según la invención es fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

crystalino (Forma XIV del fosfato del Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $3,5$ y $6,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, como se determina en un difractorómetro usando radiación de Cu-K α a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una difracción de polvo en rayos (XRPD) de la Forma I del Compuesto I.

La figura 2 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma I del Compuesto I.

10

La figura 3 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma I del Compuesto I.

La figura 20 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma VII del fosfato del Compuesto I.

15

La figura 21 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I.

La figura 22 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I.

20

La figura 23 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I.

La figura 24 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma IX del fosfato del Compuesto I.

La figura 25 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma IX del fosfato del Compuesto I.

25

La figura 26 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma IX del fosfato del Compuesto I.

La figura 27 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma X del fosfato del Compuesto I.

30

La figura 28 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma XI del fosfato del Compuesto I.

La figura 29 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma XI del fosfato del Compuesto I.

35

La figura 30 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma XI del fosfato del Compuesto I.

La figura 31 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma XII del fosfato del Compuesto I.

40

La figura 32 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma XII del fosfato del Compuesto I.

La figura 33 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma XII del fosfato del Compuesto I.

45

La figura 34 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma XIII del fosfato del Compuesto I.

La figura 35 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma XIV del fosfato del Compuesto I.

La figura 36 muestra un análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma XIV del fosfato del compuesto I.

50

La figura 48 muestra una difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma XV del fosfato del Compuesto I.

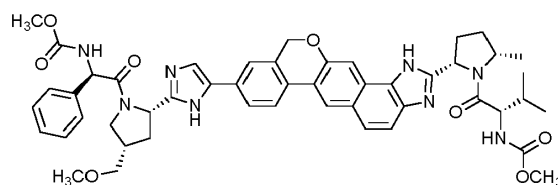
La figura 49 muestra una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC) de la Forma XV del fosfato del Compuesto I.

55

Descripción detallada

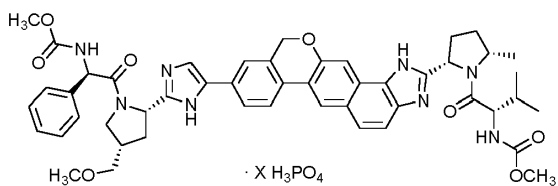
El compuesto $\{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2-\text{fenilacetil}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2-d]\text{imidazol-2-il}]-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo designado en el presente documento como Compuesto I, tiene la fórmula:}$

60



I.

La presente divulgación se refiere a formas cristalinas del fosfato del Compuesto I y a procesos para elaborar las formas cristalinas. El complejo fosfato del Compuesto I, fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-{(2R)-2-
 5 [(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)-4-(metoximetil) pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno [4', 3': 6,
 7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato ("fosfato del Compuesto I") tiene la fórmula:



En algunas realizaciones, X puede estar entre 2 y 3,5. El fosfato del Compuesto I puede aparecer en varias formas como se describe más adelante en el presente documento: Forma VII de fosfato del Compuesto I, Forma VIII de fosfato del Compuesto I, Forma IX de fosfato del Compuesto I, Forma X de fosfato del Compuesto I, Forma XI de fosfato del Compuesto I, Forma XII de fosfato del Compuesto I, Forma XIII de fosfato del Compuesto I, Forma XIV de fosfato del Compuesto I y Forma XV de fosfato del Compuesto I.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, con las siguientes palabras y frases se pretende que tengan los significados como se indica más adelante, a excepción en la medida en la que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

El término "complejo" se refiere a una formación resultante de la interacción entre el Compuesto I y otra molécula.

El término "solvato" se refiere a un complejo formado combinando el Compuesto I y un disolvente.

El término "co-cristal" se refiere a un material cristalino formado combinando el Compuesto I o cualquier Fórmula desvelada en el presente documento y uno o más formadores de co-cristal (es decir, una molécula, ion o átomo). En ciertos casos, los co-cristales pueden tener propiedades mejoradas en comparación con la forma original (es decir, la molécula libre, el zwitterion, etc.) o una sal del compuesto original. Las propiedades mejoradas pueden ser una mayor solubilidad, una mayor disolución, una mayor biodisponibilidad, una mayor respuesta a la dosis, una menor higroscopicidad, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto difícil de sal o no salino, una diversidad de formas reducida, una morfología más deseada y similares. Los expertos en la técnica conocen métodos para fabricar y caracterizar cocristales.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluido el Compuesto I, también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitaciones, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio) ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que isótopos, tales como ^3H ^{13}C y ^{14}C se incorporan. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o imagen, tal como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes

La divulgación también incluye el Compuesto I, en el que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono es/son reemplazados por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la semivida del Compuesto I cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien

conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

5 Los compuestos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o necesidad de dosis reducidas. Un compuesto marcado por ¹⁸F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los
10 compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación y profármacos de los mismos pueden prepararse, generalmente, llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ²H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosis reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se
15 entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el Compuesto I.

La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se
20 indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de la presente divulgación, se pretende que cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) represente a deuterio.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero que necesite dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en función del sujeto que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el modo de la administración y similares, que un experto en la técnica puede determinar fácilmente.

30 Además, las abreviaturas como se usan en el presente documento tienen los significados respectivos de la siguiente manera:

μl	Microlitro
μm	Micrómetro
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
ACN	Acetonitrilo
API	Principio farmacéutico activo
BE	Éter butílico
BN	Butironitrilo
DCM	Diclorometano
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DVS	Sorción dinámica de vapor
eq.	equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramo
h	Hora
CI	Cromatografía iónica
IPA	Isopropanol
IPE	Éter diisopropílico
IPAc	Acetato de isopropilo
KF	Valoración de Karl Fischer
kV	kilovoltios

MEK	Metiletilcetona
MeOH	Metanol
MIBK	Metilisobutilcetona
mA	Miliamperios
mg	Miligramo
min	Minuto
ml/ml	Millilitro
MTBE	Éter terc-metilbutílico
RMN	Resonancia magnética nuclear
PLM	Microscopia de luz polarizada
TA	Temperatura ambiente
s	Segundo
TGA	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
XRPD	Difracción de rayos X en polvo

Formas del fosfato del Compuesto I

5 Como se ha descrito en general anteriormente, la presente divulgación proporciona formas cristalinas de fosfato del Compuesto I, que se designan como Formas VII a XV.

10 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il}]-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo cristalino (Forma VII del fosfato de Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: } 7,5, 14,6 \text{ y } 21,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta, \text{ según lo determinado en un difractómetro usando radiación de Cu-K}\alpha \text{ a una longitud de onda de } 1,5406 \text{ \AA}. \text{ El difractograma comprende picos adicionales a } 7,2 \text{ y } 19,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta. \text{ La Forma VII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 20.}$

15 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il}]-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo cristalino (Forma VIII del fosfato de Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: } 4,2, 8,3, \text{ y } 16,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta, \text{ según lo determinado en un difractómetro usando radiación de Cu-K}\alpha \text{ a una longitud de onda de } 1,5406 \text{ \AA}. \text{ El difractograma comprende picos adicionales en } 10,1, 11,5 \text{ y } 13,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta. \text{ La Forma VIII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 21.}$

25 En algunas realizaciones, la Forma XII del fosfato del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endotermya a aproximadamente 181°C . La Forma VIII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su curva de DSC completa tan sustancialmente como se muestra en **Figura 22**.

30 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il}]-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo cristalino (Forma IX del fosfato de Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: } 8,4, 16,1 \text{ y } 16,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta, \text{ según lo determinado en un difractómetro usando radiación de Cu-K}\alpha \text{ a una longitud de onda de } 1,5406 \text{ \AA}. \text{ El difractograma comprende picos adicionales a } 10,2, 20,5 \text{ y } 21,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta. \text{ La Forma IX del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 24.}$

40 En algunas realizaciones, la Forma IX del fosfato del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endotermya a aproximadamente 177°C y una endotermya a aproximadamente 204°C . La Forma IX del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su curva de DSC completa tan sustancialmente como se muestra en la **Figura 25**.

5 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma X del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $6,6, 9,5$ y $10,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $3,4$ y $4,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma X del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 27**.

10 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma XI del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $8,9, 13,1$ y $18,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $4,0$ y $17,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma XI del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 28**.

20 En algunas realizaciones, la Forma XI del fosfato del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endotermita a aproximadamente 177°C y una endotermita a aproximadamente 204°C . La Forma XI del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su curva de DSC completa tan sustancialmente como se muestra en la **Figura 29**.

25 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma XII del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $3,8, 7,5$ y $24,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $8,5, 10,0$ y $12,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma XII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 31**.

35 En algunas realizaciones, la Forma XII del fosfato del Compuesto I se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endotermita a aproximadamente 177°C y una endotermita a aproximadamente 204°C . La Forma XII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su curva de DSC completa tan sustancialmente como se muestra en la **Figura 32**.

40 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma XIII del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $4,1, 15,9$ y $22,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $7,9, 10,0$ y $17,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma XIII del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 34**.

45 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma XIV del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $3,5$ y $6,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, como se determina en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $8,3$ y $12,0^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma XIV del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 35**.

50 El fosfato de $\{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-[2-(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-2\text{-fenilacetilo}]-4-(\text{metoximetil})\text{pirrolidin-2-il}]-1\text{H-imidazol-5-il}]-1,11\text{-dihidroisocromeno}[4',3':6,7]\text{nafto}[1,2\text{-d}]\text{imidazol-2-il})-5\text{-metilpirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il})\text{carbamato de metilo cristalino (Forma XV del fosfato de Compuesto I)}$ caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: $4,0, 23,0$ y $24,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de $\text{Cu-K}\alpha$ a una longitud de onda de $1,5406 \text{ \AA}$. El difractograma comprende picos adicionales a $7,8$ y $15,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. La Forma XV del fosfato del Compuesto I también se caracteriza por su difractograma completo de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la **Figura 48**.

Procedimientos de uso

5 Las formas sólidas de fosfato del Compuesto I descritas en el presente documento se administran para el tratamiento del VHC. Las vías de administración incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalador, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto, tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

10 La administración oral se puede llevar a cabo administrando cualquiera de las formas de fosfato del Compuesto I en cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares.

15 Los compuestos se formulan, preferentemente, en una forma de dosificación unitaria. La expresión “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente pequeñas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado. Generalmente, los compuestos se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

20 Para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene típicamente de 0,1 mg a 2 g de un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada en realidad la determinará normalmente un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 En una realización, un principio activo (es decir, fosfato del Compuesto I, como se describe en el presente documento) o una composición farmacéutica que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de uno o más de sujetos infectados con el genotipo 1 del VHC, sujetos infectados con el genotipo 2 del VHC, sujetos infectados con el genotipo 3 del VHC, sujetos infectados con el genotipo 4 del VHC, sujetos infectados con el genotipo 5 del VHC y/o sujetos infectados con el genotipo 6 del VHC. En una realización, el principio activo o la
30 composición farmacéutica que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de sujetos infectados con VHC de genotipo 1, que incluye el genotipo 1a y/o el genotipo 1b. En otra realización, el principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de sujetos infectados con VHC de genotipo 2, que incluye el genotipo 2a, el genotipo 2b, el genotipo 2c y/o el genotipo 2d. En otra realización, el principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de
35 sujetos infectados con VHC de genotipo 3, que incluye el genotipo 3a, el genotipo 3b, el genotipo 3c, el genotipo 3d, el genotipo 3e y/o el genotipo 3f. En otra realización, el principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de sujetos infectados con VHC de genotipo 4, que incluye el genotipo 4a, el genotipo 4b, el genotipo 4c, el genotipo 4d, el genotipo 4e, el genotipo 4f, el genotipo 4g, el genotipo 4h, el genotipo 4i y/o el genotipo 4j. En otra realización, el principio activo o la composición farmacéutica
40 que comprende el principio activo son eficaces en el tratamiento de sujetos infectados con VHC de genotipo 5, que incluye el genotipo 5a. En otra realización, el principio activo o composición farmacéutica que comprende el principio activo eficaz en el tratamiento de sujetos infectados con VHC de genotipo 6, incluido el genotipo 6a.

45 En algunas realizaciones, el principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio activo se administra, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos para tratar el VHC (tal como un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC o un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC), durante aproximadamente 24 semanas, durante aproximadamente 16 semanas o durante aproximadamente 12 semanas o menos. En realizaciones adicionales, el principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio activo se administra, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos para tratar el VHC (tal como un inhibidor de la proteasa NS3
50 del VHC o un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC), durante aproximadamente 24 semanas o menos, aproximadamente 22 semanas o menos, aproximadamente 20 semanas o menos, aproximadamente 18 semanas o menos, aproximadamente 16 semanas o menos, aproximadamente 12 semanas o menos, aproximadamente 10 semanas o menos, aproximadamente 8 semanas o menos, o aproximadamente 6 semanas o menos o aproximadamente 4 semanas o menos. El principio activo o la composición farmacéutica que comprende el principio
55 activo puede administrarse una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana.

60 En realizaciones adicionales, se logra una respuesta virológica sostenida aproximadamente a las 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas o 16 semanas, o aproximadamente a las 20 semanas, o aproximadamente a las 24 semanas, o aproximadamente a los 4 meses, o aproximadamente a los 5 meses o aproximadamente a los 6 meses o aproximadamente a 1 año o aproximadamente a los 2 años.

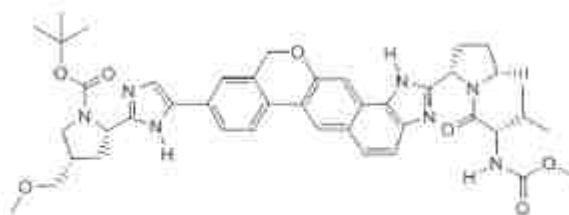
Ejemplos

65 **Ejemplo 1 Cribados de formas estables**

El compuesto I se puede sintetizar de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2013/075029 o la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/010,813 (presentado a la vez con la presente y titulada "Processes for Preparing Antiviral Compounds"). Se realizó un cribado de forma estable en un intento de obtener una forma cristalina del Compuesto I usando de 10 a 20 volúmenes del disolvente primario y de 5 a 10 volúmenes de antidisolvente (si corresponde).

1.1 Forma I del Compuesto I (referencia)

Se realizó un cribado adicional de la forma estable usando el mismo procedimiento descrito anteriormente, pero incluía un intermedio cristalino (Compuesto II mostrado a continuación) como semillas.



Compuesto II

El Compuesto II puede sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 2013/075029 o la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/010,813. Se formaron partículas en forma de aguja en butironitrilo, propionitrilo, MEK/tolueno, MEK/IPE y 2-pentanona/tolueno. Los patrones de XRPD de los sólidos húmedos fueron en su mayoría consistentes entre sí con cambios menores en los picos. La nueva forma se denomina Forma I del Compuesto I, que se cree que son solvatos de canal isoestructurales con los respectivos disolventes. Después de secar al aire, todos los sólidos dieron patrones de XRPD amorfos.

Se realizó otro cribado de forma estable usando el Compuesto I tratado con carbono (Darco G-60), disolventes, antidisolvente (éter diisopropílico (IPE)) y semillas de la Forma I del Compuesto I. Este cribado dio los sólidos cristalinos de disolventes adicionales, como se resume en la Tabla 1. Los patrones de XRPD de todos estos solvatos son consistentes con la Forma I. Se observó que los solvatos se convertían en sólidos amorfos después de secar. Los patrones de XRPD del Compuesto I se obtuvieron en el entorno experimental de la siguiente manera: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido $2\text{-}40^\circ$, tamaño de la etapa $0,0167^\circ$, tiempo de recuento: 15,875 s.

Tabla 1. Cribado de la forma estable del Compuesto I tratado con carbono

Disolventes	PLM	Comentarios
Agua	Amorfo	Pasta
Agua/EtOH	Amorfo	Recubrimiento de fase adhesiva
ACN/IPE	Birrefringente	Pasta de agujas
MeOH/IPE	Solución	Semillas disueltas
EtOH/IPE	Solución	Semillas disueltas
Acetona/IPE	Birrefringente	Pasta espesa de agujas
IPA/IPE	Amorfo	Recubrimiento adhesivo
MEK/IPE	Birrefringente	Pasta espesa de agujas
MIBK/IPE	Birrefringente	Pasta blanca
DCM/IPE	Birrefringente	Suspensión espesa de agujas pequeñas
THF/IPE	Solución	Semillas disueltas
2-MeTHF/IPE	Amorfo	Pasta
EtOAc/IPE	Birrefringente	Pasta espesa de agujas
IPAc/IPE	Amorfo	Pasta
Tolueno	Amorfo	Recubrimiento adhesivo

La cristalinidad de la Forma I del Compuesto I puede mejorarse usando una mezcla de butironitrilo/éter butílico (BN/BE) de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 5 El experimento de cristalización se inició con de 40 a 75 mg de Compuesto I en 1,1 a 3,0 ml de un BN/BE en una proporción de 7:4 (disolventes anhidros). La muestra se mantuvo a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 23 días sin agitación y se formaron cristales en la solución. Posteriormente, la fase líquida se reemplazó con éter butílico y los sólidos se obtuvieron por centrifugación. Estos sólidos, correspondientes a la Forma I del Compuesto I se usaron para la etapa posterior como semilla.
- 10 El Compuesto I purificado (709,8 mg) se preparó a partir de una solución de etanol a reflujo con Darco G-60 y se añadió a un nuevo vial mediante un filtro. Mientras se agitaba, se añadieron 7 ml de butironitrilo (BN) anhidro. Se obtuvo una solución de color naranja claro. Mientras se agitaba, se añadieron lentamente 4 ml de éter butílico (BE) anhidro. A la solución se añadieron 7,7 mg de la Forma I del Compuesto I (del experimento de cristalización BN:BE anterior) como semilla. La solución se volvió turbia y las semillas no se disolvieron. La muestra se agitó durante
- 15 aproximadamente 10 minutos antes de que se detuviera la agitación. El vial se tapó y se colocó en un frasco con algo de sólidos de P₂O₅ a temperatura ambiente. Después de 6 días, se observó una capa fina de precipitado amarillo brillante en la pared y el fondo del vial. La fase líquida se retiró y se añadieron 3 ml de éter butílico anhidro. Los sólidos se rasparon del vial con una espátula. La suspensión se calentó a aproximadamente 30°C durante más de media hora y se mantuvo durante aproximadamente 1 hora antes de enfriar hasta 20 °C a aproximadamente
- 20 0,1°C/min (sin agitación). La muestra se almacenó en un frasco con sólidos de P₂O₅ durante 5 días. La muestra se filtró al vacío usando un filtro de nylon de 0,22 µm, se lavó con 2 x 200 µl de éter butílico anhidro y se secó al aire a presión reducida durante aproximadamente 5 minutos.

- 25 El análisis XRPD de la muestra mostró buenos picos muy agudos como se muestra en la **Figura 1**. La configuración del análisis XRPD fue la siguiente: 45 kV, 40 mA, Kα1 = 1,5406 Å, intervalo de barrido 1-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 36,83 s. Los picos característicos de la Forma I del Compuesto I cristalino incluyen: 2.9, 3.6, 4.8, 5.2, 6.0° 2θ (**Figura 1**). El patrón de XRPD de la Forma I se indexó con éxito, lo que indica que la Forma I se compone principalmente de una sola fase cristalina. Se observó un volumen de células unitarias extremadamente grande que contenía hasta ~60 moléculas de API en la célula unitaria. El halo amorfo observado
- 30 en el patrón de XRPD podría ser el resultado del tamaño de la célula unitaria. No se pudo estimar la estequiometría de éter butílico. Se encontraron dos soluciones de indexación alternativas: monoclinica y ortorrómbica.

- Los datos de DSC y TGA confirmaron que la Forma I es una forma solvatada. La DSC muestra una amplia endotermia con inicio a 109 °C y una pequeña endotermia con inicio a 177 °C (**Figura 2**). El TGA muestra una
- 35 pérdida de peso del 22 % por debajo de 150 °C (**Figura 3**).

Ejemplo 2 Cribados de la sal/cocrystal del Compuesto I

- 40 Los cribados de sal/cocrystal proporcionaron sales o complejos cristalinos con ácido fosfórico. Entre esas sales, el fosfato del Compuesto I tiene ocho patrones únicos de XRPD.

2.2 fosfato del Compuesto I

- 45 La Forma VII del fosfato del Compuesto I cristalino se obtuvo primero de una solución de EtOH/agua con un exceso significativo de ácido fosfórico (10 equivalentes). Más tarde se encontraron ocho formas cristalinas (Tabla 3) en el cribado de forma estable. Se observó la Forma VII del fosfato del Compuesto I en los sólidos húmedos de EtOH/agua y se convirtió en la Forma VIII de fosfato del Compuesto I tras el secado al vacío. La Forma IX del fosfato del Compuesto I se obtuvo después del secado al aire de la Forma VII. La Forma X del fosfato del Compuesto I se formó mediante suspensión durante 2 semanas en agua o en una solución de agua y etanol con una actividad de
- 50 agua de 0,9. Esta forma se convirtió en la Forma XI el fosfato del Compuesto I después del secado. La Forma XII del fosfato del Compuesto I se obtuvo a partir de metanol y tenía el mismo patrón de XRPD después del secado. La Forma XIII de fosfato del Compuesto I se formó en acetona o MEK y se convirtió en la Forma VIII de fosfato del Compuesto I al secarse. La Forma XIV del Compuesto I se obtuvo a partir de una mezcla de acetona/agua a 9:1 o una mezcla de 2-MeTHF/agua A 10:1, y tenía el mismo patrón de XRPD después del secado al aire. Se encontró
- 55 que la mayoría de estas formas eran hidratos, excepto la Forma XIII del fosfato del Compuesto I, que es un solvato de canal. La Forma XII de fosfato del Compuesto I (húmeda) podría ser un hidrato o un solvato, y se convierte en un hidrato isoestructural después del secado en condiciones ambientales.

Tabla 3. Formas cristalinas del fosfato del compuesto I

Forma húmeda	Disolvente	Clasificación de la forma	Condiciones de secado	Forma después del secado	Clasificación de la forma después del secado	Cantidad de H ₃ PO ₄ mediante CI
VII	Agua (24 h); EtOH/agua	Hidratado	Vacío	a VIII	Hidrato (~3 eq.)	3-3,5 eq.

Forma húmeda	Disolvente	Clasificación de la forma	Condiciones de secado	Forma después del secado	Clasificación de la forma después del secado	Cantidad de H ₃ PO ₄ mediante CI
	(1:3)		temperatura ambiente; o a 45 °C		de agua)	
			Secado al aire	IX	Hidrato (~7 eq. de agua)	-
X	actividad del agua 0,9; agua (2 semanas)	Hidratado	Vacío a 45 °C; o secado al aire	XI	Hidrato (~4,4 eq. de agua)	2-2,5 eq.
XII	MeOH	Posible hidrato o solvato	Secado al aire	XII	Hidrato (2-3 eq. de agua) Nota: sin MeOH residual por RMN	~3 eq.
XIII	Acetona, MEK	Posible solvato de canal	Secado al aire	VIII	Hidrato (~3 eq. de agua)	-
XIV	Acetona/agua (10: 1); 2-MeTHF/MeOH/agua (10:1:1); A/MeOH/agua (10:1:1) IP	Posible hidrato	Secado al aire	XIV	Hidrato (~3 eq. de agua)	~2,5 eq.
XV	EtOH	Posible hidrato o solvato	Secado al aire	VIII	Hidrato (~3 eq. de agua)	3-3,5 eq.

2.2.1 Forma VII del fosfato del Compuesto I (referencia)

5 El análisis XRPD de la Forma VII del fosfato del Compuesto I se realizó sobre los sólidos húmedos obtenidos de EtOH/agua (1:3) usando la siguiente configuración experimental: 45 kV, 40 mA, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma VII del fosfato del Compuesto I incluyen: 7,2, 7,5, 14,6, 19,3, 21,6 ° 2 θ (**Figura 20**). La Forma VII del fosfato del Compuesto I se convirtió en la Forma VIII del fosfato del Compuesto I tras el secado al vacío.

10

2.2.2 Forma VIII del fosfato del Compuesto I (referencia)

15 El siguiente procedimiento se usó para obtener la Forma VIII del fosfato del Compuesto I: una solución del Compuesto I (1,0 g) y ácido fosfórico al 85 % (1,3 g), agua (9,0 ml) y etanol (3,0 ml) se calentó a 30 °C y se sembró con semillas del fosfato del Compuesto I (5 mg). La mezcla se enfrió de 30 °C a 0 °C. Los sólidos se aislaron por filtración, se aclararon con una solución de 72,5 % de agua, 19 % de etanol y 8,5 % de ácido fosfórico (3 x 2 ml) y se secaron para proporcionar la Forma VIII de fosfato del Compuesto I (1,4 g).

15

20 El análisis XRPD de la Forma VIII de fosfato del Compuesto I se realizó para los sólidos secos usando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma VIII de fosfato del Compuesto I incluyen: 4,2, 8,3, 10,1, 11,5, 13,1, 16,0° 2 θ (**Figura 21**).

20

25 El análisis de DSC se realizó utilizando 2-3 mg de muestra de la Fórmula VIII del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 22**). El termograma de DSC mostró múltiples eventos endotérmicos, incluida la pérdida de disolvente por debajo de 100 °C y el inicio de la fusión a 181 °C.

25

30 Los datos de TGA se obtuvieron usando 2-3 mg de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 23**). El termograma de TGA de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso del 5,7 % por debajo de 100 °C correspondiente a la pérdida de disolvente residual. El análisis KF mostró un contenido de agua del 5,4 %. El análisis de CI mostró 3-3,5 equivalentes de ácido fosfórico en la Forma VIII de fosfato del Compuesto I.

30

2.2.3 Forma IX del fosfato del Compuesto I (referencia)

35

La Forma IX del fosfato del Compuesto I se obtuvo después de secar la Forma VII del fosfato del Compuesto I en condiciones ambientales. El análisis de XRPD de la Forma IX del fosfato del Compuesto I se realizó usando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma IX del fosfato del Compuesto I incluyen: 8,4, 10,2, 16,1, 16,3, 20,5, 21,7° 2 θ (**Figura 24**).

El análisis de DSC se realizó utilizando 2-3 mg de muestra de la forma IX del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 25**). El termograma de DSC mostró múltiples eventos endotérmicos, incluida la pérdida de disolvente por debajo de 150 °C y dos endotermias amplias con inicio a 177 °C y 204 °C.

Los datos de TGA se obtuvieron usando 5-6 mg de la Forma IX del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 26**). El termograma de TGA de la Forma IX del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso del 9,7 % por debajo de 120 °C correspondiente a la pérdida de disolvente residual. El análisis de KF mostró aproximadamente 11,4 % de contenido de agua, correspondiente a 6-7 equivalentes de agua.

2.2.4. Forma X del fosfato del Compuesto I (referencia)

La Forma X del fosfato del Compuesto I se obtuvo de una pasta de 2 semanas de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en agua o una mezcla de EtOH/agua de 0,9 de actividad de agua (~50 mg de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en 1 ml de disolvente). El análisis de XRPD de la Forma X del fosfato del Compuesto I se realizó usando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma X del fosfato del Compuesto I incluyen: 3,4, 4,3, 6,6, 9,5, 10,6 ° 2 θ (**Figura 27**). La Forma X del fosfato del Compuesto I se convirtió en la Forma XI del fosfato del Compuesto I tras secado al aire o al vacío. La Forma X del fosfato del Compuesto I parece ser una forma hidratada.

2.2.5 Forma XI del fosfato del Compuesto I (referencia)

La Forma XI del fosfato del Compuesto I se obtuvo después del secado de la Forma X del fosfato del Compuesto I. El análisis de XRPD de la Forma XI del fosfato del Compuesto I se realizó utilizando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma XI del fosfato del Compuesto I incluyen: 4,0, 8,9, 13,1, 17,5, 18,1° 2 θ (**Figura 28**).

El análisis de DSC se realizó usando 2-3 mg de muestra de la forma XI del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 29**). El termograma de DSC mostró múltiples eventos endotérmicos, incluida la pérdida de disolvente por debajo de 150 °C y dos endotermias amplias con inicio a 172 °C y 198 °C.

Los datos de TGA se obtuvieron usando 3-4 mg de la Forma XI del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 30**). El termograma de TGA de la Forma XI del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso del 7,1 % por debajo de 120 °C, correspondiente a la pérdida de disolvente residual (~4 equivalentes de agua).

2.2.6 Forma XII del fosfato del Compuesto I

La Forma XII del fosfato del Compuesto I se obtuvo de la pasta de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en MeOH (~50 mg de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en 1 ml de disolvente). El análisis de XRPD se realizó utilizando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma XII del fosfato del Compuesto I incluyen: 3,8, 7,5, 8,5, 10,0, 12,4, 16,9° 2 θ (**Figura 31**). No se observaron cambios significativos después del secado de la forma XII del fosfato del Compuesto I. La Forma XII de fosfato del Compuesto I parece ser una forma hidratada debido al contenido de agua del 4 % por KF y sin MeOH residual por RMN.

El análisis DE DSC se realizó utilizando 2-3 mg de muestra de la Forma XII del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 32**). El termograma de DSC mostró múltiples eventos endotérmicos, incluida la pérdida de disolvente por debajo de 120 °C y dos endotermias amplias con inicio a 191 °C y picos a 205 °C y 229 °C, respectivamente.

Los datos de TGA se obtuvieron usando 3-4 mg de la Forma XII del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 33**). El termograma de TGA de la Forma XII del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso del 3,8 % por debajo de 120 °C, correspondiente a la pérdida de disolvente residual (~ 2,5 equivalentes de agua).

2.2.7 Forma XIII del fosfato del Compuesto I (referencia)

La Forma XIII del fosfato del Compuesto I se obtuvo de la pasta de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en acetona o MEK (~50 mg de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en 1 ml de disolvente). El análisis de XRPD se realizó utilizando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma XII del fosfato del Compuesto I incluyen: 4,1, 7,9, 10,0, 15,9, 17,9, 16,9° 2 θ (**Figura 34**). La Forma XIII del fosfato del Compuesto I se convirtió en la Forma VIII del fosfato del Compuesto I tras el secado al aire. La Forma XIII del fosfato del Compuesto I parece ser un solvato de canal.

2.2.8 Forma XIV del fosfato del Compuesto I

La Forma XIV del fosfato del Compuesto I se obtuvo de la pasta del complejo de fosfato amorfo en acetona/agua (10:1) en 2-MeTHF/MeOH/agua (10:1:1) o en IPA/MeOH/agua /10:1:1) (~50 mg en ~1 ml de disolvente). El análisis de XRPD se realizó utilizando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma XIV del fosfato del Compuesto I incluyen: 3,5 y 6,9 ° 2 θ (**Figura 35**). La Forma XIV del fosfato del Compuesto I parece ser un hidrato a base de ~4,5 % de agua por KF, que también contiene algo de disolvente orgánico residual.

Los datos de TGA se obtuvieron usando 3-4 mg de la Forma XIV del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-300 °C (**Figura 36**). El termograma de TGA de la Forma XIV del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso del 4,6 % por debajo de 100 °C, correspondiente a la pérdida de agua residual (~3 equivalentes de agua), y también una pérdida de peso del 3,4 % a 100-150 °C, muy probablemente correspondiente a la pérdida de disolvente residual.

2.2.9 Forma XV del fosfato del Compuesto I

La Forma XV del fosfato del Compuesto I se obtuvo usando el siguiente procedimiento: Se disolvieron 100 mg de la Forma VIII del fosfato del Compuesto I en 950 μl de etanol y 50 μl de ácido fosfórico al 85 % a aproximadamente 50 °C. La solución se enfrió y se agitó a temperatura ambiente. Tras 5 días se formó la pasta de la Forma XV del fosfato del Compuesto I. El análisis de XRPD se realizó utilizando el siguiente ajuste experimental: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, intervalo de barrido 2-40°, tamaño de la etapa 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s. Los picos característicos de la Forma XV del fosfato del Compuesto I incluyen: 4,0, 7,8, 15,9, 23,0 y 24,2° 2 θ (**Figura 48**).

Los datos de TGA se obtuvieron utilizando 2,3 mg de la Forma XV del fosfato del Compuesto I y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 20-350 °C (**Figura 49**). El termograma de TGA de la Forma XV del fosfato del Compuesto I mostró una pérdida de peso de aproximadamente el 7 % por debajo de 100 °C. La Forma XV del fosfato del Compuesto I parece ser un solvato.

REIVINDICACIONES

1. El fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetilo]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo cristalino (Forma XII del fosfato de Compuesto I) caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 3,8, 7,5 y 24,2 ° 2θ ± 0,2 ° 2θ, según lo determinado en un difractómetro usando radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.
2. La Forma XII del fosfato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el difractograma comprende además picos a 8,5, 10,0 y 12,4 ° 2θ ± 0,2° 2θ.
3. La Forma XII del fosfato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado por** una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endotermita a aproximadamente 205 °C y una endotermita a aproximadamente 229 °C.
4. El fosfato de {(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo cristalino (Forma XIV del fosfato del Compuesto I), **caracterizado por** un difractograma de polvo de rayos X que comprende los siguientes picos: 3,5 y 6,9° 2θ ± 0,2° 2θ, como se determina en un difractómetro usando radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å.
5. La Forma XIV del fosfato del Compuesto I de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el difractograma comprende además picos a 8,3 y 12,0° 2θ ± 0,2° 2θ.

FIGURA 1

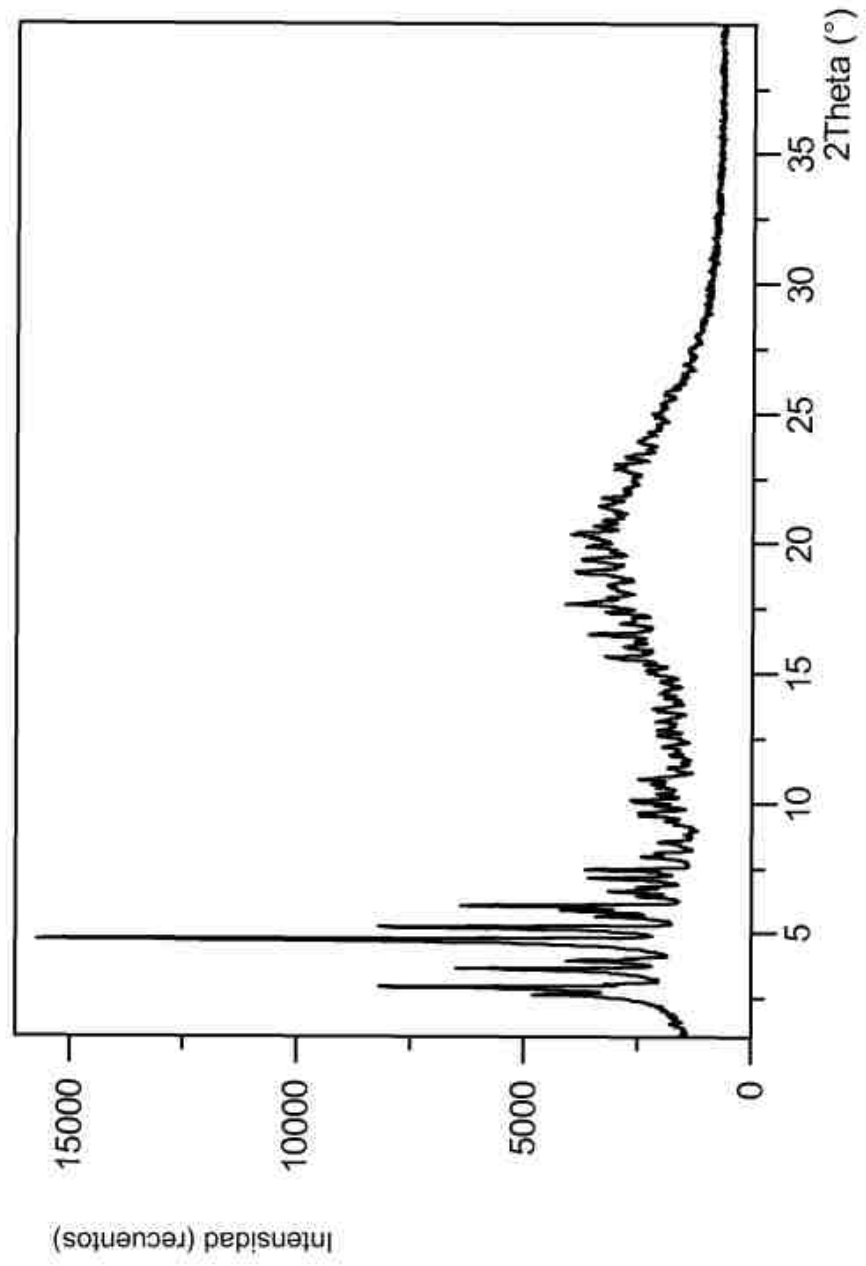


FIGURA 2

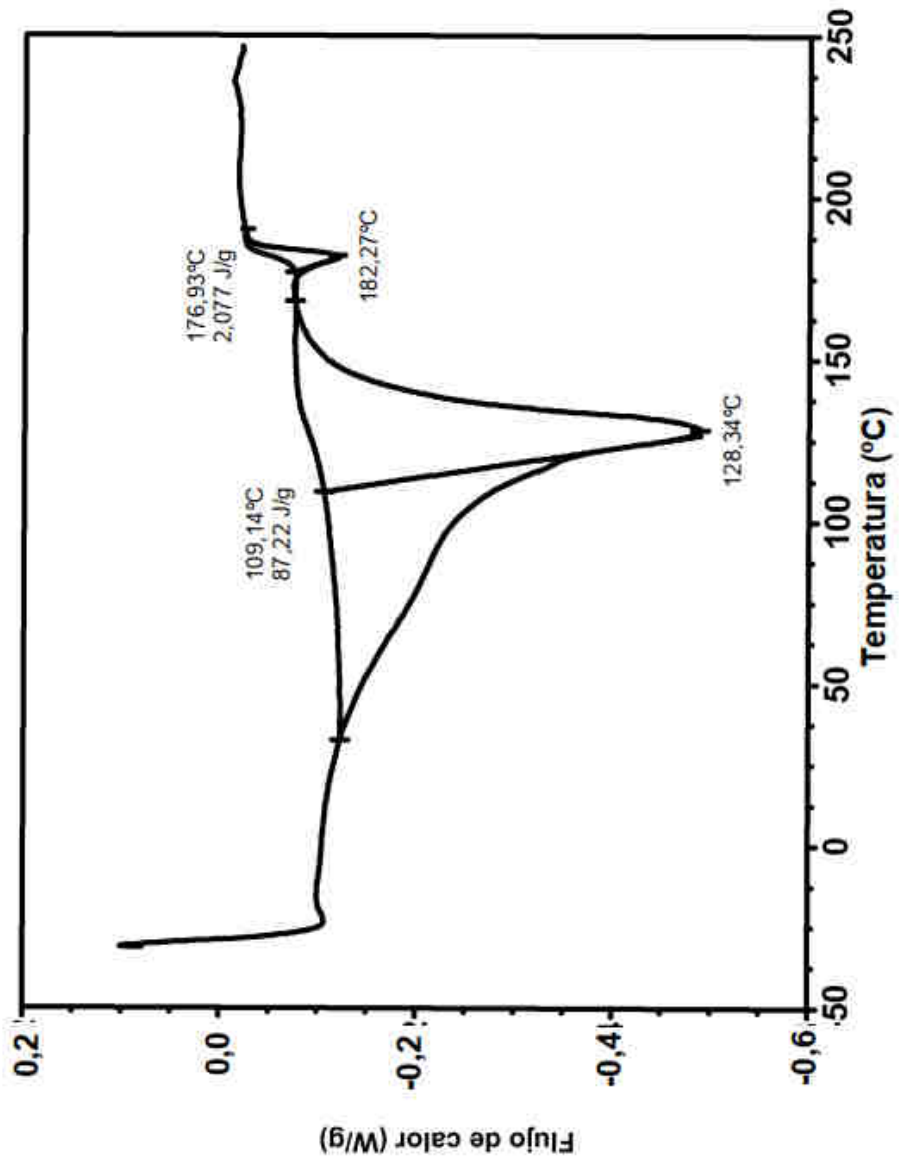


FIGURA 3

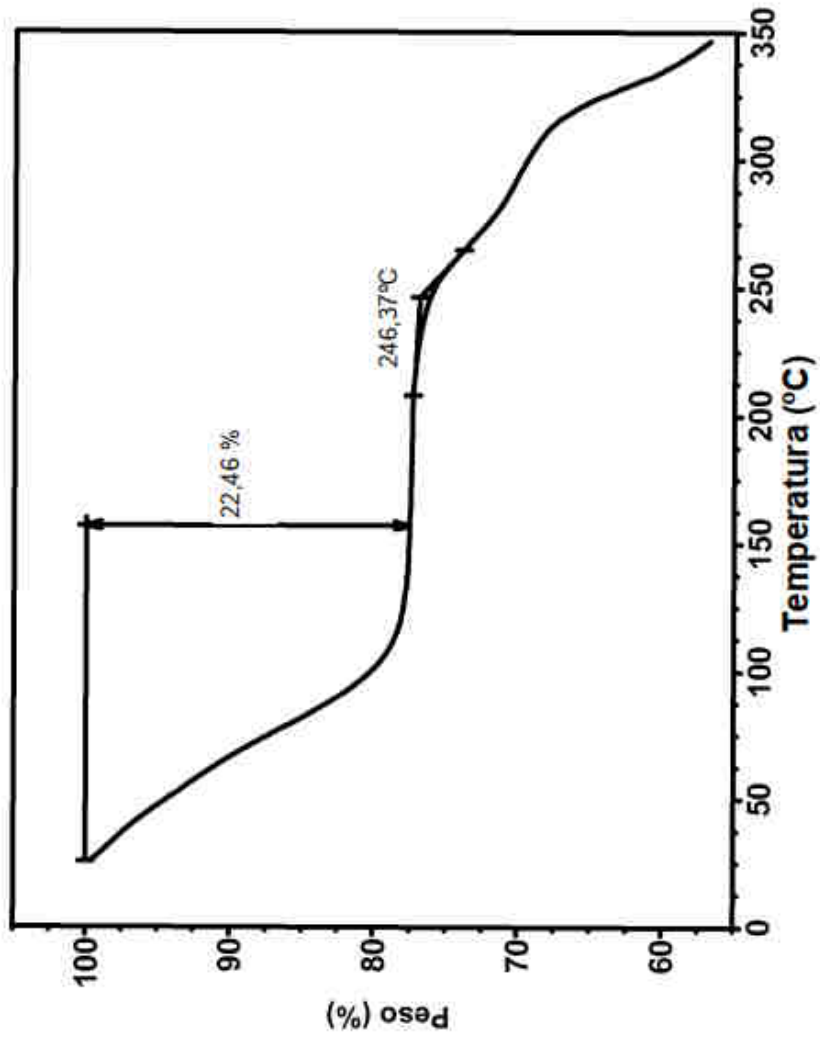


FIGURA 20

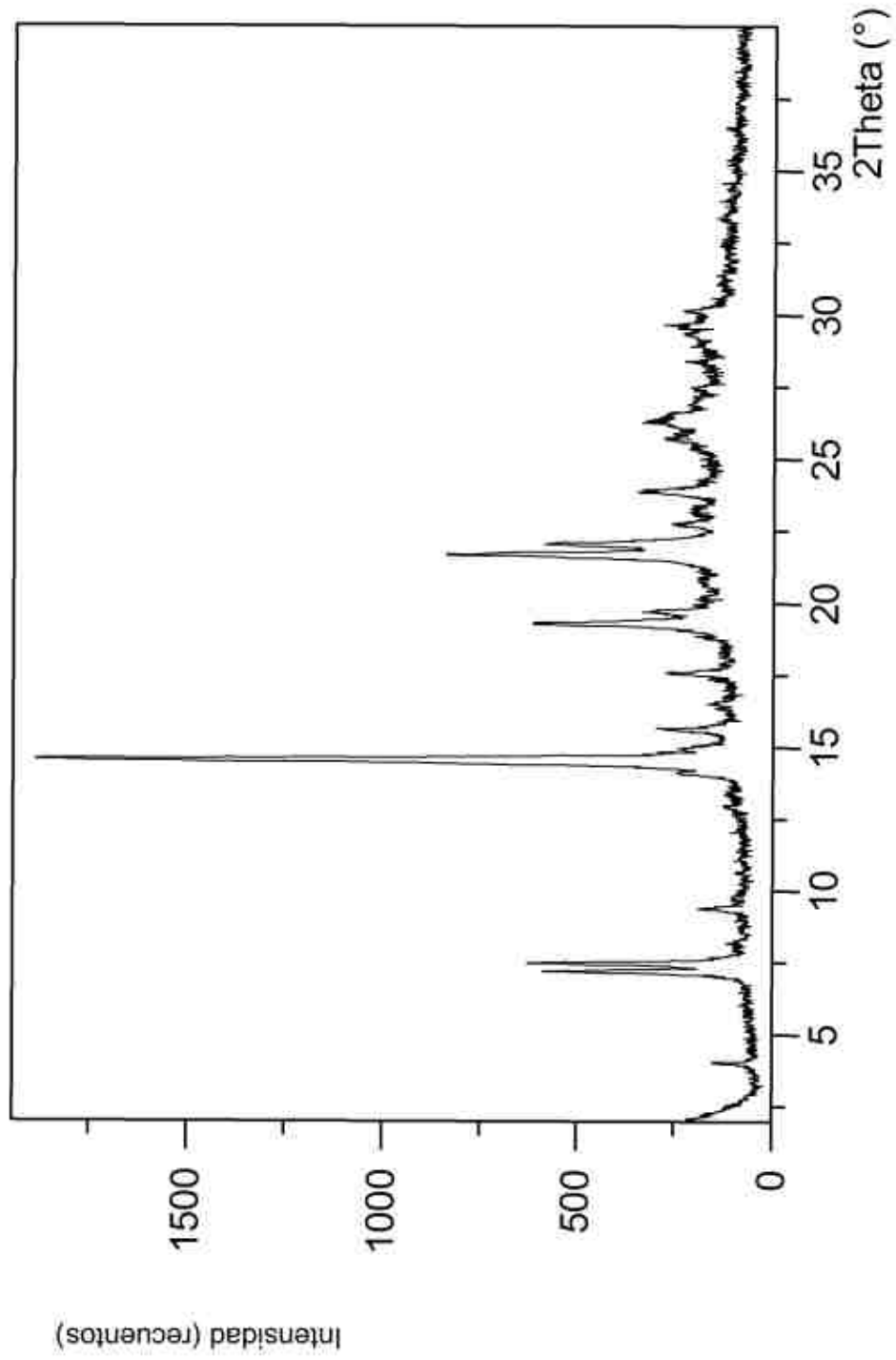


FIGURA 21

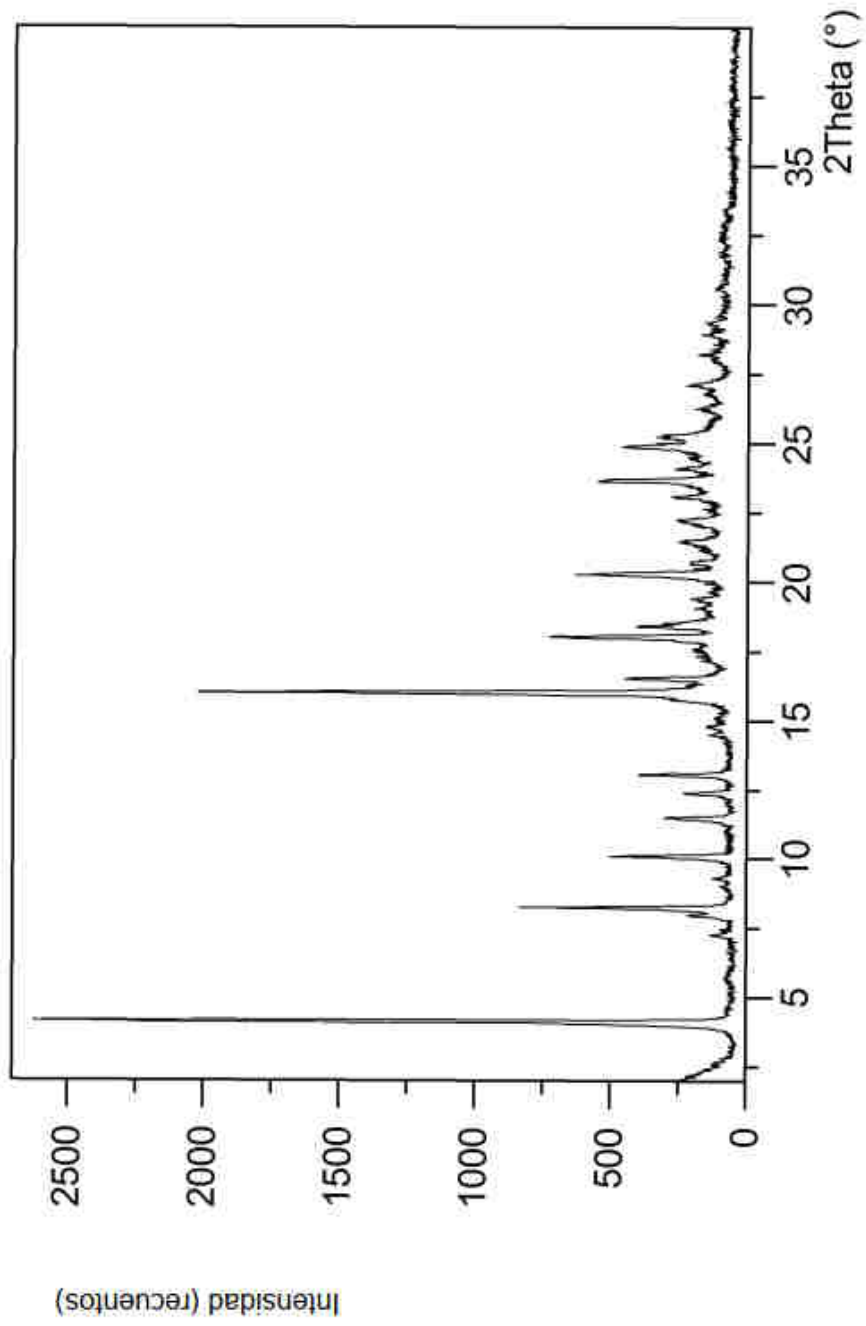


FIGURA 22

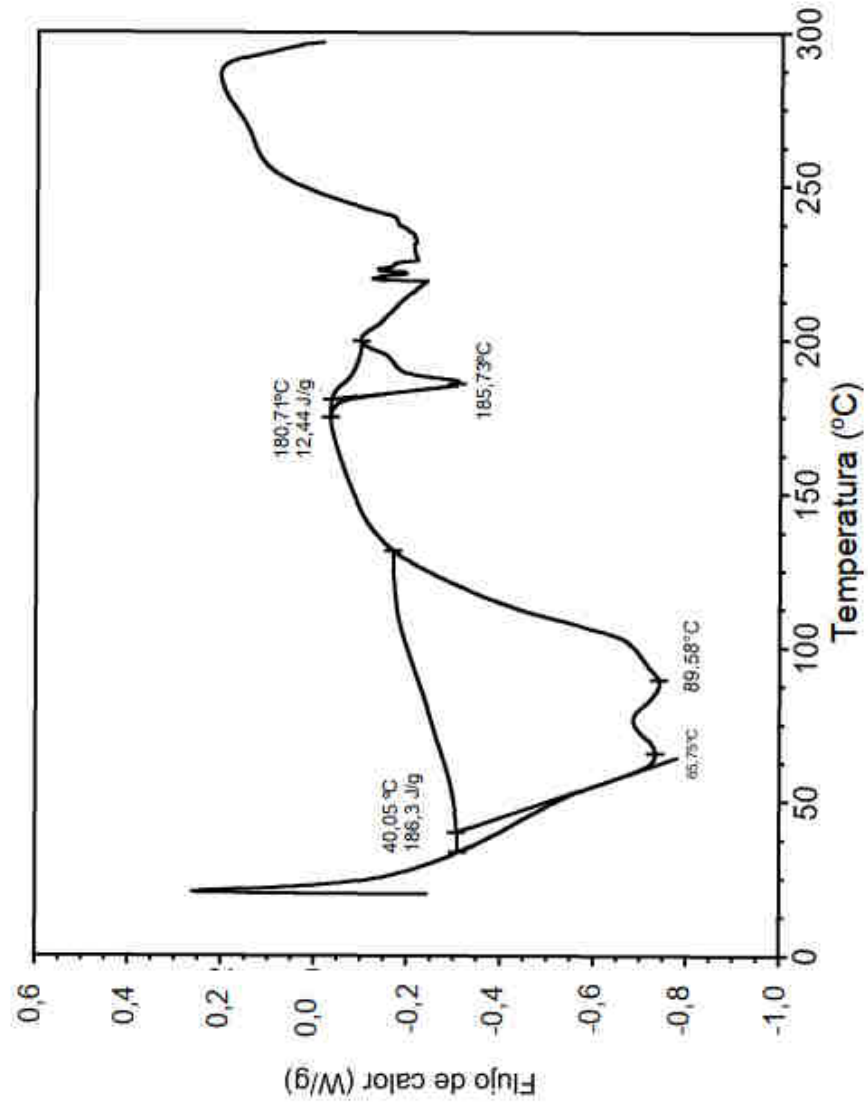


FIGURA 23

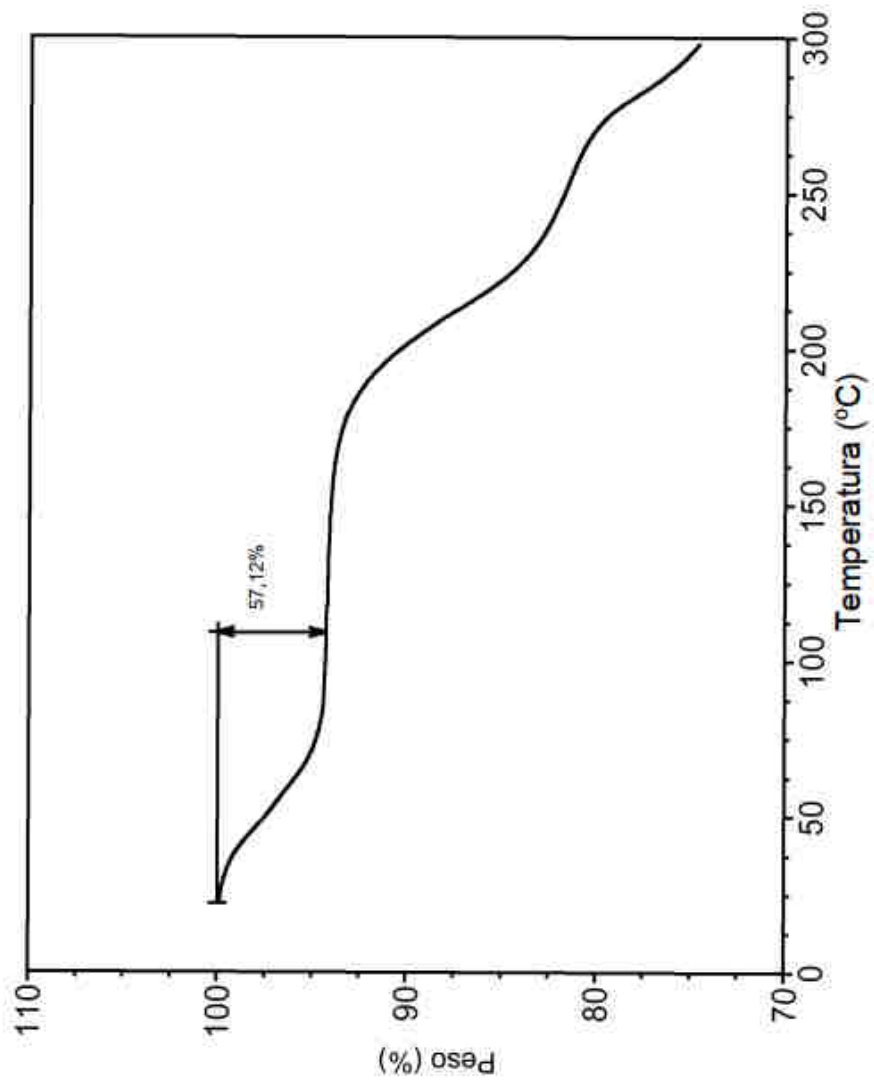


FIGURA 24

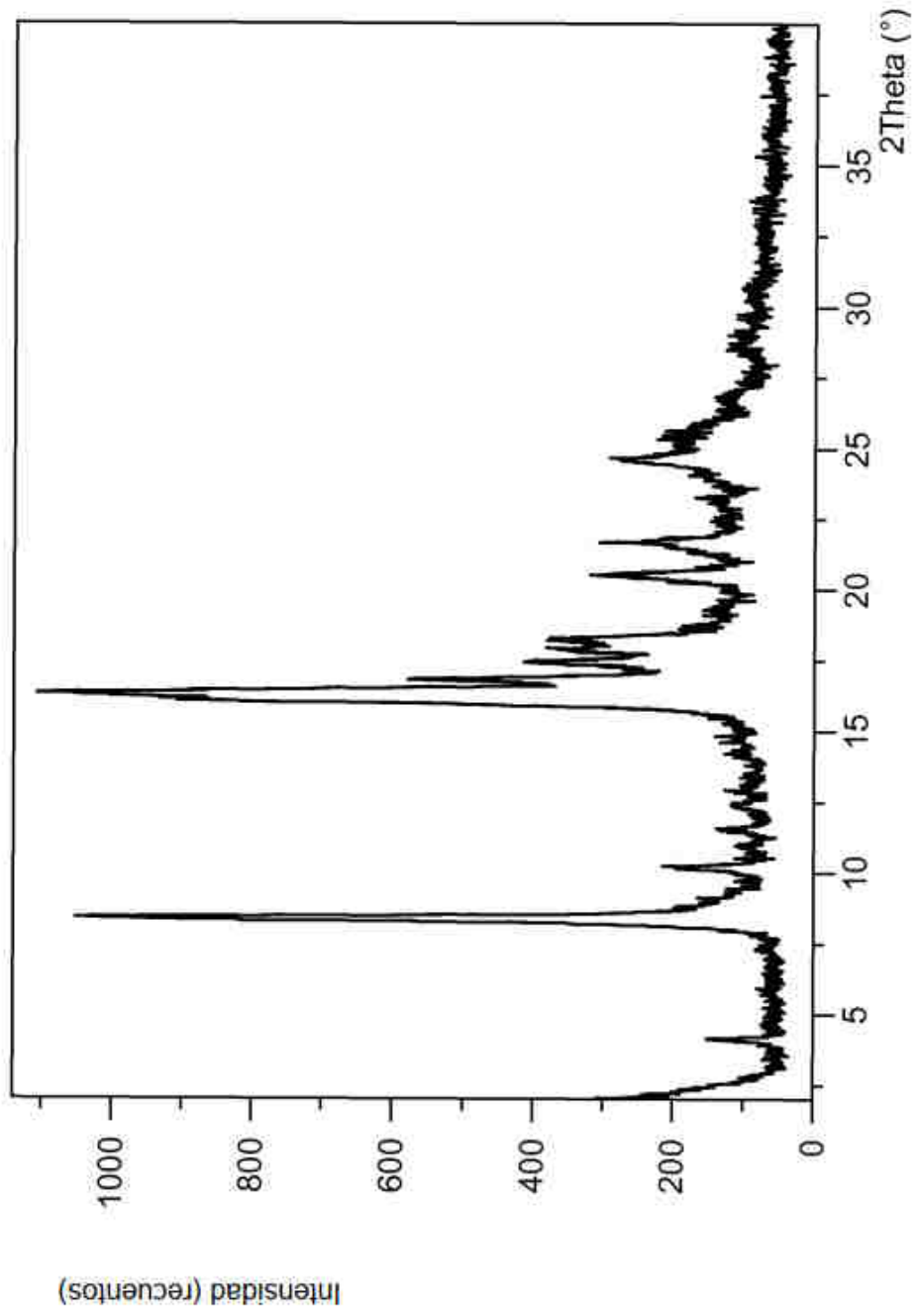


FIGURA 25

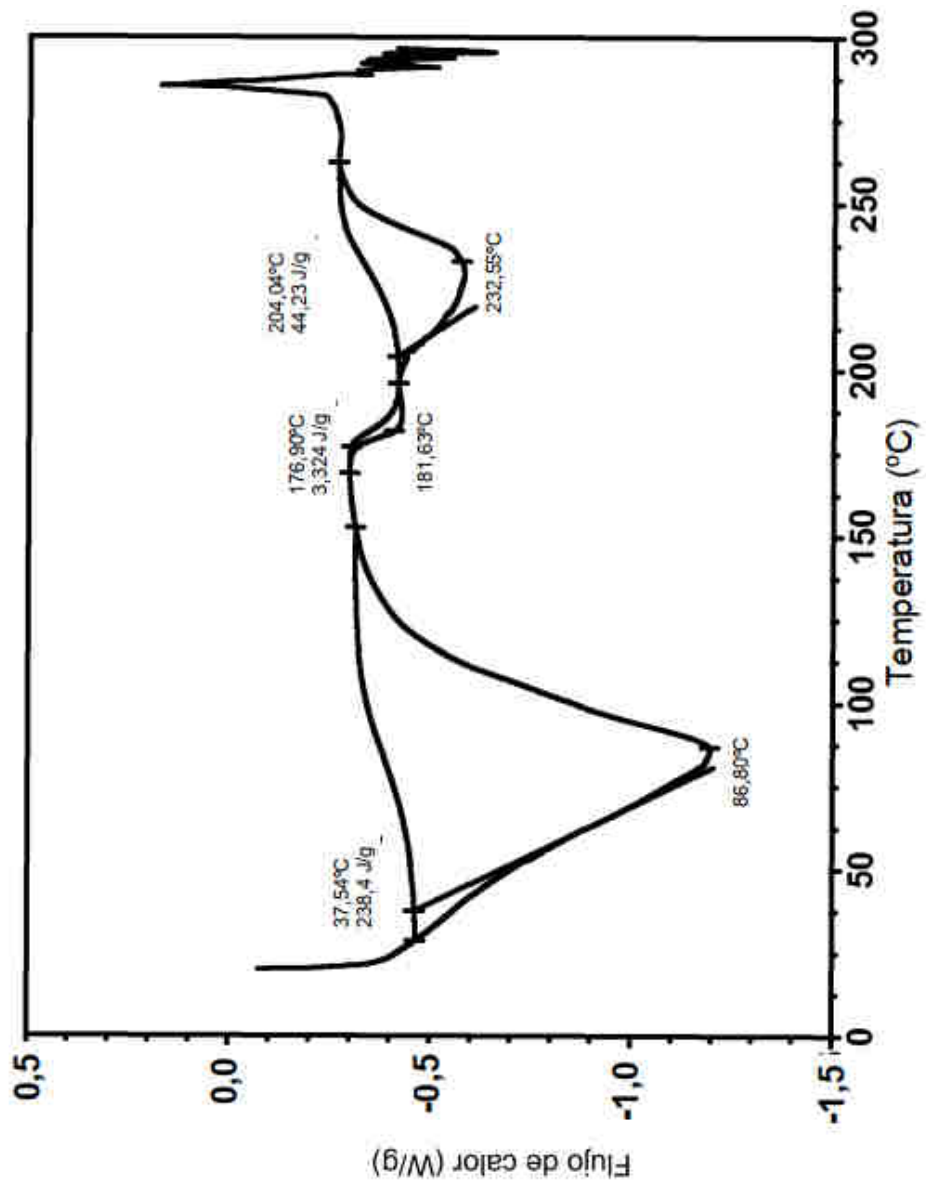


FIGURA 26

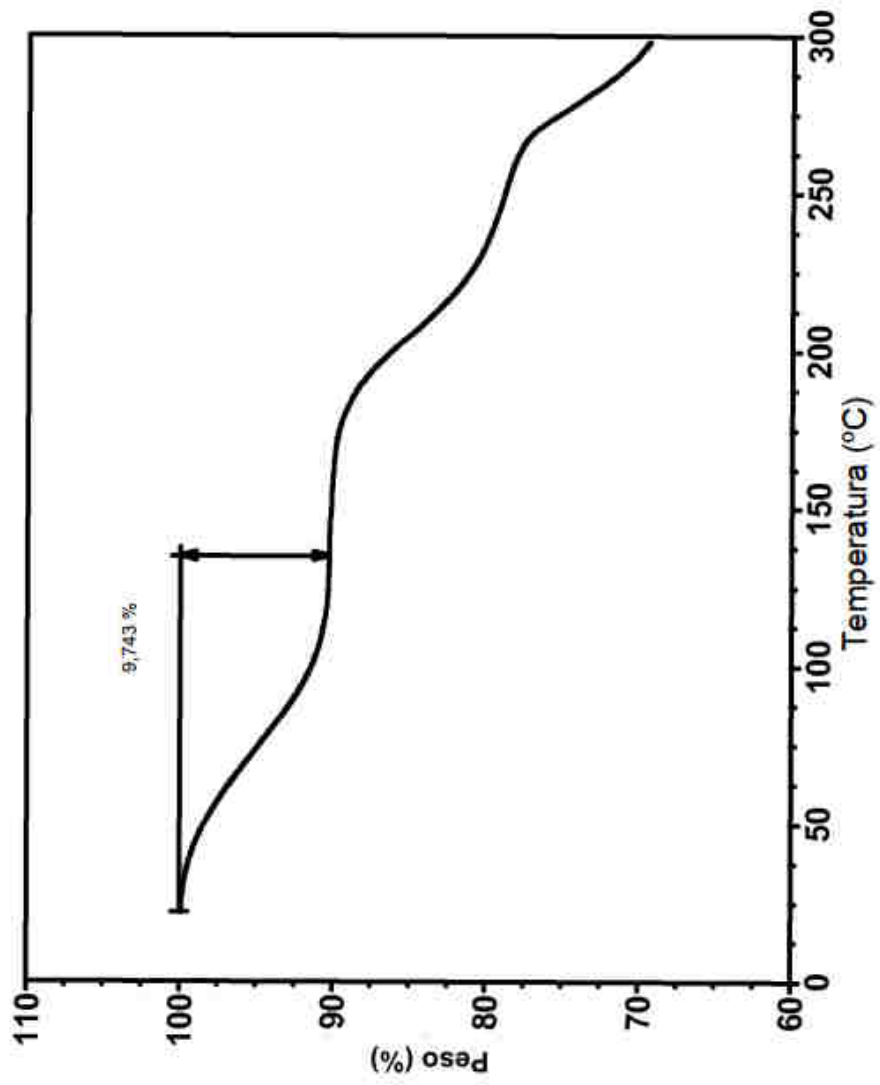


FIGURA 27

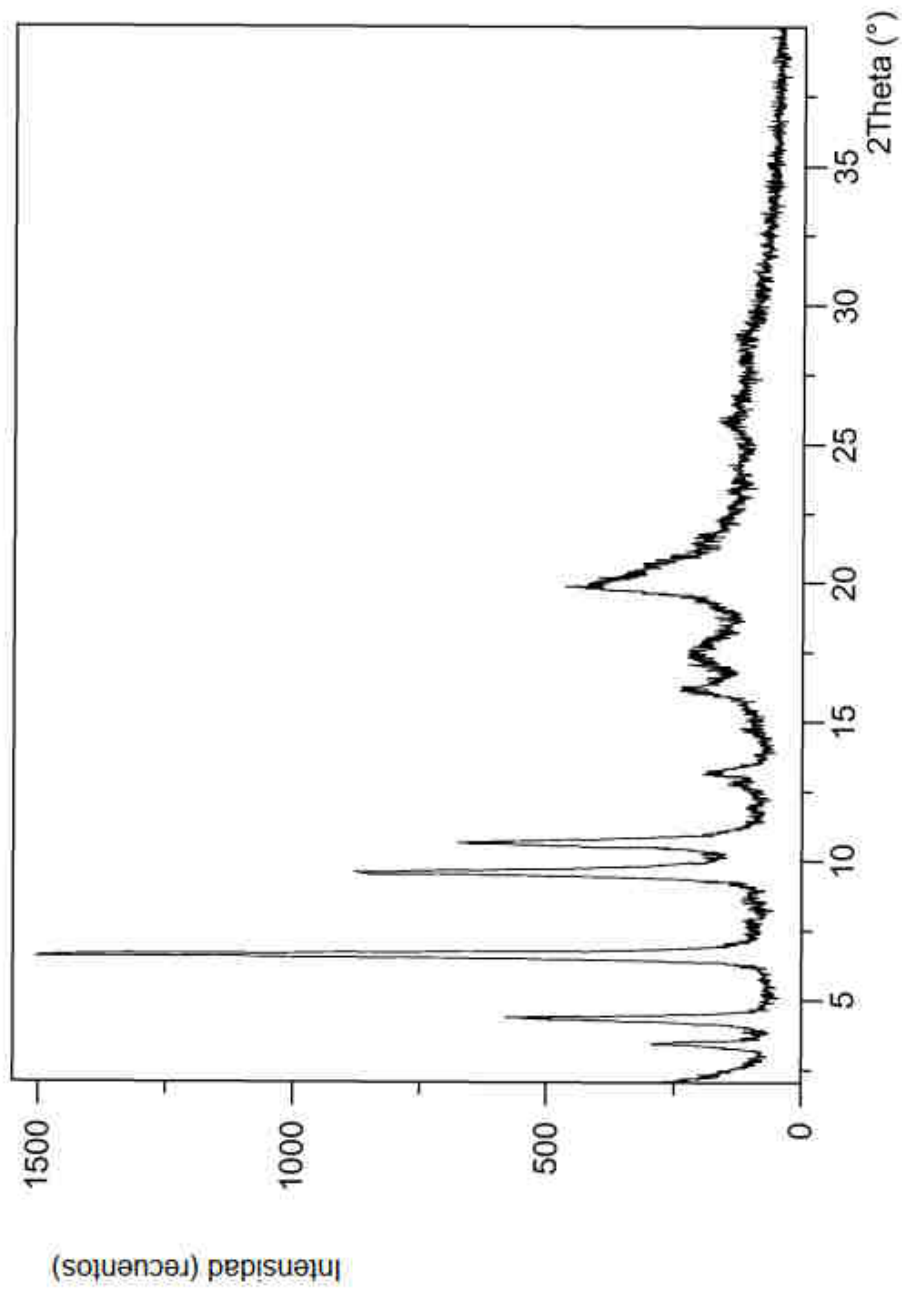


FIGURA 28

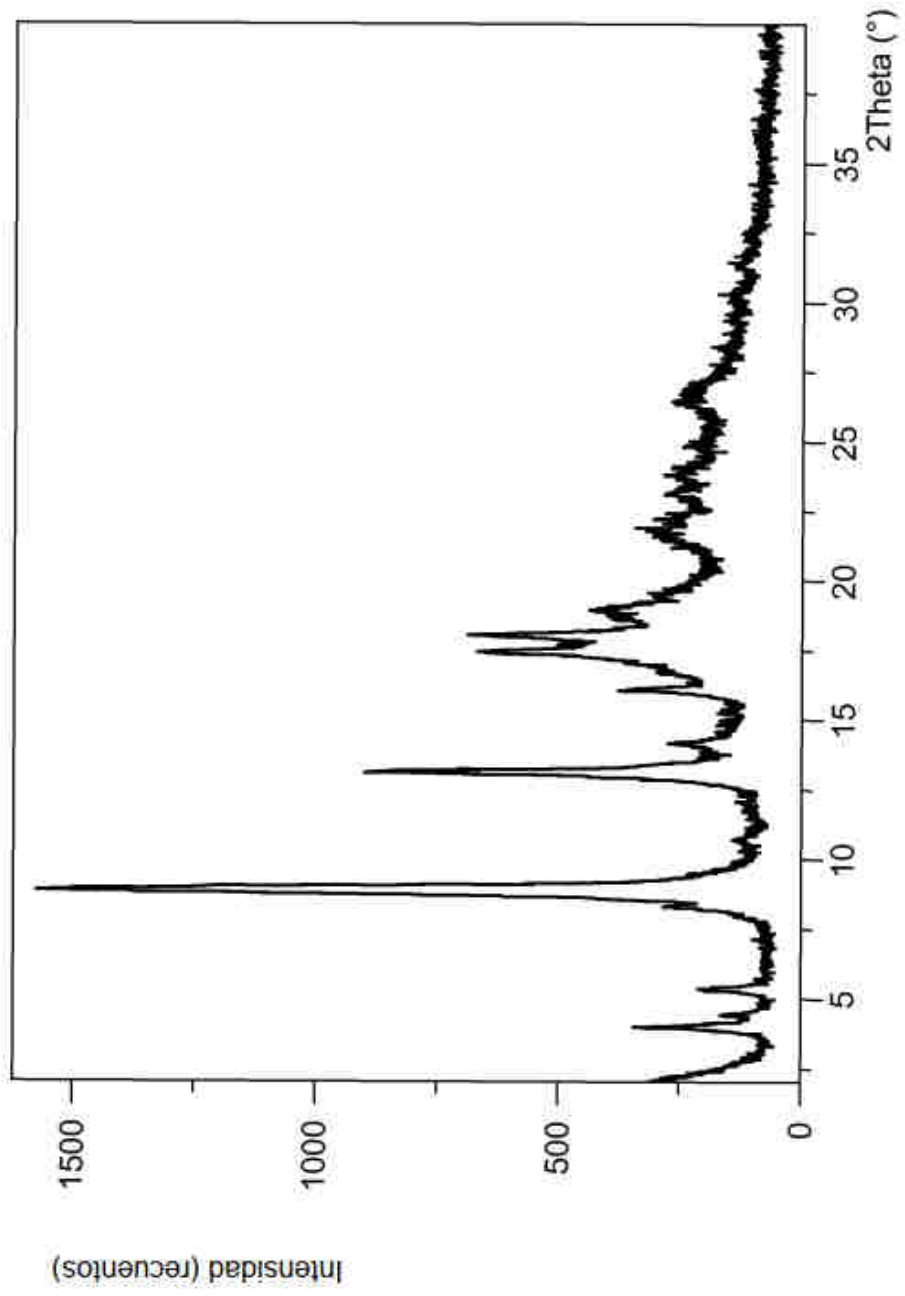


FIGURA 29

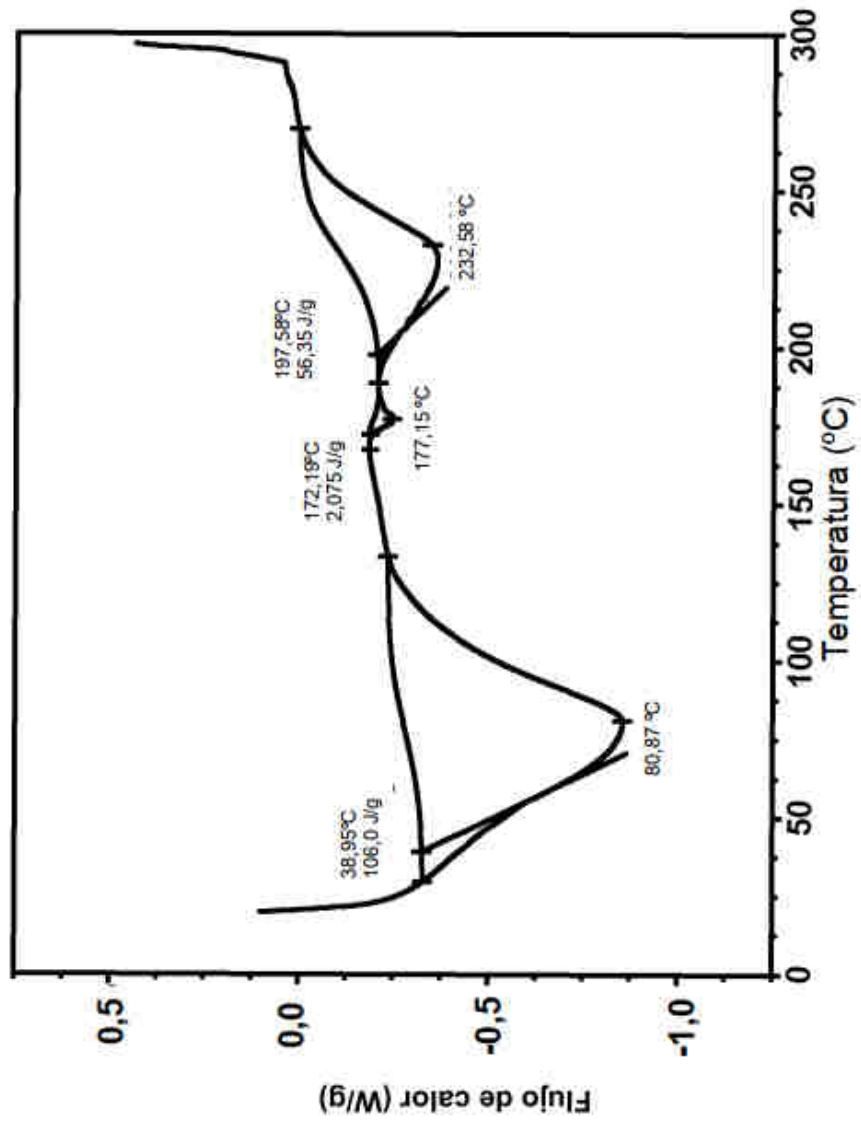


FIGURA 30

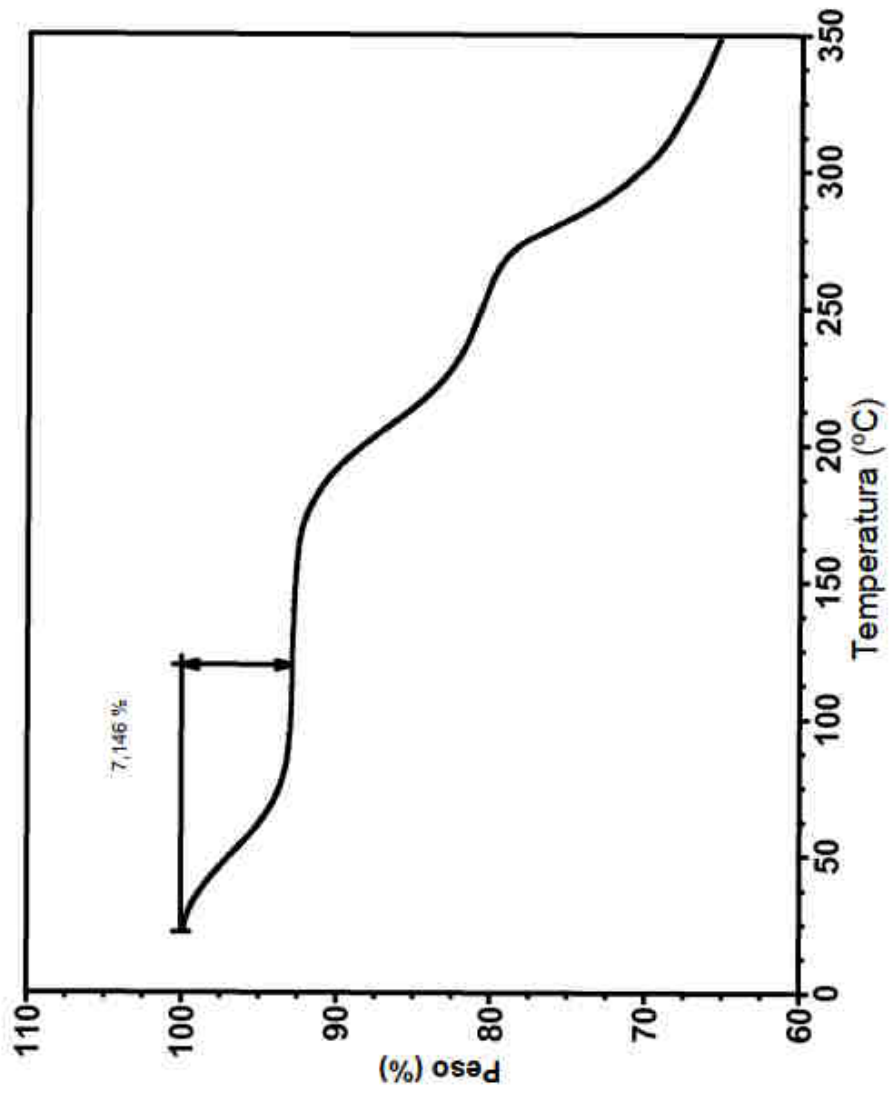


FIGURA 31

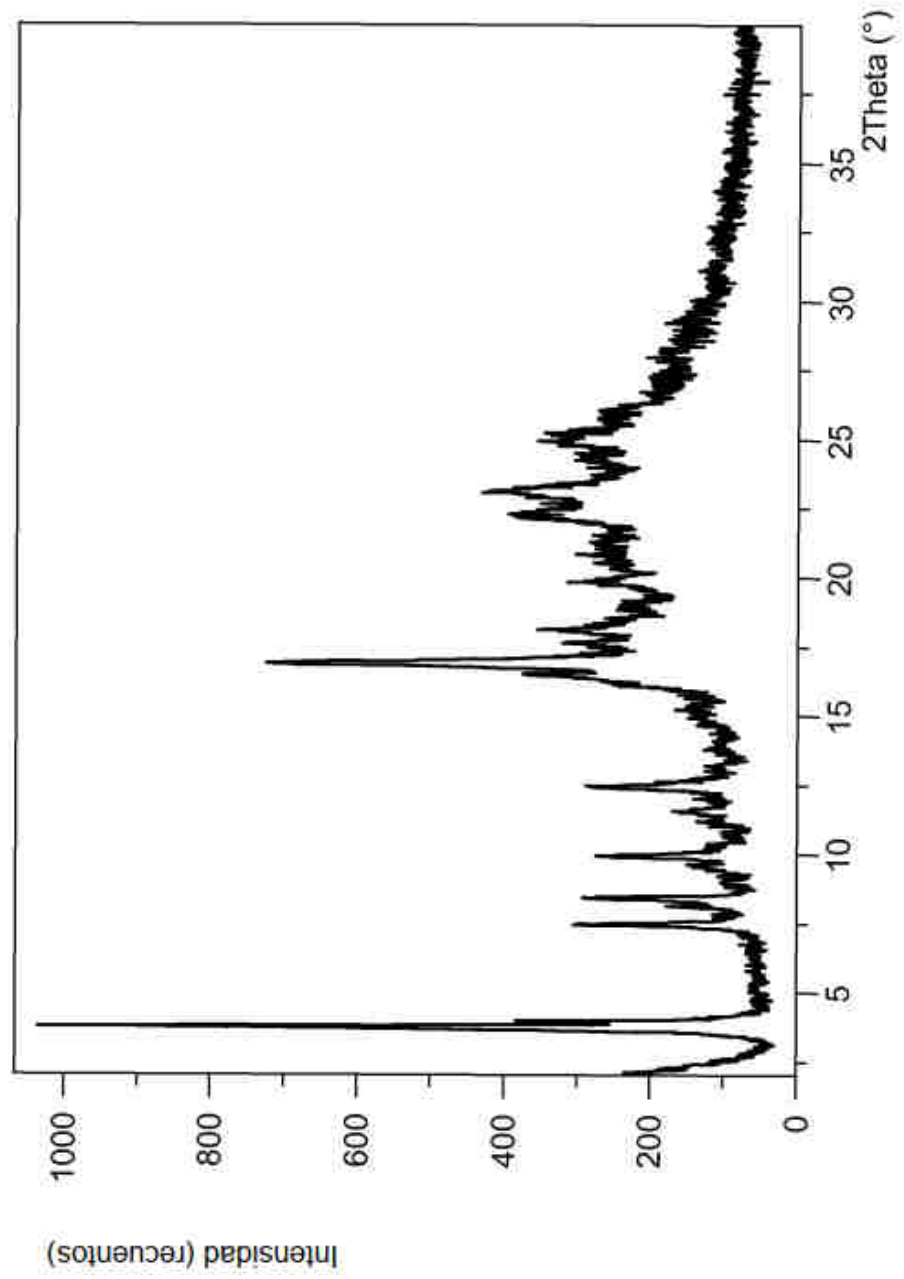


FIGURA 32

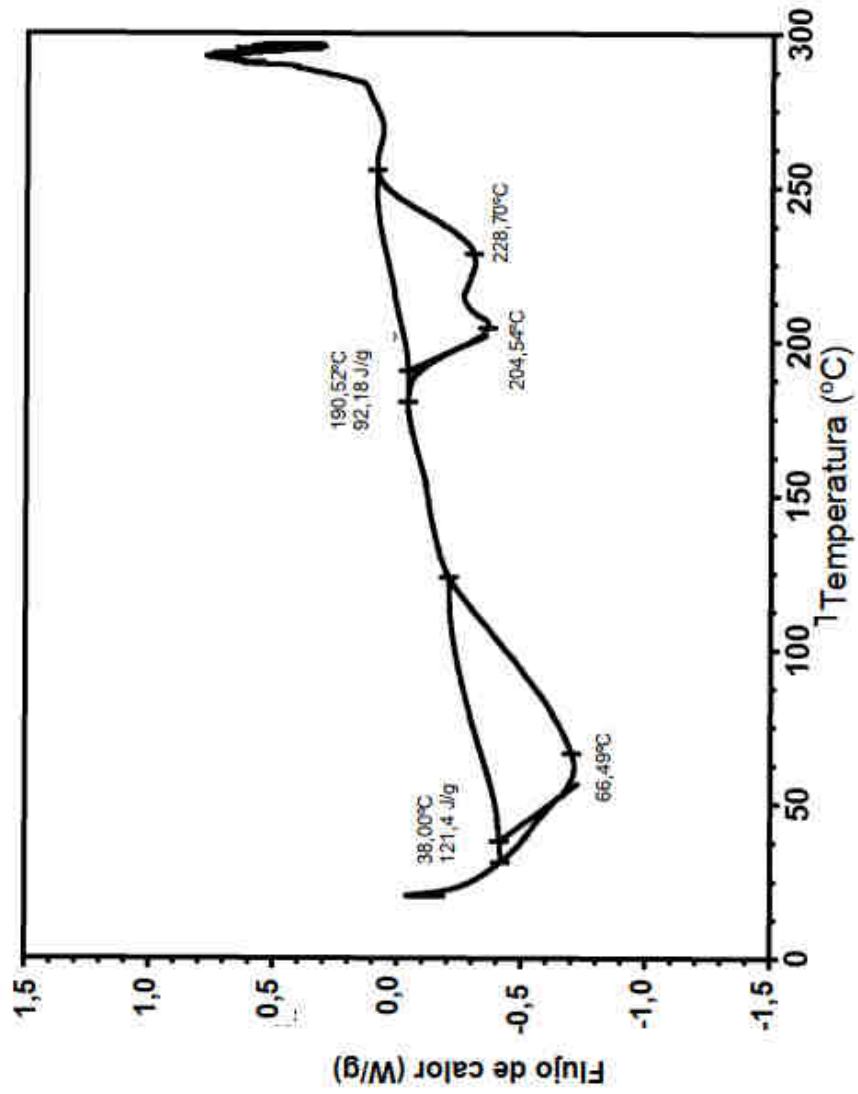


FIGURA 33

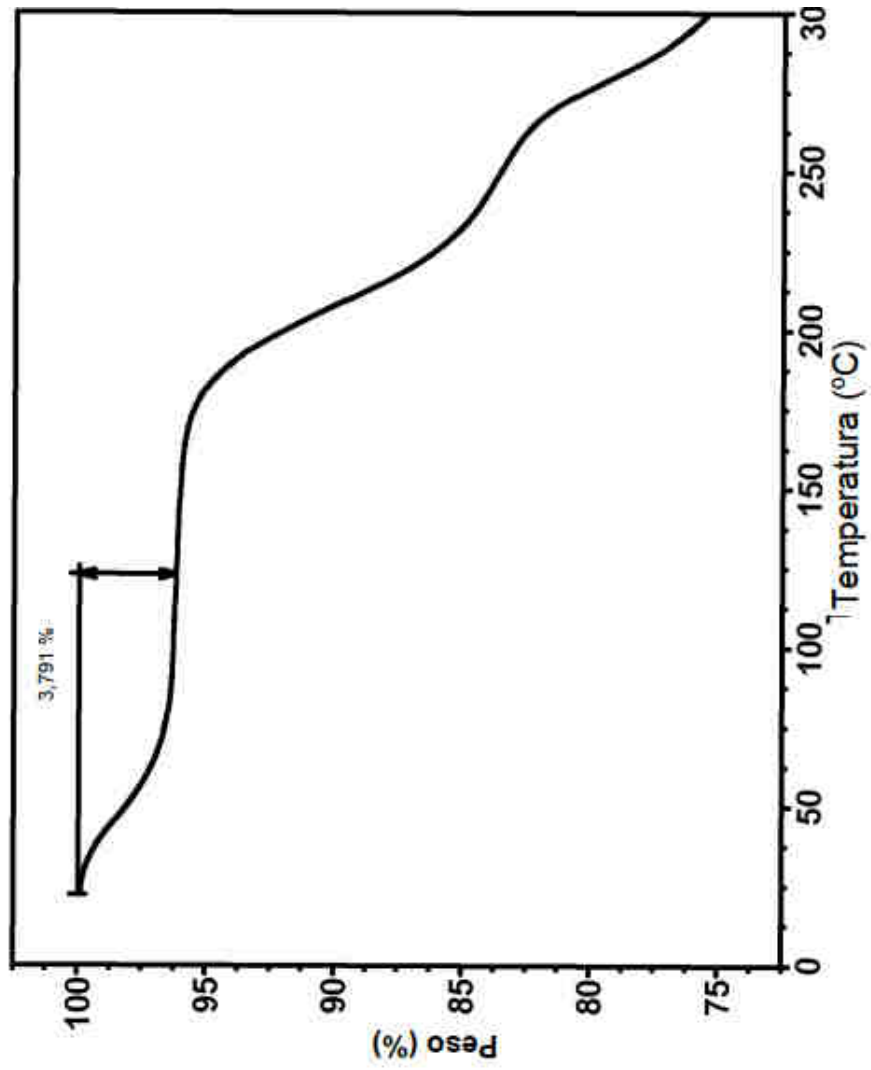


FIGURA 34

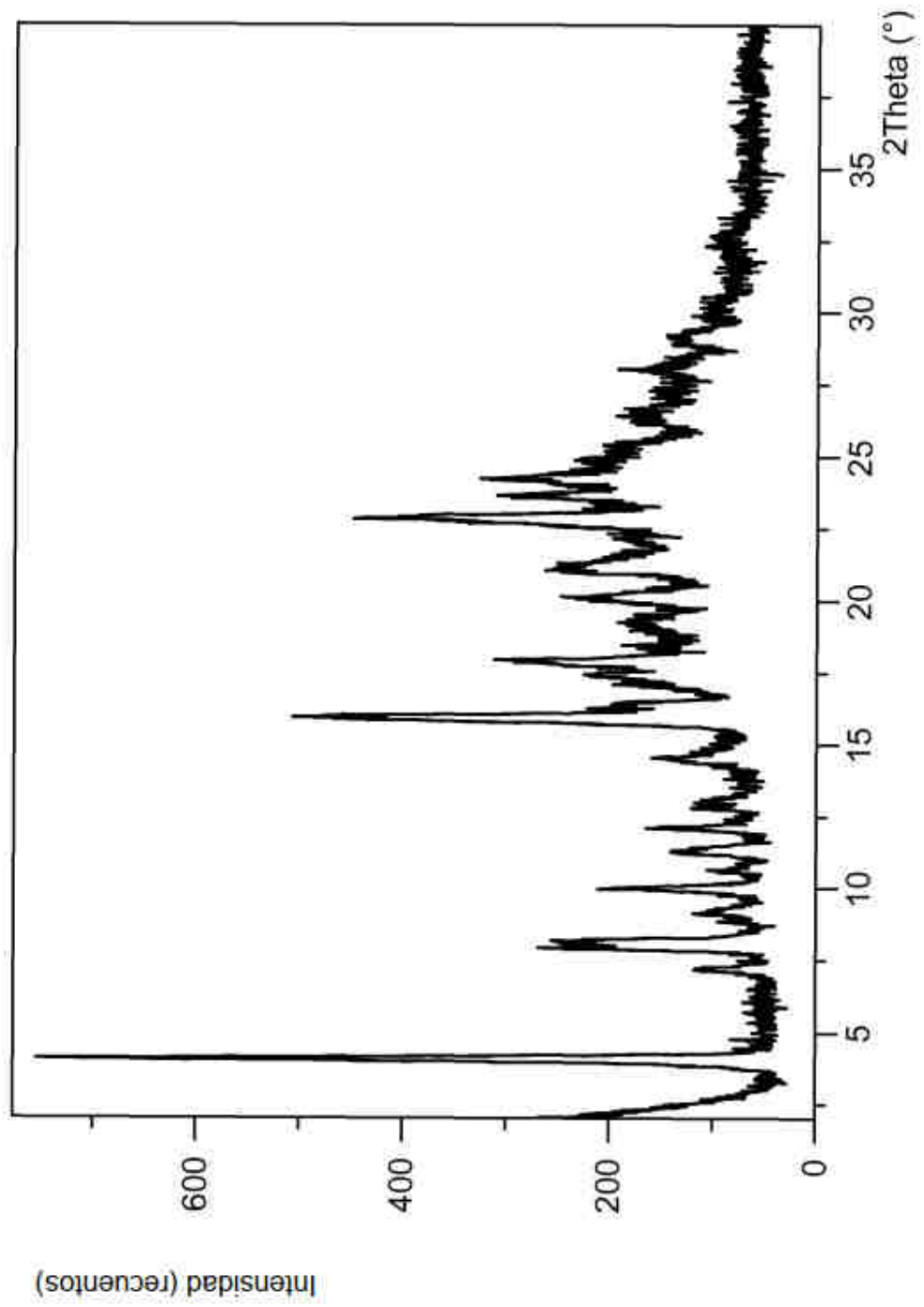


FIGURA 35

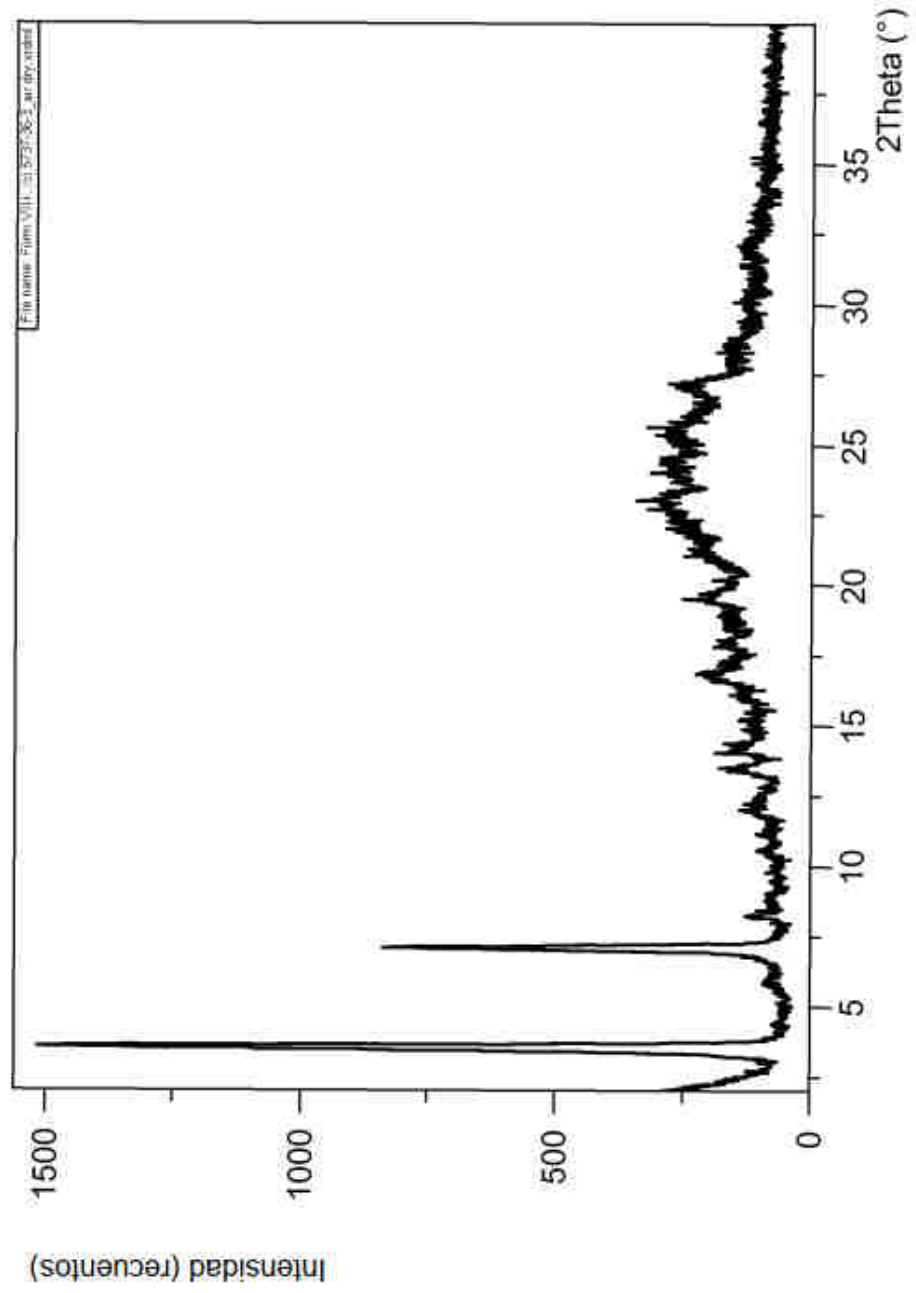


FIGURA 36

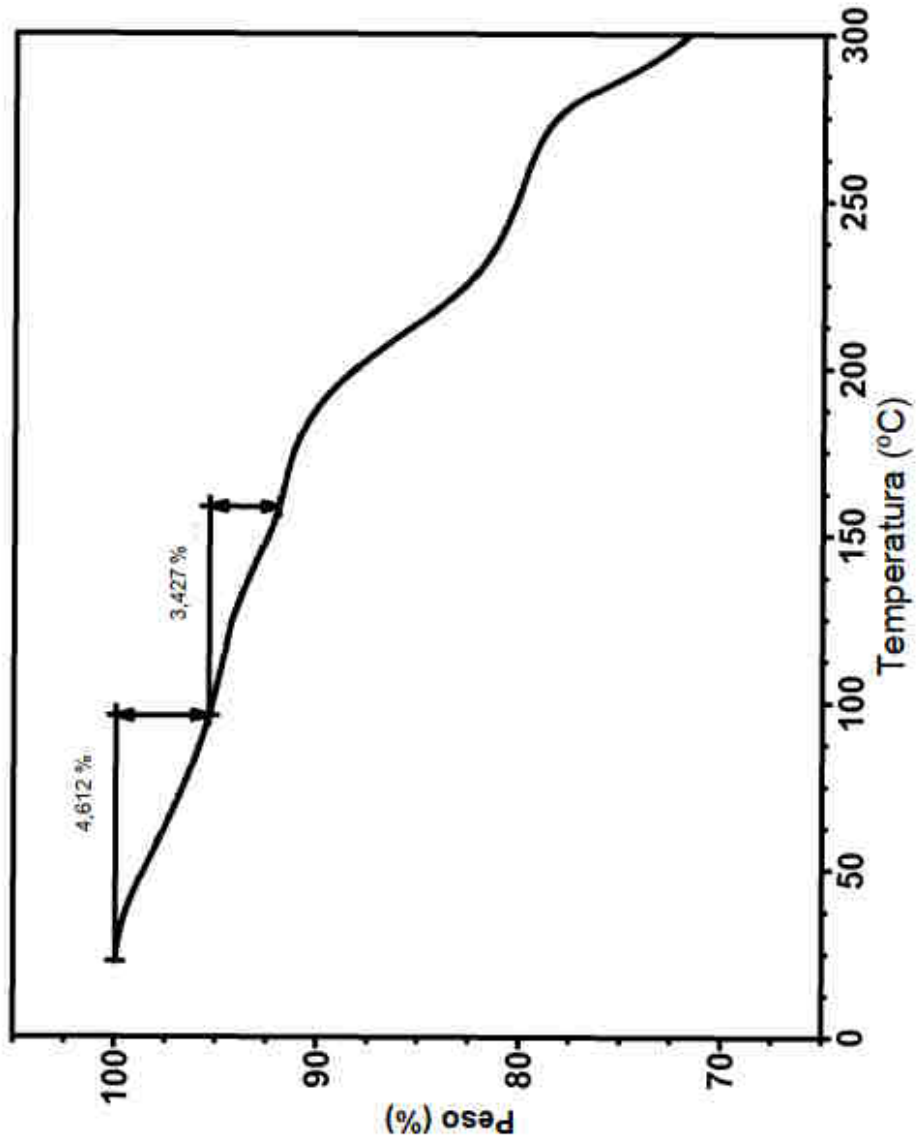


FIGURA 48

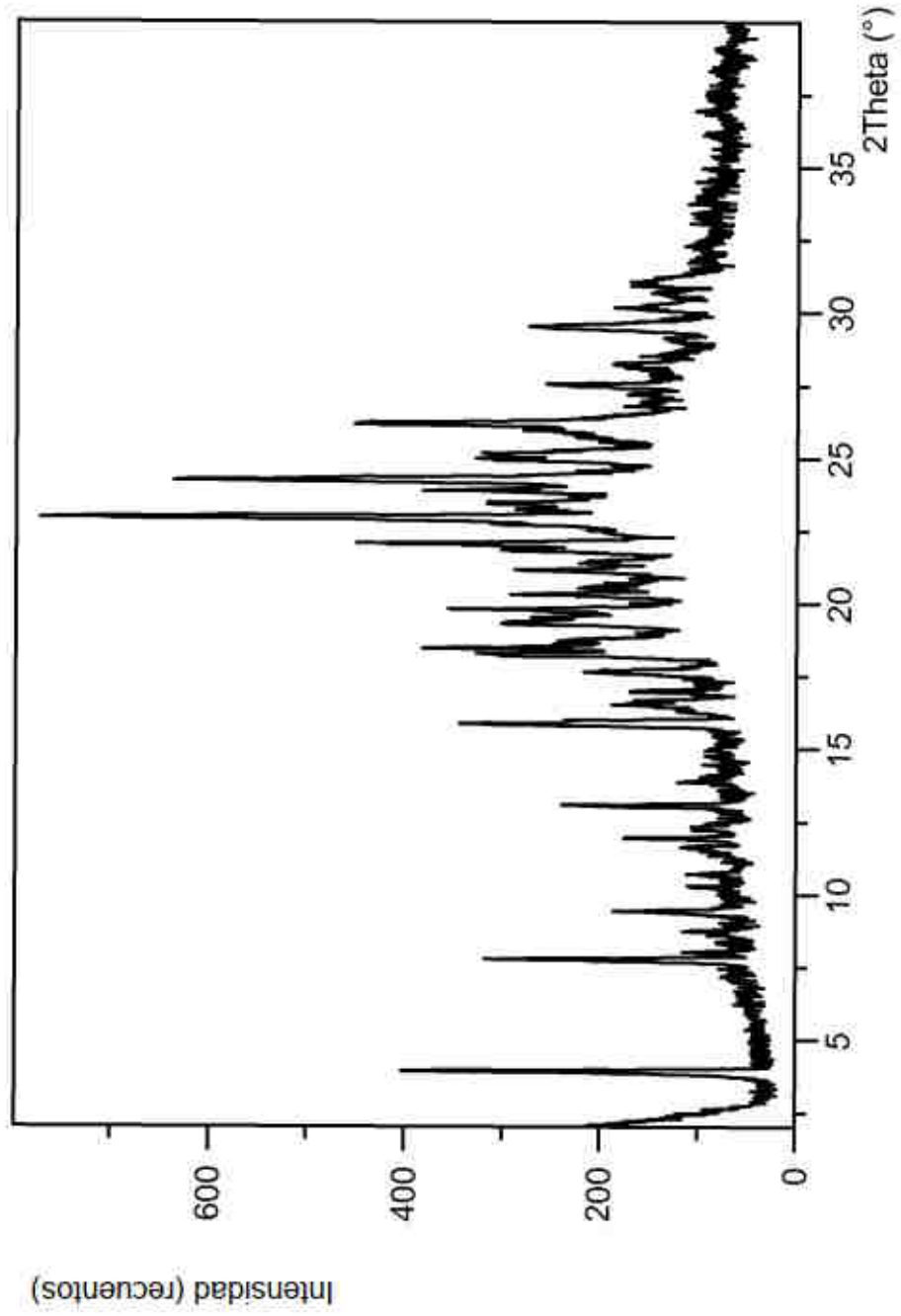


FIGURA 49

