



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-144800

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **"COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE : **GILEAD SCIENCES, INC.; K.U. LEUVEN**
RESEARCH & DEVELOPMENT Y PUERSTINGER, GERHARD

DOMICILIO: **FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS**
UNIDOS DE AMÉRICA; LEUVEN, BÉLGICA Y IGLS, AUSTRIA

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **17 DIC. 2009**

(FORMA P 10).

Ped. Gen., No pago Exceder
06-02-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144800- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 16:40:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GILEAD SCIENCES, INC.; K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT Y PUERSTINGER, GERHARD

Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América; Minderbroedersstraat 8a, B-3000 Leuven, Bélgica y Badhausstrasse 10/4, A-6080 Igls, Austria.

Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América; Leuven, Bélgica y Igls, Austria.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DOWDY, Eric, D.; KENT, Kenneth, M.; TOM, Norma, J. y ZIA, Vahid.

Dirección: 1151 Compass Lane, #203, Foster City, CA 94404; 844 Gladiola Drive, Sunnyvale, CA 94086; 3913 Christian Drive, Belmont, CA 94002 y 53 Maple Way, San Carlos, CA 94070.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/008259

Fecha: 03/07/08

Publicación Internacional No. WO 2009/009001 A1

Fecha: 15/01/09

⑥

Título (54) "COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61P 31/12, A61K 31/4353

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06/07/07

(31) Número de Solicitud

60/958,595

⑨

Comprobante de Pago No. 09-89,955

Fecha: Noviembre 30 de 2009

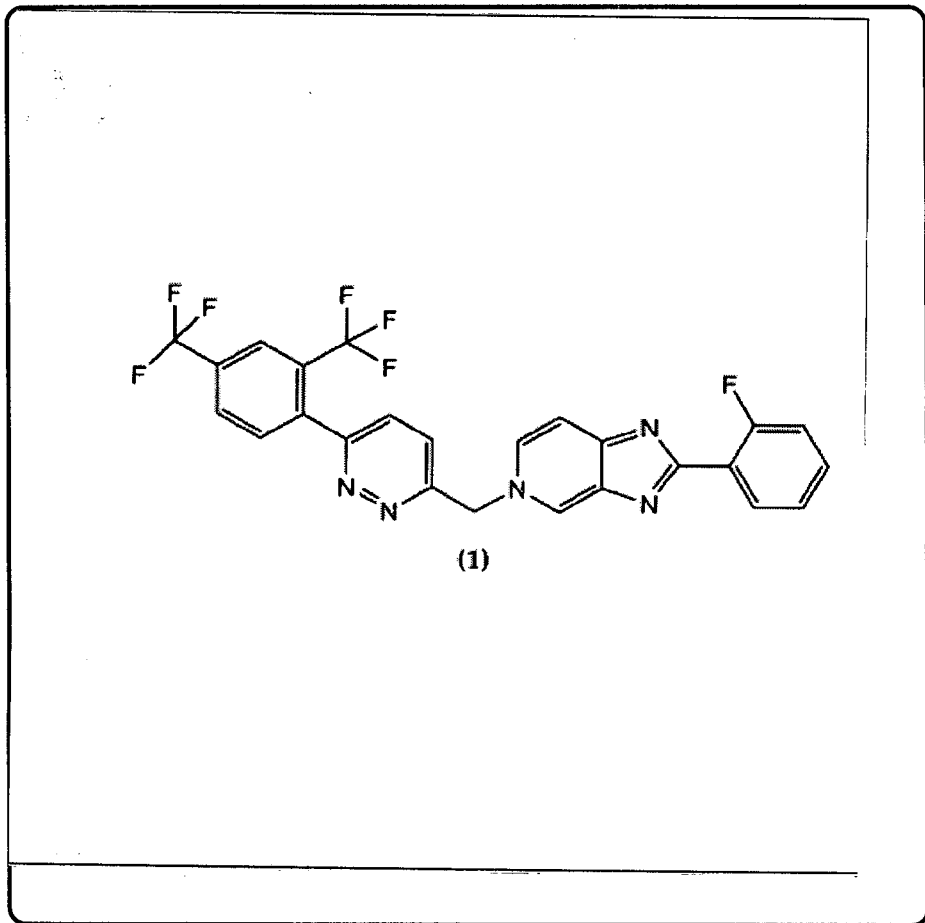
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,955
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144800- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 16:40:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98913463	30/11/2009	14,030,000.00

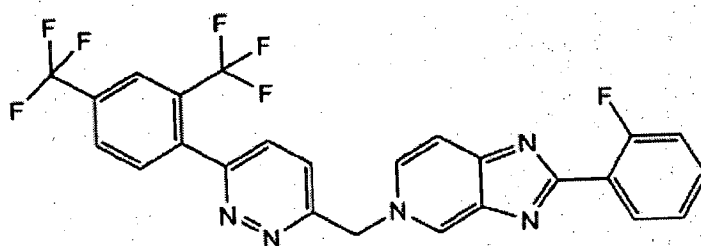
**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



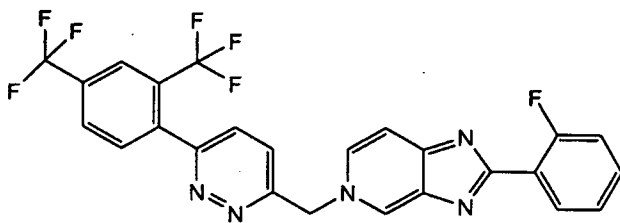
(1)

(21) No.° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	GILEAD SCIENCES, INC.; K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT Y PUERSTINGER, GERHARD
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	DOWDY, Eric, D.; KENT, Kenneth, M.; TOM, Norma, J. y ZIA, Vahid.
	60/958,595	06-07-07	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	15/01/09
Fecha de presentación de la solicitud:				N° publicación:	WO 2009/009001 A1
No. de solicitud PCT/US2008/008259					
(54) Titulo: "COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto cristalino de fórmula (1)



(1)

y sus sales, los cuales están sustancialmente libres de compuesto (1) amorfo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 17-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s) GILEAD SCIENCES, INC.; K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT Y PUERSTINGER, GERHARD

(72) Inventor(es) DOWDY, Eric, D.; KENT, Kenneth, M.; TOM, Norma, J. y ZIA, Vahid.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/958,595

(32) **Fecha**
06-07-07

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-02-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-08

No. de solicitud **PCT/US2008/008259**

(87) Publicación internacional

Fecha: 15-01-09

N° publicación: **WO 2009/009001 A1**

(54) Título: "COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO"

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒ X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 17-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s) GILEAD SCIENCES, INC.; K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT Y PUERSTINGER, GERHARD

(72) Inventor(es) DOWDY, Eric, D.; KENT, Kenneth, M.; TOM, Norma, J. y ZIA, Vahid.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

60/958,595

(32) Fecha

06-07-07

(33) País

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-02-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

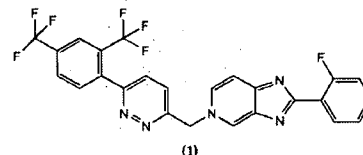
Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-08

No. De solicitud PCT/US2008/008259

(87) Publicación internacional:

Fecha: 15-01-09

No. Publicación: WO 2009/009001 A1

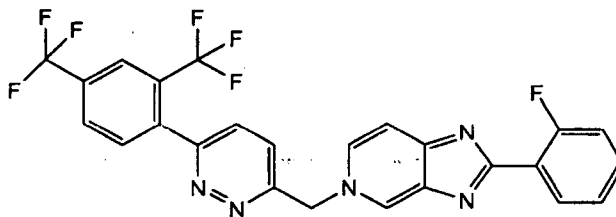


(54) Título: "COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto cristalino de fórmula (1)



y sus sales, los cuales están sustancialmente libres de compuesto (1) amorfo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/008259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4353 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/063744 A (LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PUERSTINGER GERHARD [AT]; GILEAD SCIENCES I) 14 July 2005 (2005-07-14) cited in the application example 317	1-20
P, X	WO 2008/005519 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PUERSTINGER GERHA) 10 January 2008 (2008-01-10) cited in the application example 1b	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2008

Date of mailing of the international search report

14/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usellini, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/008259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005063744 A	14-07-2005	AU 2004309390 A1	14-07-2005
		CA 2549606 A1	14-07-2005
		EP 1706403 A2	04-10-2006
		JP 2007518720 T	12-07-2007
		KR 20060132850 A	22-12-2006
		US 2005222198 A1	06-10-2005
		US 2007244148 A1	18-10-2007
WO 2008005519 A	10-01-2008	US 2008199427 A1	21-08-2008

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/009001 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

ZIA, Vahid [US/US]; 53 Maple Way, San Carlos, CA
94070 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/008259

(74) Agents: MCGURI, Barry, F. et al.; Gilead Sciences, Inc.,
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(22) International Filing Date: 3 July 2008 (03.07.2008)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AQ, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/958,595 6 July 2007 (06.07.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, CA 94404 (US). K.U. LEUVEN
RESEARCH & DEVELOPMENT [BE/BE]; Minder-
broedersstraat 8a, B-3000 Leuven (BE). PUERSTINGER,
Gerhard [AT/AT]; Badhausstrasse 10/4, A-6080 Igls (AT).

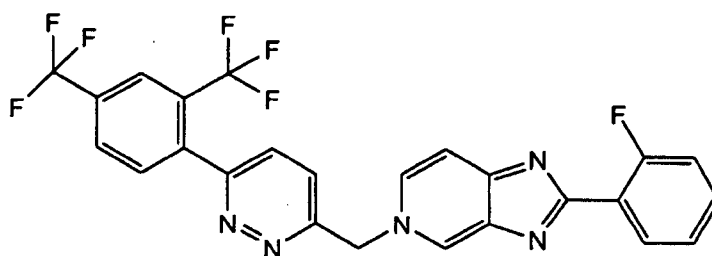
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOWDY, Eric,
D. [US/US]; 1151 Compass Lane, #203, Foster City, CA
94404 (US). KENT, Kenneth, M. [US/US]; 844 Gladiola
Drive, Sunnyvale, CA 94086 (US). TOM, Norma, J.
[US/US]; 3913 Christian Drive, Belmont, CA 94002 (US).

Published:
— with international search report

(54) Title: CRYSTALLINE PYRIDAZINE COMPOUND



(1)

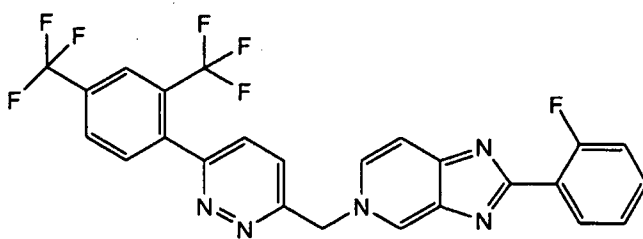
(57) Abstract: A crystalline compound of formula (1) and its salts and solvates are provided for the treatment or prophylaxis of hepatitis C virus infections (1) Methods of making and formulating crystalline compound (1) are provided.

WO 2009/009001 A1

COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan un compuesto cristalino de fórmula (1) y sus sales y solvatos para el tratamiento o profilaxis de infecciones por el virus de la hepatitis C (1)
Se proporcionan métodos para hacer y formular el compuesto cristalino (1).



(1)

COMPUESTO DE PIRIDAZINA CRISTALINO

Antecedentes de la invención

El virus de la hepatitis C es un virus ARN con envoltura, monocatenario, de sentido positivo de la familia *Flaviviridae*. El VHC se replica principalmente dentro de los hepatocitos en el hígado. Las partículas de VHC circulantes se enlazan a los receptores sobre la superficie de hepatocitos y posteriormente entran a las células. Una vez adentro del hepatocito, el VHC utiliza la maquinaria intracelular necesaria para lograr su propia replicación. Lindenbach, B. *Nature* 436(7053):932-8 (2005). El genoma del VHC es traducido para producir una proteína sencilla de alrededor de 3011 aminoácidos. Esta "poliproteína" es entonces procesada proteolíticamente por proteasas virales y celulares tres proteínas estructurales (asociadas a viriones) y siete proteínas no estructurales.

El VHC codifica para dos proteasas, la NS2 cisteína autoproteasa y la NS3-4A serina proteasa. Las proteínas NS luego enganchan el genoma viral dentro de un complejo de replicación de ARN, el cual está asociado con membranas citoplasmáticas reordenadas. La replicación de ARN toma lugar vía polimerasa ARN dependiente de ARN viral de NS5B, el cual produce un intermediario de hebra simple negativa. La hebra de ARN negativa sirve luego como un modelo para la producción de nuevos genomas virales de hebra positiva. Los genomas nacientes pueden entonces ser traducidos, posteriormente replicados o empaquetados dentro de nuevas partículas de virus. Las nuevas partículas de virus presumiblemente florecen dentro del camino secretor y son liberadas en la superficie celular.

El VHC tiene una alta velocidad de replicación con aproximadamente un trillón de partículas producidas cada día en un individuo infectado. Debido a la carencia de corrección de pruebas de la ARN polimerasa del VHC, el VHC también tiene una tasa de mutación excepcionalmente alta, un factor que lo puede ayudar a eludir la respuesta inmune del hospedero.

Con base en las diferencias genéticas entre VHC aislados, las especies de virus de la hepatitis C son clasificadas en seis genotipos (1-6) con varios subtipos dentro de cada genotipo. Los subtipos son adicionalmente desglosados en cuasiespecies con base en su diversidad genética. La preponderancia y distribución de los genotipos de VHC varía globalmente. Por ejemplo, en Norteamérica predomina el genotipo 1a seguido por el 1, 2a, 2b y 3a. En Europa es predominante el genotipo 1 seguido por el 2a, 2b, 2c y 3a. Los genotipos 4 y 5 se encuentran casi exclusivamente en África. El genotipo es clínicamente importante para determinar la respuesta potencial a la terapia basada en interferones y la duración requerida de dicha terapia. Los genotipos 1 y 4 son menos sensibles al tratamiento basado en interferones que los otros genotipos (2, 3, 5 y 6). La duración de una terapia basada en interferones estándar para los genotipos 1 y 4 es de 48 semanas, mientras que el tratamiento para los genotipos 2 y 3 se completa en 24 semanas.

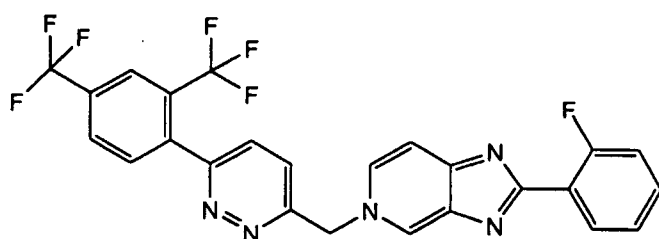
La Organización Mundial de la Salud estima que entre 170 -200 millones de personas alrededor del mundo (3% de la población mundial) están infectados crónicamente con el VHC. Aproximadamente el 75% de esos individuos están infectados crónicamente con ARN de VHC detectable en su plasma. Estos portadores crónicos están en riesgo de desarrollar cirrosis y/o cáncer de hígado. En estudios con seguimientos de 7-16 años, el 7-16% de los pacientes desarrolló cirrosis, el 0,7 1,3% desarrolló carcinoma hepatocelular y el 1,3-3,7% murió de enfermedades relacionadas con el hígado.

La única opción de tratamiento disponible actualmente es el uso de interferón α -2 (o su forma pegilada) ya sea solo o combinado con ribavirina. Sin embargo, una respuesta sustancial únicamente es observada en cerca del 40% de los pacientes y el tratamiento está asociado con efectos adversos serios. Existe por lo tanto una necesidad urgente de inhibidores de VHC potentes y selectivos.

Las divulgaciones relevantes incluyen las patentes estadounidenses No 4,914,108; 4,988,707; 4,990,518; 5,137,896; 5,208,242; 5,227,384; 5,302,601; 5,374,638; 5,405,964; 5,438,063; 5,486,525; 6,479,508; y la publicación de patente norteamericana No US2003/0108862 A1, la patente canadiense No.

2423800 A1, las patentes alemanas No. 4211474 A1, 4236026, 4309969, 4318813, las patentes europeas No. EP 0 138 552 A2, EP 0 706 795 A2, EP 1 132 381 A1, la patente del Reino Unido No. 2158440 A, las publicaciones de patentes PCT Nos. WO 00/20416, WO 00/39127, WO 00/40583, WO 03/007945 A1, WO 03/010140 A2, WO 03/010141 A2, WO 93/02080, WO 93/14072, WO 96/11192, WO 96/12703, WO 99/27929, PCT-US2004/43112, PCT-BE2003/000117, PCT-US2005/26606, Akamatsu, y compañeros, "New Efficient Route for Solid-Phase Synthesis of Benzimidazole Derivatives", 4:475-483, *J. COMB. CHEM.*, 2002, Baginski SG y compañeros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 Jul 5;97(14):7981-6). Cleve y compañeros, "Derivate des Imidazo[4.5-b]- und Imidazo[4.5-c]pyridins", 747:158-171, *JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMICA*, 1971, Kiyama y compañeros, "Synthesis and Evaluation of Novel Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Imidazo[4,5-c]pyridine Derivatives with an Aromatic Substituent", 43(3):450-60, *CHEM PHARM BULL*, 1995, Mederski y compañeros, "Synthesis and Structural Assignment of Some N-substituted Imidazopyridine Derivatives", 48(48):10549- 58, *TETRAHEDRON*, 1992, Yutilov y compañeros, 23(1)56-9, *KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL*, 1989. Adicionalmente, ver WO 05/063744.

El compuesto de fórmula (1) es el tema de WO 08/005519.



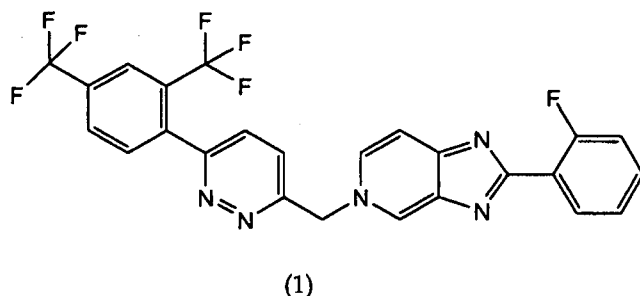
(1)

El compuesto (1) que es producido por el proceso de WO 05/063744 es sustancial o enteramente amorfo. Se cree que es un hidrato (de ahora en adelante compuesto "amorfo" (1)).

Un objeto de la presente invención es proporcionar el compuesto (1) en forma cristalina.

Resumen de la invención

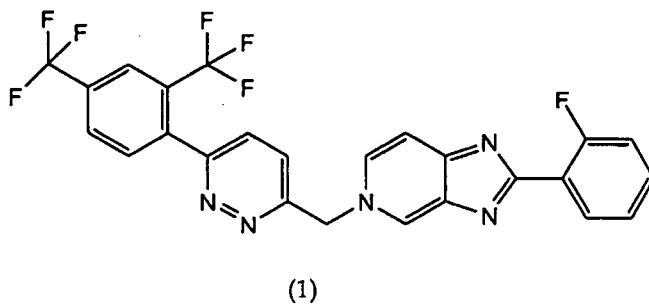
De conformidad con el logro de los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona un compuesto cristalino que tiene la fórmula (1)



y sus sales, el cual está sustancialmente libre de compuesto amorfo (1).

En una modalidad, el compuesto cristalino (1) es la base libre sustancialmente libre de compuesto amorfo (1) y de cualquier otra forma cristalina del compuesto (1).

Otra modalidad de esta invención es un método para hacer el compuesto cristalino (1)



el cual comprende la cristalización del compuesto (1) a partir del solvent de cristalización y el control de la cantidad de agua en el solvente de cristalización.

En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende la base libre cristalina del compuesto (1), el cual está sustancialmente libre de la sal cloruro del compuesto (1).

El compuesto cristalino (1) es útil en un método para la terapia o profilaxis de una infección de VHC que comprende administrar a un sujeto una dosis terapéutica o profiláctica del compuesto cristalino (1). Otra modalidad comprende el uso del compuesto cristalino (1) en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección de VHC en un mamífero (más específicamente un humano).

Otra modalidad de esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas del compuesto cristalino de fórmula (1) que comprenden al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente. En una modalidad el compuesto de fórmula (1) es formulado con un ácido orgánico y opcionalmente formulado dentro de una forma de dosis farmacéutica tal como una cápsula. En otra modalidad, el compuesto cristalino (1) es micronizado y formulado como una suspensión.

El compuesto cristalino (1) o las composiciones farmacéuticas de esta invención son empleados en el tratamiento o profilaxis de la hepatitis C.

El compuesto cristalino (1) exhibe mejoras en características farmacológicas y ventajas en costo, en particular pureza mejorada, estabilidad durante el almacenamiento y reproducibilidad en la fabricación. Una ventaja particular es su punto de fusión alto en comparación con la forma amorfa.

Otras características de esta invención, incluyendo nuevos intermediarios y composiciones de producto, serán aparentes al considerar esta solicitud como un todo.

Figuras

La figura 1 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) obtenido para el compuesto (1) la referencia estándar obtenida mediante el método del ejemplo 1.

La figura 2 representa otro patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido para el compuesto cristalino (1).

La figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenida para la forma amorfa del compuesto (1) Lote de Investigación 6, obtenido por el método del ejemplo 1a en WO 08/005519.

La figura 4 ilustra un termograma DSC obtenido para el compuesto cristalino (1), referencia estándar, barrido a 1 °C/min, obtenido mediante el método del Ejemplo 1 de abajo.

La figura 5 muestra un termograma DSC obtenido para la forma amorfa del compuesto (1) Lote de investigación 6, barrido a 5°C/min, obtenido mediante el método del ejemplo 1a en WO 08/005519.

Descripción detallada de la invención

El compuesto cristalino (1) es definido como un sólido que comprende el compuesto (1) en el que las moléculas constituyentes están empaquetadas bajo un patrón repetido ordenado regularmente que se extiende en todas las tres dimensiones espaciales. La identificación de la cristalinidad es rápidamente lograda mediante un número de caminos conocidos por aquellos expertos en el arte. El examen microscópico de la composición de prueba frecuentemente revelará la presencia de formas regulares, sugiriendo una estructura interna ordenada. En el caso de la modalidad del cristal producido en el ejemplo 1, la forma regular es generalmente de tipo vara o aguja.

DRXP es otro método para identificar el compuesto cristalino (1). La estructura ordenada regularmente de las moléculas constituyentes en un cristal difracta los rayos X incidentes en un patrón inequívoco representado como un espectro de picos. Este patrón de picos para el compuesto cristalino (1) es mostrado en las figuras 1 y 2. De otro lado, la figura 3 representa un DRXP para el compuesto (1) sustancialmente amorfo, el cual carece de picos distintivos. Mientras que los picos de DRXP para el compuesto cristalino (1) pueden variar en intensidad, el mismo patrón general se presentará en los análisis de difracción de rayos X replicados.

El compuesto cristalino (1) exhibe un pico(s) dominante de DRXP a cerca de 17 grados theta 20, normalmente a 17.4 y 17.5. Por "alrededor" los solicitantes entienden dentro de la variación típica en la medida de picos de DRXP. Tales variaciones pueden resultar del uso de los diferentes instrumentos, de los parámetros del instrumento, de los lotes del producto, del proceso de pos-cristalización tales como micronización o molienda y con la variación de los métodos de preparación de la muestra. En general "alrededor" significa + 0.5 grados theta 20. Un ejemplo de este tipo de variación puede ser visto al comparar las figuras 1 y 2. En particular, la intensidad del pico (por ejemplo, alrededor de 30) puede variar debido a los efectos de orientación del cristal.

Ejemplos ilustrativos de otros picos dominantes para el compuesto cristalino (1) están alrededor de 8, 10, 13, 16, 19 y 24 grados theta 20, normalmente 8.4, 10.0, 13.5, 15.7, 16.8, 16.9, 18.8 y 24.4. Alguno o más de estos picos (pero especialmente 8, 10, 15.7, 16.7 y 16.9, con o sin los picos alrededor de 17, son empleados convenientemente para definir el DRXP para el compuesto cristalino (1).

La identificación de una forma cristalina del compuesto (1) no exige la presencia de cualquiera o mas de los picos dominantes vistos en las figuras 1 o 2. Mas bien, la presencia o ausencia de picos dominantes normalmente es tomado en cuenta con otras características diagnósticas (por ejemplo, termograma DSC) para identificar un candidato como compuesto cristalino (1).

El compuesto cristalino (1) también está caracterizado mediante el termograma DSC, el cual revela un comienzo endotérmico a alrededor de 235°C en el perfil de calorimetría de barrido diferencial. Típicamente, también será encontrada alguna variación en esta medida (usualmente, + 1 - 3°C).

El compuesto cristalino (1) también está caracterizado por su calor de fusión (ΔH_f) de alrededor de 81 J/g (42 KJ/mol).

El compuesto cristalino (1) es hecho mediante un proceso que comprende disolver el compuesto (1) en un solvente y formar los cristales ahí

adentro. Los solventes típicos para usar en esto son acetato de etilo, alcohol isopropílico o un cosolvente que contiene acetato de etilo y alcohol isopropílico. Otros solventes adecuados son obtenidos del mapa de solubilidad en McConville, F.X. "Pilot Plant Real Book" (2002) el cual señala la constante dieléctrica y el parámetro de solubilidad de Hildebrand para una variedad de solventes.

Los solventes cercanos al alcohol etílico y al alcohol isopropílico en el mapa (dieléctrica 2.5-20 y Hildebrand 15-24) son éter etílico, acetato de isobutilo, anisol, clorobenceno, cloroformo, acetato de metilo, THF, diclorometano, dicloroetano, 1,2-diclorobenceno, metilisobutilcetona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetona, 1-butanol, 2-metoxietanol, isobutanol, 2-butanol, ciclohexanol, alcohol isoamílico, piridina, formato de metilo, 1-pentanol y/o 2-butoxietanol.

Algunos de estos solventes no serán preferidos debido a cuestiones tóxicas, pero esto puede ser superado mediante la remoción cuidadosa del solvente del producto. Dentro de las capacidades del artesano corriente estará realizar una proyección de laboratorio para determinar la conveniencia de un solvente candidato para la preparación del compuesto cristalino (1). Las combinaciones de estos solventes también caen dentro del alcance de la invención.

Un hallazgo clave que facilita la preparación del compuesto cristalino (1) es que el contenido de agua del solvente de cristalización debe ser controlado para obtener y/o optimizar la producción del producto cristalino. Por ejemplo, cuando se utiliza acetato de etilo como solvente, el límite superior de contenido de agua es alrededor de 0,6% a 0,9% en peso.

Una consideración adicional con respecto al contenido de agua es su uso para remover otras formas del compuesto (1) que son menos solubles que la base libre cristalina en portadores farmacéuticos lipofílicos líquidos. Por ejemplo, la sal cloruro del compuesto (1) es menos soluble que la base libre en soluciones de ácidos grasos empleadas como portadores. En cantidades ampliamente suficientes, tales sales producen una neblina indeseable en el

producto farmacéutico. El paso de síntesis final del ejemplo 1 produce una mezcla de base libre junto con cantidades menores de la sal cloruro. El sal de cloruro productor de neblina es removida al disolver inicialmente el producto en un solvente que contiene una relativamente alta cantidad de agua (alrededor del 3%-10%) a pH alcalino. El reflujo en este solvente asegura que hay suficiente agua para convertir la sal cloruro a base libre. Después de esto, la base libre es cristalizada desde este solvente. Este proceso es opcionalmente repetido con concentraciones de agua decrecientes para remover gradualmente la sal cloruro del producto. El paso final es entonces logrado con bajo bajo contenido de agua (usualmente menos que alrededor del 0,9% de agua) para así cristalizar la base libre sustancialmente libre del compuesto amorfo (1). En general, la neblina no se encuentra en la preparación farmacéutica cuando el contenido de cloruros en el producto final es normalmente menor que alrededor de 100 ppm. Las cantidades de agua empleadas variarán dependiendo de la concentración de la sal de cloruro contaminante y de otras variables experimentales determinables por el artesano experto. En resumen, el contenido de agua en el solvente de cristalización es controlado, tanto para convertir cloruros (u otras sales del compuesto (1) relativamente solubles en agua) y para evitar la generación del compuesto amorfo (1).

La cantidad de agua permitida para cada función variará dependiendo del solvente o solventes empleados para la cristalización, la concentración del compuesto (1), la temperatura del paso de cristalización, el tiempo de cristalización, la cantidad tolerable del compuesto (1) amorfo, y otras variables. Por lo tanto, será de la incumbencia del artesano determinar el nivel óptimo de agua para obtener los resultados deseados, usualmente mediante la realización de un estudio de matriz variable típico. La concentración de agua más baja para evitar la generación del compuesto amorfo (1) es un problema de economía práctica. Por ejemplo, es aceptable un 0,05% en peso de agua.

En general, el paso de cristalización final es realizado en un solvente sustancialmente anhidro. Un solvente sustancialmente anhidro es definido como un solvente que contiene una cantidad suficientemente pequeña de agua para que el producto resultante contenga el compuesto cristalino (1) y es

sustancialmente libre de compuesto amorfo (1), típicamente menos del 40%, normalmente menos del 30, 20, 5, 3, 2 o 1% en peso del compuesto amorfo (1) en el total de todas las formas del compuesto (1) en la composición del producto.

En general, el solvente sustancialmente anhidro tendrá alrededor del 0,5%-0,9% de agua en peso por peso del solvente de cristalización. Sin embargo, puede estar presente más agua si el producto deseado permite contener proporciones mayores del compuesto amorfo (1). Sin embargo, es óptimo si la composición del compuesto (1) está libre de compuesto amorfo (1) detectable.

El contenido de agua es controlado mediante cualquier manera que resulte en la cantidad de agua apropiada en el paso de cristalización concerniente. Cuando la formación del compuesto amorfo (1) quiere ser evitada, las técnicas adecuadas para minimizar o reducir la cantidad de agua incluyen la adición de agentes de secado y/o la remoción de agua azeotrópicamente. Resulta conveniente la remoción de agua durante la disolución por reflujo del compuesto (1) justo antes de la cristalización. Por supuesto, el control del contenido de agua incluye la adición de agua, como será el caso durante los pasos para convertir la sal de cloruro.

El compuesto amorfo (1) es utilizado opcionalmente como material de partida para la cristalización (conversión de forma). Alternativamente, la cristalización es conducida directamente desde los productos de reacción finales sin una recuperación intermedia del compuesto amorfo (1). La cristalización es conducida típicamente proporcionando o disolviendo el compuesto (1) en un solvente o una mezcla de solventes a reflujo (suficiente para disolver el compuesto (1), alrededor de 1 a 5 horas), seguido del enfriamiento a alrededor de 18-23°C durante 4 - 8 horas, entonces opcionalmente es agitado durante alrededor de 8 a 20 horas a alrededor de 18-23°C. La agitación es opcional pero incrementa la velocidad de cristalización. El reflujo no es crítico debido a que lo necesario es que el compuesto (1) sea colocado en solución. Sin embargo, colocar en reflujo el compuesto (1) tiene la ventaja de que dicho compuesto (1) se disuelve rápidamente y al mismo tiempo

se obtiene la remoción azeotrópica del agua. El agua es controlada antes de que la cristalización inicie o durante la cristalización, o ambas, aunque en general es mejor reducir el agua por debajo del límite deseado antes de que cualquier compuesto (1) pueda precipitar como el polimorfo amorfo.

La generación de material amorfo es optimizado mediante el uso de relativamente altos tiempos de cristalización, altas temperaturas y bajas concentraciones de compuesto (1). La determinación de los diferentes parámetros óptimos del proceso de cristalización se encuentran dentro de las capacidades del artesano corriente.

Una modalidad aquí es una composición hecha mediante el proceso de combinar el compuesto cristalino (1) con un excipiente farmacéuticamente aceptable y formar una forma de dosis farmacéutica tal como una tableta o cápsula. El producto resultante no tiene que contener el compuesto cristalino (1). Mientras tanto, se espera que las formas de dosis hechas a partir del compuesto cristalino (1) contendrán únicamente el compuesto (1) en forma cristalina. Sin embargo, en algunas modalidades el compuesto cristalino (1) es un intermediario para disolución en el portador o excipiente.

El compuesto cristalino (1) de la presente invención es administrado a un sujeto mamífero (incluyendo un humano) por cualquier medio bien conocido en el arte, es decir, oralmente, intranasalmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intradermalmente, intravenosamente, intra-arterialmente, parenteralmente o mediante cateterización, en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, una cantidad inhibitoria de VHC o una cantidad inhibitoria de la replicación del VHC. Se cree que esta cantidad es aquella que asegura un nivel en plasma de alrededor de 100 nM, 3 veces el EC90 ajustada a proteína. Normalmente se espera que esto sea logrado mediante la administración oral diaria de alrededor de 0.5 - alrededor de 5 mg/kg, típicamente alrededor de 0.7 a 2.2 mg/kg, más normalmente alrededor de 1.2 mg/kg de peso corporal para humanos.

La dosis óptima del compuesto de la presente invención dependerá de muchos factores conocidos por el artesano, incluyendo la biodisponibilidad del

compuesto en una formulación dada, el metabolismo y distribución del compuesto en el sujeto, el ayuno o estado alimenticio del sujeto, la selección de portadores y excipientes en la formulación, y otros factores. La dosificación apropiada es típicamente determinada en el escenario preclínico y clínico y esto hace parte de las capacidades del aresano corriente. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención opcionalmente es dividida en varias sub-unidades por día, o es administrada diariamente o en intervalos de más de un día, dependiendo de la naturaleza de la infección, la condición general del paciente y la formulación del compuesto de la presente invención. Generalmente, el compuesto es administrado dos veces diariamente.

El compuesto de esta invención es empleado conjuntamente con otros agentes efectivos contra las infecciones de VHC. Ellos son administrados opcionalmente de manera separada en el curso de una terapia, o son combinados con el compuesto (1) en una forma de dosis unitaria tal como una tableta, solución iv o cápsula. Tales otros agentes incluyen, por ejemplo, interferón-alfa, ribavirin, y/o compuestos que caen dentro de las divulgaciones de EP1162196, WO 03/010141, WO 03/007945, WO 00/204425 y/o WO 03/010140 (y otras presentaciones dentro de sus familias de patentes). Otros agentes para administración en un proceso de terapia con el compuesto de la presente invención incluye los compuestos que actualmente se encuentran en pruebas clínicas, en particular inhibidores de VHC proteasa tales como VX-950 (Vertex Pharmaceuticals), SCH 5030347 (Schering Plough) y BILN-2061 (Boehringer Ingelheim), inhibidores de VHC nucleósidos tales como NM283, NMI 07 (ambos de Idenix/Novartis) y R1 626 (Hoffmann-La Roche), e inhibidores de VHC no nucleósidos que incluyen HCV-086 y -796 (ambos de ViroPharma/Wyeth). Los agentes antivirales suplementarios son utilizados en cantidades convencionales. Si la eficacia del compuesto de la presente invención y del compuesto suplementario son aditivas, entonces las cantidades de cada agente activo opcionalmente son reducidos proporcionalmente, y más aún si los agentes actúan sinérgicamente. En general, sin embargo, los agentes son usados en sus cantidades activas normales en composiciones de combinación unitaria.

Los agentes co-administrados generalmente son formulados en composiciones unitarias con el compuesto de la presente invención siempre y cuando ellos sean químicamente compatibles y estén destinadas a ser administradas mediante la misma ruta. Si no, dichos agentes son opcionalmente proporcionados en la forma de un kit médico o paquete que contiene los dos agentes en compartimentos o repositorios separados.

El compuesto de la presente invención es típicamente proporcionado como una base libre, pero también es opcionalmente preparado como una sal. Las sales típicas son preparadas mediante adición ácida de ácidos orgánicos y/ inorgánicos a la base libre. Ejemplos incluyen (1) ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohlogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos sulfámicos; o (2) ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propanoico, hidroxiaético, benzoico, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, fumárico, tartárico, pirúvico, maleico, malónico, málico, salicílico, (por ejemplo, 2-hidroxibenzoico, p-aminosalicílico isetiónico, lactobiónico, succínico, oxálico y cítrico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-poluensulfónico, alquilsulfónico C1-C6, bencensulfónico, p-toluensulfónico y ciclohexansulfámicos. Las sales típicas son las sales cloruro, sulfato, bisulfato, mesilato, besilato, esilato, fosfato, oxalato, maleato, succinato, citrato, malonato y/o fumarato. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales del compuesto de la invención con uno o más amino ácidos, típicamente aquellos amino ácidos naturales tales como alguno de los amino ácidos encontrado en proteínas. Deseablemente, el contraión ácido es inócuo fisiológicamente y no tóxico, o en otras palabras, aceptable farmacéuticamente, a menos de que la sal esté siendo usada como un intermediario en la preparación de los compuestos, con lo cual la toxicidad no es relevante. Normalmente, el compuesto (1) será administrado como la base libre, pero las sales adecuadas incluyen mesilato (ácido metansulfónico) y HCl.

El compuesto de la presente invención incluye los solvatos formados con el compuesto de la invención o sus sales, tales como por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El compuesto farmacéutico de la invención es opcionalmente formulado con portadores y excipientes farmacéuticos convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica normal. Las tabletas contendrán excipientes, mejoradores de flujo, rellenos, enlazantes y similares. Las formulaciones acuosas son preparadas en forma estéril, y cuando se destinan para entrega mediante un mecanismo diferente a la administración oral generalmente son isotónicas. Las formulaciones contienen opcionalmente excipientes tales como aquellos enunciados en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (2005) e incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelatantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa y/o ácidos orgánicos tales como ácido oleico o ácido esteárico.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" como es usado aquí significa cualquier material o sustancia formulada con el ingrediente activo para facilitar su preparación y/o su aplicación o diseminación en el sitio a ser tratado. Portadores farmacéuticos adecuados para uso en las composiciones de la invención son bien conocidos por aquellos expertos en el arte. Se incluyen aditivos tales como agentes de mojado, adhesivos, agentes emulsificantes, solventes, agentes de flujo, recubrimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol) y agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio), tal que los mismos son consistentes con la práctica farmacéutica, es decir, ellos no son tóxicos para los mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preparadas de cualquier manera conocida, por ejemplo mediante mezclado homogéneo, recubrimiento y/o molienda de los ingredientes activos en un procedimiento de un paso o multi-paso, con el material portador seleccionado y, donde sea apropiado, otros aditivos tales como agentes activadores de superficie. Las composiciones que contienen el compuesto de la invención que son formuladas dentro de microesferas (usualmente tienen un diámetro de alrededor de 1 a 10 μ m) son útiles como formulaciones de liberación controlada o sostenida.

En una formulación opcional, el compuesto (1) es triturado a una forma finamente dividida, típicamente hasta un promedio de tamaño de partícula en cualquier punto dentro del rango de alrededor de 1 -20 micrones. El producto del ejemplo 1 es de tipo varillas o agujas y exhibe un rango de tamaño de cristal, típicamente alrededor de 25 - 40 micrones. Estos, opcionalmente son micronizados en un Jet mill-00 a alrededor de 60-80 psi para obtener partículas de alrededor de 3-4 micrones que tienen un área superficial de alrededor de 7-8 metros cuadrados/gramo. Sin embargo, el tamaño de los cristales de partida variarán de lote en lote y el grado de micronización es un asunto de selección. En consecuencia, el compuesto cristalino micronizado (1) es simplemente definido como el compuesto (1) cristalino o amorgo que ha sido sujeto a un proceso de micronización de manera como se describe ejemplificativamente aquí. Ni el tamaño ni el área superficial de las partículas resultantes es crítico. El compuesto micronizado (1) es suspendido en solución acuosa, opcionalmente ayudado por un agente de suspensión, emulsificadores y/o surfactante tal como es adicionalmente descrito mas adelante.

Típicamente, la formulación farmacéutica es una forma solubilizada del compuesto (1) donde el compuesto cristalino (1) está disuelto en un solvente o un agente solubilizante apropiado, o combinaciones de los mismos. El compuesto cristalino (1) es solubilizado en un excipiente farmacéuticamente aceptable para su administración terapéutica o profiláctica.

Soluciones adecuadas del compuesto (1) para preparaciones farmacéuticas incluyen agua junto con varios ácidos orgánicos (típicamente C4 - C24) usualmente ácidos grasos como el ácido cáprico, oleico, láurico, cáprico, palmítico y/ mirístico. Los ácidos grasos son opcionalmente saturados o insaturados, o son mezclas de los mismos. Adicionalmente, polietilen glicoles (PEGs) y/o mono, di o triglicéridos de cadena corta, media o larga son empleados suplementariamente a, o en lugar de, los ácidos orgánicos. Ácidos grasos pegilados d cadena corta, media o larga también son opcionalmente utilizados en la misma forma.

Los ácidos orgánicos más comunes son los ácidos carboxílicos cuya acidez está asociada con el grupo carboxilo -COOH. Ácidos sulfónicos, los

cuales contienen el grupo OSO_3H , son ácidos relativamente fuertes para su uso. En general, el ácido deseable contiene un dominio lipofílico. Los ácidos mono o di-carboxílicos son adecuados.

Agentes activadores de superficie adecuados son utilizados opcionalmente con cualquiera de las formulaciones de esta invención (cualquiera o más de los siguientes agentes, típicamente cualquiera de ellos). Tales agentes también son conocidos como emulgentes o emulsificadores, y son útiles en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Ellos son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen propiedades emulsificantes, dispersantes y/o humectantes adecuadas. Surfactantes aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes sintéticos de superficie activa solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio de ácidos grasos grandes ($\text{C}_{10}\text{-C}_{22}$) sustituidas o no sustituidas, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio del ácido esteárico u oleico, o de mezclas de ácidos grasos naturales obtenidos del aceite de coco o del aceite de sebo. Los surfactantes iónicos incluyen las sales de sodio y calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están usualmente en la forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o aciloque tiene entre 8 y 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o calcio del ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácidos sulfúrico o sulfónico (tales como lauril sulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados adecuados contienen preferiblemente 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales alcoholamina de sodio o calcio de ácido sulfónico dodecibenceno o ácido dibutilnaftalensulfónico o un producto de condensación ácido naftalensulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo, sales de ésteres de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este propósito son los fosfolípidos naturales

(originados de células animales o vegetales) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina, tales como por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanilfosfatidil-colina, dipalmitoilfosfatidil-colina y sus mezclas. Las emulsiones acuosas con tales agentes se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los surfactantes no iónicos adecuados incluyen derivados de alquilfenoles polietoxilados y polipropoxilados, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas alifáticas o aminas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarensulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados poliglicol éter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos de alquilfenoles saturados o insaturados, donde dichos derivados contienen preferiblemente 3 a 10 grupos glicol éter y 8 a 20 átomos de carbono en la fracción hidrocarbonada (alifática) y 6 a 18 átomos de carbono en la fracción alquílica del alquilfenol. Surfactantes no iónicos adecuados adicionales son aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polypropilen glicol, etilendiaminopropilen glicol que contiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquílica, cuyos aductos contienen 20 a 250 grupos etilenglicol éter y/o 10 a 100 grupos propilenglicol éter. Tales compuestos contienen usualmente entre 1 y 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Jemplos representativos de surfactantes no iónicos son nonilfenol - polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxidos de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de polietilen sorbitan (tales como polietilen sorbitan triolato), glicerol, sorbitan, sacarosa y pentaeritritol también son surfactantes no iónicos adecuados.

Surfactantes catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternarias, particularmente haluros, que tienen 4 radicales hidrocarbonados sustituidos opcionalmente con halógeno, fenil, fenil sustituido o hidroxil; por ejemplo las sales de amonio cuaternario que contienen como N-sustituyente al menos un radical alquilo $C_8 - C_{22}$ (por ejemplo cetil, lauril, palmitil, miristil y oleil) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquil inferior, bencil y/o hidroxialquil inferior no sustituidos o halogenados.

Una descripción mas detallada de agentes activadores de superficie adecuados para este propósito es encontrada en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridge wood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbucw", 2nd ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) and "Encyclopedia of Surfactants," (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

El compuesto de esta invención es administrado mediante cualquier ruta apropiada para la condición que va a ser tratada, tales como oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo ocular, bucal y sublingual), vaginal y parenteral, (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intradermal, intratecal y epidural). La ruta de administración preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del recipiente, pero generalmente es oral.

Las formulaciones del compuesto de esta invención para administración oral se presentan usualmente como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o forma granular; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El compuesto de esta invención opcioanlmente es presentado como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta es hecha por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas son preparadas mediante compresión en una máquina adecuada del compuesto de la invención en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezcladas con un enlazante, lubricante, diluyente inerte, preservativo, agente activador de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas son hechas típicamente por moldeo de una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Opcionalmente las tabletas pueden ser recubiertas o marcadas y pueden ser formuladas de tal forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Las formulaciones son aplicadas opcionalmente como un ungüento tópico o una crema que contiene los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo los ingredientes activos en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p, tales como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y más preferiblemente 0,5 a 10% p/p. Cuando son formuladas en un ungüento, el compuesto es empleado con una base parafrínica o un ungüento soluble en agua. Alternativamente, el compuesto es formulado en una crema con una base de crema aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilos tales como propilen glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo PEG400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención está constituida de ingredientes conocidos en una manera conocida. Mientras que esta fase puede comprender simplemente un emulsificador (conocido en otras palabras como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Opcionalmente, un emulsificador hidrofóbico es incluido junto con un emulsificador lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsificador(es) con o sin emulsificador(es) conforman la denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la base del denominado ungüento emulsificante que conforma la fase dispersa en aceite de las formulaciones en crema.

La selección de aceites o grasas adecuadas para la formulación está basada en el logro de las propiedades cosméticas deseadas. Por lo tanto, la crema debe ser opcionalmente un producto no grasoso, que no tinte y lavable, con una consistencia adecuada que evite fugas de tubos u otros contenedores. Pueden utilizarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena

recta o ramificada, tales como diésteres di-isoadipato, isocetil estearato y propilen glicol de ácidos grasos de coco, isopropil miristato, decil oleato, isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos mencionados los ésteres preferidos. Estos pueden ser usados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden utilizarse lípidos con alto punto de fusión como parafina blanca suave y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en los ojos incluyen gotas para ojos, donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo es presentado opcionalmente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente 0,5 a 10%, particularmente alrededor de 1,5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración nasal en donde el portador es un sólido incluye un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 20 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 20 y 500 micrones en incrementos de 5 micrones, tal como 30 micrones, 35 micrones, etc), el cual es administrado mediante aerosol o inhaladores de polvo, de los cuales numerosos ejemplos están disponibles. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, como por ejemplo un spray nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen adicionalmente al ingrediente activo portadores apropiados conocidos en el arte.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidante, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente destinado; y suspensiones estériles acuosas o no acuosas que incluyen agentes suspensores y agentes de espesamiento. Las formulaciones son presentadas en contenedores de dosis única o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenados bajo una condición congelada-seca (líofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones de inyección extemporáneas y suspensiones pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo previamente descrito.

El compuesto de esta invención es opcionalmente formulado dentro de composiciones de liberación controlada en las cuales la liberación del compuesto es controlada y regulada para permitir menores frecuencias de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o tóxico del compuesto de la invención. Las composiciones de liberación controlada son preparadas de acuerdo con los métodos conocidos, muchos de los cuales involucran la formulación del compuesto activo con uno o más portadores poliméricos tales como poliéster, ácido poliamino, polivinil pirrolidona, copolímero de etileno-vinil acetato, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y/o sulfato de protamina. La velocidad de liberación del fármaco y la duración de acción es controlada opcionalmente mediante la incorporación del ingrediente activo dentro de partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polimérica tal como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, polimetil metacrilato, y los demás polímeros anteriormente descritos. También son adecuados los sistemas de liberación de fármacos coloidales tales como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etc. Dependiendo de la vía de

administración, la composición farmacéutica, por ejemplo tabletas, puede requerir un recubrimiento protectorio.

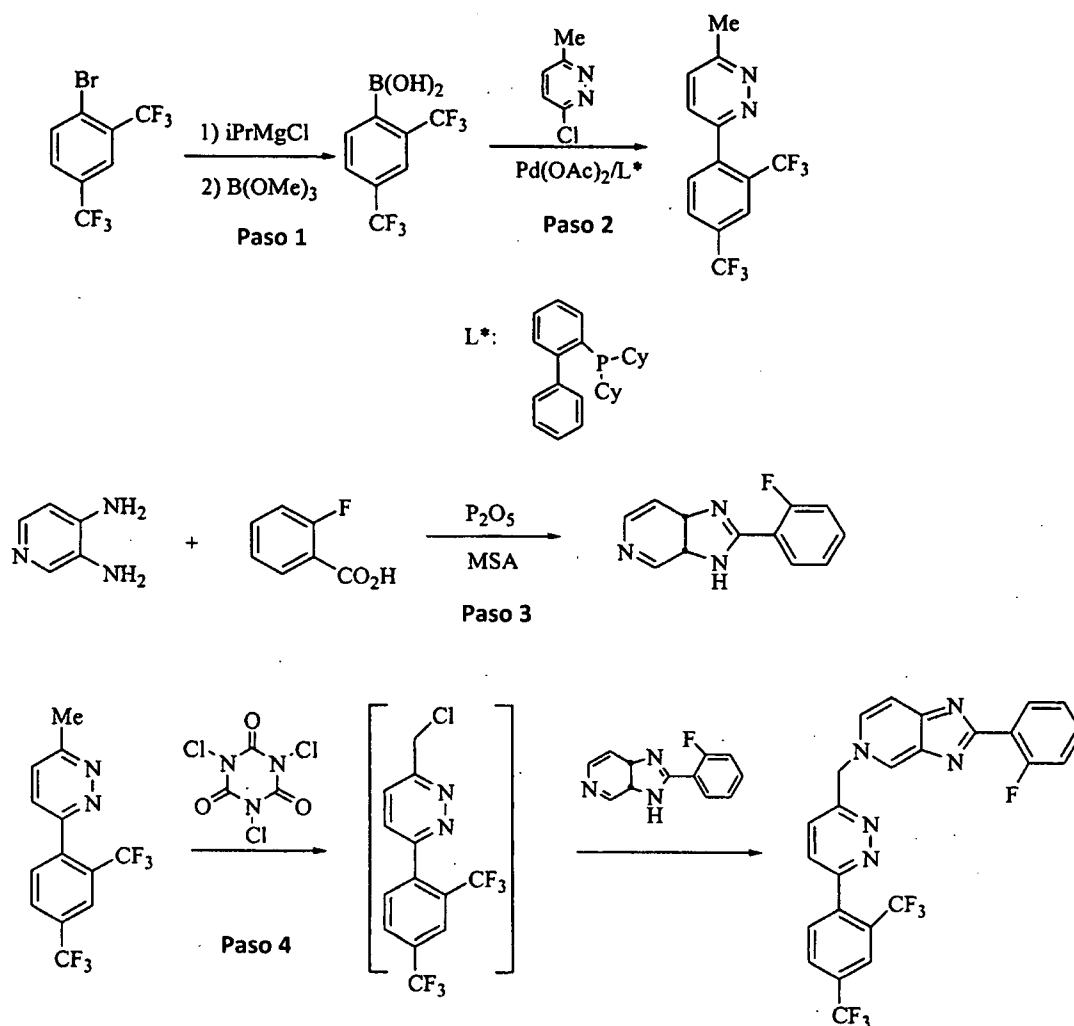
La invención será completamente apreciada mediante referencia de los siguientes ejemplos, los cuales deben ser considerados meramente ilustrativos y no limitantes del alcance de la invención.

Los porcentajes de composición son en peso a menos de que otra cosa sea aparente del contexto.

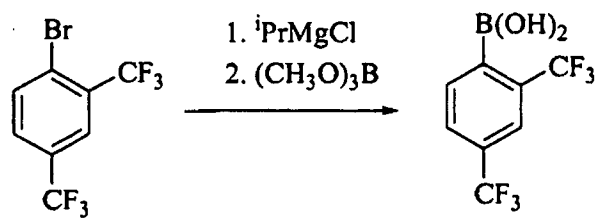
Ejemplo 1

Síntesis de 5-((6-(2,4-Bis(trifluorometil)fenil)piridazin-3-il)metil)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina cristalino

Esquema 1



Paso 1



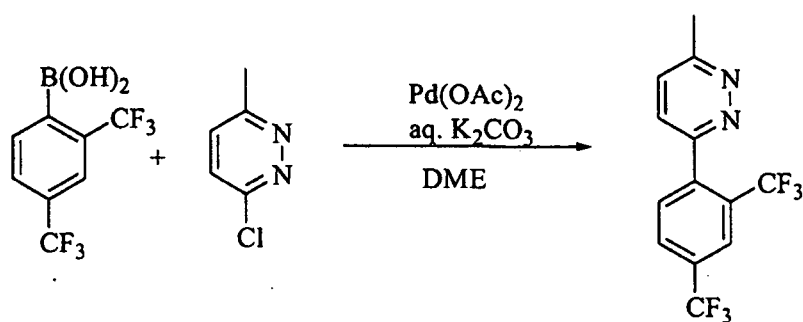
A un reactor, conteniendo 2/4-bis(trifluorometil)bromobenceno (1,00 eq) y tetrahidrofurano (THF), se cargó cloruro de magnesio isopropílico (<1>PrMgCl) (2 M en THF, 1,14 eq) mientras se mantenía el contenido a -10°C. La mezcla fue agitada a -10°C hasta que la reacción se completó de acuerdo con el análisis HPLC. La mezcla resultante fue transferida al segundo reactor, el cual contiene trimetil borato (2,26 eq) y THF mantenido a una temperatura de -10°C. La reacción fue entonces monitoreada por HPLC hasta que no hubiera más de 2% de 1,2-bis(trifluorometil)benceno. HCl acuoso (ácido clorhídrico acuoso), preparado a partir de agua y ácido clorhídrico concentrado al 37% (HCl) se adicionó para aplacar la reacción mientras se mantenía el contenido a no más de 25°C. Luego de agitar el contenido por 1-2 horas y asentarlo durante ca, 30 minutos, las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con solución salina mezclada con agua y luego fue concentrada bajo vacío. Se cargó heptano y el contenido fue concentrado nuevamente bajo vacío. Las operaciones fueron repetidas una vez más. El heptano fue entonces cargado y el compuesto acuoso resultante fue enfriado a 3°C, y agitado a esa temperatura durante 4-6 horas.

El producto fue filtrado, lavado con heptano dos veces y secado bajo vacío a un máximo de 40°C.

Material	P.M.	Razón v/p	Razón p/p	Razón molar
2,4-Bis(trifluorometil)-bromobenceno	293	-	1.00	1.00
Hepatonos	100.21	13.20	9.00	-
Ácido clorhídrico,	36.50	0.42	0.50	-

concentrado (37%)				
Cloruro de magnesio isopropílico (2 M en Tetrahidrofurano)	102.85	1.95	1.90	1.14
Cloruro de sodio (NaCl)	58.11	-	0.60	-
Tetrahidrofurano (THF)	72.11	4.50	4.00	-
Trimetil borato	103.91	0.86	0.80	2.26
Agua	18.02	8.90	8.90	-

Paso 2



Compuesto 2a

Se cargaron dentro del reactor 3-cloro-6-metilpiridazina (1.00 eq), 2-(diciclohexilfosfino)bifenil (0.05 eq), ácido 2,4-bis(trifluorometil)fenilborónico (1.85 eq), 1,2-dimetoxietano y una solución de carbonato de potasio acuoso. Luego de degasificar tres veces con nitrógeno, se cargó acetato de paladio (0.025 eq) y el contenido se calentó y se agitó bajo reflujo hasta que la reacción se consideró completa.

La mezcla de reacción fue enfriada a 22°C. Se cargó heptano, seguido por la adición de Celite. Luego de agitar por cerca de 30 minutos a 22°C, la mezcla fue filtrada dentro del primer reactor, lavando hacia abajo con la mezcla de 1,2-dimetoxietano y Hepatons. Las capas del filtrado son separadas.

A la capa orgánica se adicionó complejo de borano trimetilamina (0.03 eq), agua, y ácido acético. La mezcla resultante con un pH máximo de 4 se agitó durante 1-2 horas a 22°C y se colocó a reflujo a cerca de 80°C por 2-3 horas. Luego de enfriar hasta 22°C, la mezcla se ajustó a pH 10-11 con la

adición de hidróxido de sodio acuoso al 5% mientras se mantenía el contenido a 22°C y entonces se agitó por 1-2 horas. La mezcla se filtró y las capas se separaron. La capa acuosa fue eliminada y la capa orgánica fue filtrada a través de cartuchos ZetaCarbon en el proceso de limpieza del primer reactor, lavando progresivamente con 1,2-dimetoxietano a través de los cartuchos de carbón.

El filtrado se concentró bajo vacío con un máximo ajuste de enchaquetamiento de 60°C. El heptano fue cargado y los contenidos fueron concentrados adicionalmente bajo vacío con un máximo ajuste de enchaquetamiento de 60°C. Heptano adicional fue cargado al concentrado y el contenido de 1,2-dimetoxietano (DME) (máximo 0.5%) de la mezcla fue revisada mediante RMN. Luego de ajustar a 85°C y agitar durante cerca de 1 hora, la mezcla fue finamente filtrada en caliente a través de un filtro dentro del segundo reactor.

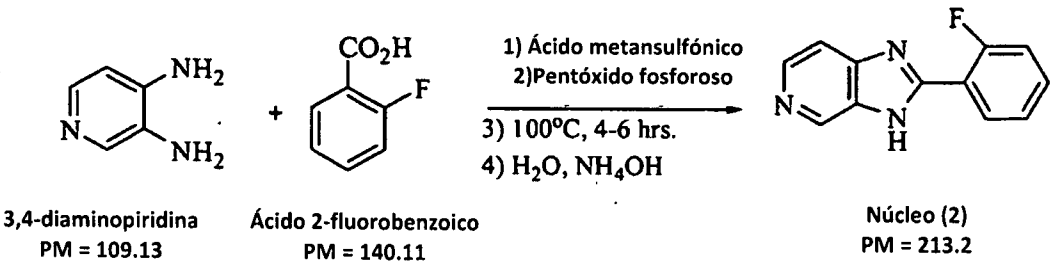
El filtrado en el segundo reactor fue ajustado para reflujo y entonces se agitó durante 1 hora. Con una rampa de enfriamiento y agitación moderada, la mezcla fue enfriada desde el reflujo hasta 0 a 6°C sobre un período de mínimo 4 horas y entonces fue agitada a 0 - 6°C durante 1 hora.

El producto fue filtrado, lavado con Heptanos a temperatura ambiente y secado bajo vacío a un máximo de 40°C hasta que la pérdida en el secado es de máximo el 1%.

Materiales	P.M.	Razón p/p	Razón molar	Razón v/p
Ácido 2,4-Bis(trifluorometil)fenil- borónico	257.92	4.00	1.85	-
Complejo borano trimetilamina	72.92	0.018	0.03	-
3-cloro-6-metilpiridazina	128.56	1.00	1.00	-
Tierra de diatomáceas (celite)	N/A	0.30	-	-
Di(ciclohexil)fosfinobifenil	350.49	0.14	0.05	-
1,2-dimetoxietano	90.12	12.00	-	13.80
Agua de beber	18.02	3.75	-	3.75

Ácido acético glacial	60.05	0.05	0.10	-
Heptanos	100.21	20.40	-	29.80
Acetato de paladio (I))	224.49	0.044	0.025	-
Carbonato de potasio	138.21	2.15	2.00	-
Solución de hidróxido de sodio (5%)	40.00	-	-	-

Paso 3



Se cargó al reactor ácido metansulfónico, seguido por pentóxido fosforoso (1.00 eq) en porciones mientras se mantuvo el contenido a 23°C. Se cargó 3,4-Diaminopiridina (1.00 eq) en porciones mientras se mantuvo el contenido de 20 a un máximo de 50°C. Luego se cargó ácido 2-Fluorobenzoico (1.09 eq). La mezcla se calentó a 100°C y la reacción se monitoreó mediante HPLC hasta que se completó.

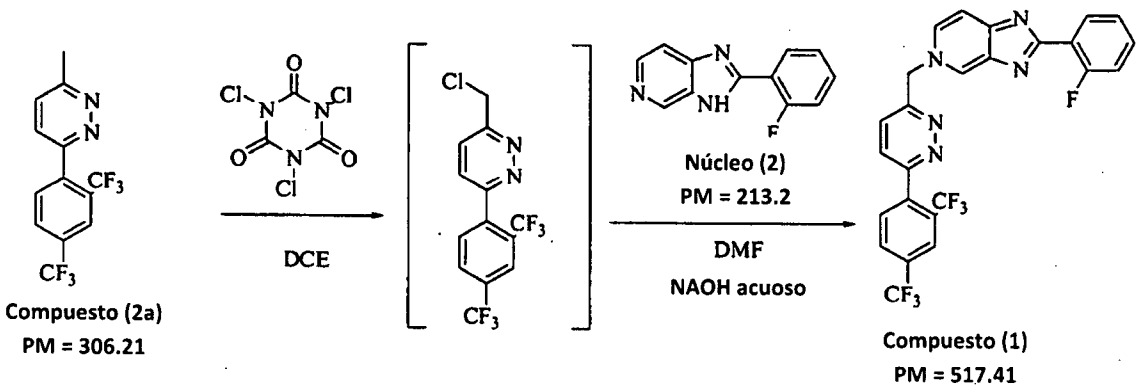
El contenido fue ajustado a 10°C y se cargó agua mientras se mantuvo el contenido a un máximo de 25°C. Luego de agitar la mezcla a esta temperatura durante 1 hora, se filtró dentro del segundo reactor.

Al filtrado en el segundo reactor se le adicionó hidróxido de amonio al 27% hasta que el pH estuviera entre 6.0-6.5. La temperatura del contenido fue mantenida a un máximo de 30°C. El compuesto líquido diluido resultante fue agitado a 22°C durante un mínimo de 1 hora y se adicionó posteriormente hidróxido de amonio al 27%, hasta que el pH estuvo entre 8.0-9.3. El compuesto acuoso fue agitado adicionalmente a 22°C por un mínimo de 2 horas.

El producto fue filtrado, lavado con agua dos veces, y secado a un máximo de 60°C bajo vacío, hasta que el contenido de agua no era más del 1%. Si fuese necesario, el producto es molido para remover grandes terrones.

Materiales	P.M.	Razón p/p	Razón molar	Razón v/p
Hidróxido de amonio, 27%	35.05	-	-	-
3,4-diaminopiridina	109.13	1.00	1.00	-
Agua de beber	18.02	24.00	-	24.00
Ácido 2-fluorobenzoico	140.11	1.40	1.09	-
Ácido metansulfónico	96.10	7.00	-	4.70
Pentóxido fosforoso	141.94	1.30	1.00	-

Paso 4



Se cargó al reactor el compuesto 2a (1.24 eq), cloruro de metileno y ácido triclorocianúrico (0.941 eq). La mezcla se llevó a reflujo y se agitó bajo reflujo hasta que la reacción se completó.

La mezcla de reacción se enfrió a 22°C y se adicionó celite. Luego de agitar por un mínimo de 30 minutos, la mezcla se filtró y se lavó subsecuentemente con cloruro de metileno 3 veces dentro del segundo reactor. La torta de filtro estaba dispuesta. Al filtrado en el segundo reactor se le adicionó hidróxido de sodio acuoso al 3% mientras se mantuvo el contenido a 22°C. La mezcla se agitó durante 1-2 horas y las capas se separaron. La capa orgánica del fondo se transfirió con el proceso de limpieza del primer reactor y se concentró bajo vacío con una máxima temperatura de enchaquetamiento de

45°C. Se adicionó cloruro de metileno y la mezcla fue finamente filtrada con el proceso de limpieza del segundo reactor.

El filtrado se concentró bajo vacío con una temperatura máxima de enchaquetamiento de 45°C. Se adicionó dimetilformamida (DMF) y los contenidos fueron adicionalmente concentrados. La mezcla se ajustó a 22°C y se adicionó DMF seguido por el compuesto núcleo 2 (1.00 eq) e hidróxido de sodio acuoso al 10% mientras se mantuvo el contenido a 22°C. La mezcla resultante se agitó a 22°C hasta que la reacción fue monitoreada mediante análisis HPLC. Sobre el período de reacción, el pH del contenido fue monitoreado e hidróxido de sodio acuoso al 10% se adicionó para mantener el pH a 11-12 según el pH metro. Luego de la reacción, se adicionó hidróxido de sodio al 10% mientras los contenidos se mantuvieron a 22°C. La mezcla se diluyó con DMF y se agitó por 2 horas. La mezcla se filtró durante un mínimo de 1 hora como parte del primer proceso de limpieza del primer reactor, conteniendo agua, mientras se mantuvieron los contenidos a 16°C y entonces se lavaron subsecuentemente con DMF. El compuesto acuoso resultante se agitó durante 1-3 horas a 22°C.

El producto crudo se filtró y se lavó con agua y luego con metil butil éter terciario (MTBE). El producto crudo húmedo fue descargado desde el filtro y transferido dentro del primer reactor, y se le adicionó acetato de etilo (AcOEt). La mezcla fue calentada a reflujo y agitada a temperatura de reflujo hasta que todos los sólidos se disolvieron. El nivel de agua debe ser menor al 6%. Con rampa de enfriamiento, el contenido se ajustó a 22°C durante un mínimo de 4 horas.

El producto cristalizado se filtró y se lavó con AcOEt y se cargó en el primer reactor. Se adicionó acetato de etilo. La mezcla fue calentada a reflujo y se agitó a esa temperatura hasta que todos los sólidos se disolvieron. El nivel de agua no debe ser menor al 1%. La mezcla fue filtrada en caliente por medio de un filtro fino dentro del segundo reactor (AcOEt preacondicionado), lavado subsecuentemente con AcOEt.

El producto se concentró bajo presión atmosférica. Luego de ajustarlo a 65°C y adicionarlo en AcOEt, el bote se ajustó a reflujo y se agitó a reflujo durante cerca de 30 minutos. El contenido de agua fue revisado, y si el nivel de agua era mayor al 0.2%, el mismo ciclo era repetido.

Una vez el nivel del agua estuvo en un máximo del 0.2%, el contenido se ajustó a reflujo y entonces se agitó bajo reflujo durante 1-3 horas. Con una rampa de enfriamiento, el contenido fue ajustado a 22°C durante un mínimo de 4 horas y entonces se agitó a esa temperatura durante un mínimo de 8 horas.

El producto se filtró, se lavó con AcOEt y se secó bajo vacío a un máximo de 60°C. El producto luego fue molido.

Materiales	P.M.	Razón p/p	Razón molar	Razón v/p
3-(2,4-Bis(trifluorometil)-fenil)-6-metilpiridazina	306.21	1.00	1.00	-
t-butil metil éter	88.15	-	-	-
Tierra de diatomáceas (celite)			-	-
N,N-dimetilformamida	73.10	6.90	-	7.30
Agua de beber	18.02	27.72	-	27.72
Acetato de etilo	88.11	33.90	-	37.70
2-(2-fluorofenil)-imidazo-[4,5-c]piridina, GS-9133	213.21	0.560	0.78	-
Cloruro de metileno	84.93	16.50	-	12.50
Hidróxido de sodio	40.00	0.276	-	-
Ácido tricloroisocianúrico	232.41	0.315	0.415	-

Espectro de resonancia magnética nuclear (¹H-, ¹³C-, y ¹⁹F- RMN)

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) del compuesto (1) es consistente con la estructura propuesta. El espectro ¹³C, ¹⁹F y ¹H RMN del compuesto (1) en DMSO-d₆ fue medido usando un espectrómetro Varian UnityInova-400 FT-NMR. El espectro es mostrado en la tabla de abajo. El

asignamiento de los desplazamientos químicos del RMN se estableció utilizando experimentos de correlación 2D (COSY, HSQC, HMBC y HSQCTOCSY).

Referencia estándar para el asignamiento de los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C RMN para el compuesto (1)

Átomo	δC/ppm (DMSO-d ₆)	δF/ppm (DMSO-d ₆)	δH/ppm (DMSO-d ₆)
1A	140.16		
2A	128.32 (q ^a , J _{CF} = 32 Hz)		
3A	123.61, m		8.24 (m, 1 H)
4A	130.27 (q, J _{CF} = 34 Hz)		
5A	129.54 (q, J _{CF} = 3 Hz)		8.22 (m, 1 H)
6A	133.36		7.88 (m, 1 H)
7A	123.20 (q, J _{CF} = 273 Hz)	-56.4 ^b	
8A	123.02 (q, J _{CF} = 275Hz)	-62.0 ^b	
1	158.76		
2B	128.16		8.01 (d, 1 H, J = 8.4 Hz)
3B	126.20		7.95 (d, 1 H, J = 8.8 Hz)
4B	157.70		
5B	60.49		6.17 (s, 2 H)
2C	131.86		8.31 (m, 1 H)
3C	112.63		7.86 (m, 1 H)
4C	155.44		
6C	168.11 (d, J _{CF} = 6 Hz)		
8C	145.08		
9C	133.06		9.25 (s, 1 H)
1D	123.11 (d, J _{CF} = 10 Hz)		
2D	160.46 (d, J _{CF} = 254 Hz)	-111.7	
3D	116.59 (d, J _{CF} = 22 Hz)		7.29 (m, 1 H)
4D	130.84 (d, J _{CF} = 8 Hz)		7.46 (m, 1 H)

5D	124.13 (d, $J_{CF} = 4 \text{ Hz}$)		7.31 (m, 1 H)
6D	131.72 (d, $J_{CF} = 2 \text{ Hz}$)		8.35 (m, 1 H)

a. multiplicidad, s: singlete, d: doblete, q: cuarteto, m: multiplete
b. señales intercambiables

Calorimetría diferencial de barrido

Muestras del compuesto (1) (amorfo) designado como "Lote de investigación 6" fueron hechas de acuerdo con el método publicado como ejemplo 1a en WO 08/005519, el cual es incorporado enteramente como referencia. Las muestras remanentes fueron compuesto cristalino (1). Las muestras se sometieron a medida utilizando un aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (DSC2010, fabricado por TA Instruments Corporation), bajo atmósfera de nitrógeno, peso de muestra $5 \pm 1 \text{ mg}$, razón de aumento de temperatura: ya sea 1°C por minuto, 5°C por minuto o 10°C por minuto, bandeja de aluminio abierta y estándar de aluminio como referencia. Se determinaron la entalpía, la temperatura de inicio extrapolada y la temperatura de ápice en un pico endotérmico sobre la curva DSC obtenida.

Los resultados DSC para el lote de investigación 6 y para lotes representativos de base libre cristalina del ejemplo (1) aparecen resumidos en la Tabla 1 y en las figuras 4 y 5, respectivamente. Cuando la forma cristalina del compuesto (1) se sometió a un barrido de DSC a $1^\circ\text{C}/\text{minuto}$, la entalpía del pico endotérmico fue de alrededor de 80 J/g , y la temperatura de inicio extrapolada fue de $233.2^\circ\text{C} \pm 2.0^\circ\text{C}$. El ápice del pico endotérmico fue de $233.9^\circ\text{C} \pm 3.0^\circ\text{C}$.

Tabla 1. Ejemplo de valores de DSC obtenidos para lotes del compuesto (1)

	Barrido a $10^\circ\text{C}/\text{min}$		Barrido a $1^\circ\text{C}/\text{min}$		
	pico de inicio	pico principal	pico de inicio	pico principal	entalpía (J/g)
9190 Ref Std	235.8	237.2	233.7	234.6	89.5
9190-A-1	n/a	n/a	234.8	234.0	--
9190-B-1 cultivo 2	235.2	237.4	231.6	232.2	78.5
9190-B-1 cultivo 2	236.1	238.5	234.3	235.6	80.9

** Lote de investigación 6	220.2	221.3	pendiente	pendiente	39.1
----------------------------	-------	-------	-----------	-----------	------

Nota: Todos los datos en °C except para la entalpía

** Barrido a 5°C/min reportado para Lot 6

Difractometría de rayos-X en polvo - Estudio 1

Las muestras hechas mediante el ejemplo 1a de WO 05/063744 y mediante el método de la presente invención fueron analizadas en las condiciones de recibo, únicamente mezclándose con la espátula antes del análisis. Una muestra se mantuvo en una celda de aluminio, y la medida se desarrolló utilizando un difractómetro de rayos-X en polvo (XRD-6000, Shimadzu Lab X, fabricado por Shimadzu Corporation, Fuente de rayos X: rayo de Cu-K α 1, voltaje del tubo: 35 kV, corriente eléctrica del tubo: 40 mA, velocidad de escaneo: 2° por minuto, modo de barrido continuo, inclinación de muestra; 0,02°, rango de barrido: 4-35°, rotación del eje β : 60 rpm).

Los cristales del compuesto (1) ascicular no micronizado obtenidos mediante el método de la presente invención tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción característicos a los siguientes ángulos de difracción 2 θ (°): 13.46, 15.59, 16.90, 17.48, 23.06 y 30.15, tal como se midió en el difractómetro de rayos X en polvo (Figura 1). Nótese que la forma cristalina (1) no micronizada fusionada a 235°C "fusión alta" ascicular probada en este ejemplo muestra algunos efectos debido a la orientación preferida y al tamaño de partícula. Como resultado, la figura 1 debe considerarse meramente ejemplificante porque las variaciones en el tamaño del cristal y la orientación cambiarán la magnitud de los picos en el gráfico. Adicionalmente, los valores de los picos de difracción en los ángulos de difracción 2 θ (°) arriba mencionados pueden mostrar un ligero error de medida debido al instrumento de medida o a las condiciones de medida y similares. Típicamente, el error de medida está dentro del rango de alrededor de ± 3 . La especificación para el Shimadzu XRD-6000 es ± 0.04 . Adicionalmente, alguna variación en las posiciones de los picos pueden esperarse debido a la variación del producto y del experimento, de manera que dichas posiciones deben considerarse de manera aproximada.

La forma del compuesto (1) en estado sólido a 220°C "fusión baja" conformado mediante el producto hecho según el método del ejemplo 1a (o en el método de aquí previo al paso de reslurry) da un patrón de difracción de rayos X en polvo consistente con el material amorfo (figura 3).

El compuesto (1) obtenido mediante el método de la presente invención exhibe típicamente una solubilidad intrínseca de 0.7 microgramos/ml, un pKa de 5.8, log P de 2.8; y un perfil de solubilidad de media geométrica (3 grupos) a pH 2 de 458 microgramos/ml y a pH 7.3, 0.7 microgramos/ml. La solubilidad media geométrica (3 grupos) en fluidos intestinales simulados (en ayunas: pH 6.4, lecitina 0.75 mM, taurocolato de sodio 3 mM, 270 mOsmol; alimentado: pH 5.0, lecitina 3.75 mM, taurocolato de sodio 15 mM, 636 mOsmol) fueron 19.1 microgramos/ml (en ayunas) y 122 microgramos/ml (con alimento).

Los parámetros de medida varían de lote en lote, de manera que todos los parámetros previamente mencionados, excepto el peso molecular, deben ser considerados de manera aproximada.

La titulación con ácidos reveló una alta solubilidad con el contrión mesilato (>20mg/ml) comparado con cloruro (alrededor de 0.6 mg/ml) o sulfato (alrededor de 0.5 mg/ml).

Difractometría de rayos X en polvo - Estudio 2

Otra muestra del compuesto cristalino (1) preparado mediante el método de la presente invención fue analizada en la misma forma que el estudio 1, excepto que el difractómetro de rayos X en polvo fue un PANalytical X'pert Pro MPD PW 3040 Pro, fabricado por PANalytical Inc., utilizando como fuente de rayos X: rayo de Cu-K α (1.54059 Å), voltaje de tubo: 45 kV, amperaje: 40 mA, rango de barrido: 1 -55 °2 θ , tamaño de paso: 0.008 °2 θ , tiempo de recolección: 3373 s, velocidad de barrido: 0.9° por minuto, rendija: DS: 1/2°, SS: 1/4°, tiempo de revolución: 0.5 s, modo: transmisión. Los resultados son representados en la Figura 2.

Ejemplo 2

Formulación de composiciones utilizando el compuesto (1)

El compuesto cristalino (1) es utilizado como un intermediario para producir soluciones farmacéuticamente aceptables. Los siguientes ejemplos son hechos sobre una base peso a peso para lograr un 10% de agente activo p/p. Para hacer 12 kg de solución, composiciones cuantitativas ejemplificantes de cápsulas del compuesto (1), 20 mg y 40 mg son listadas abajo.

Composición cuantitativa de cápsulas del compuesto (1), 20 mg y 40 mg

Componentes	% p/p	Fórmula por unidad de cápsula (mg/unidad)		Referencia compendial	Función
		20 mg	40 mg		
Compuesto 1	10.00	20.0	40.0	Ninguna	Ingrediente activo
Ácido oleico	84.55	169.1	338.2	NF	Solvente
Polisorbato 80	5.00	10.0	20.0	NF	Surfactante
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0.10	0.2	0.4	NF	Antioxidante
Hidroxianisol butilado (BHA)	0.35	0.7	1.4	NF	Antioxidante
Solución sellante de cápsula ^a	-- ^b	-- ^b	-- ^b	USP USP	Sellador de cápsula
Etanol	-- ^b	-- ^b	-- ^b		--
Agua purificada	-- ^b	-- ^b	-- ^b		--
Cáscara de cápsula Shell, Size 0 Licaps TM Blanco opaco	N/A	1	1	ninguna	Cáscara de cápsula
Total	100.00	200.0	400.0		

^a La composición es 1:1 p/p solución etanol:agua

^b Removida durante el proceso de sellado de la cápsula

- Contenedor/recipiente: acero inoxidable de 12 kg
- Pesar lo siguiente en orden:
- 0.012 kg de hidroxitolueno butilado (0.10%)
- 0.035 kg de hidroxianisol butilado (0.35%)
- 1.2 kg de base libre del compuesto (1) (10%)
- 0.6 kg de polisorbato 80 (5%) pesado
- 10.153 kg de ácido oleico (equivalente a 84.55 g (84.55%))

Las cápsulas del compuesto cristalino (1) solubilizado, 20 mg o 40 mg, son fabricadas a través de una serie de pasos de procesos unitarios. La sustancia fármaco del compuesto (1), ácido oleico, polisorbato 80, hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA) son mezclados hasta lograr una solución. La solución es llenada dentro de 2 piezas de cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas cerradas son posteriormente selladas con una solución hidroalcohólica, la cual es evaporada durante el proceso de sellado. Una prueba de pérdida de vacío es desarrollada sobre las cápsulas selladas antes del empaquetamiento.

Formulaciones alternativas

El compuesto cristalino de fórmula (1) es opcionalmente utilizado como un intermediario para ser formulado dentro de una forma solubilizada con los siguientes agentes:

- Ácidos grasos (de cadena corta, media y larga, así como saturada o insaturada), típicamente C₄ a C₂₂. Ácidos grasos típicos son el ácido linoleico, ácido láurico, ácido cáprico o ácido oleico.
- Alcoholes tales como etanol, alcohol bencílico, glicerol, polietilen glicol 200, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400.
- Surfactantes, incluyendo tanto surfactante iónicos como no iónicos. Ejemplos de surfactantes no iónicos son ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, éster de ácido graso de sorbitan, derivados de polioxietileno de aceite de risino, polioxietilenglicerol oxiestearato, polietilenglicol 60, aceite de risino hidrogenado y/o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de polipropileno.

- Antioxidantes, por ejemplo hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de ascorbilo, vitamina E, y/o vitamina E succinato de PEG 1000 para estabilidad química.
- Inductores de viscosidad (dióxido de silicio, polietilen glicoles, óxido de titanio y similares).
- y mezclas de lo anterior

La encapsulación puede ser desarrollada en una gelatina elástica suave o en una cápsula de hidroxipropil metil celulosa dura. La formulación líquida (solución o solución encapsulada) proporciona una biodisponibilidad oral mejorada.

Contenido de las cápsulas

La composición y preparación de las cápsulas de gelatina elástica suave es bien conocida en el arte. La composición típicamente comprende entre 30-50% en peso de gelatina, 10-40% de plastificante o una mezcla de plastificantes y alrededor de 25-40% en peso de agua. Los plastificantes pueden ser glicerina, sorbitol o derivados de sorbitol, propilen glicol y similares, o una combinación de los mismos.

Varios métodos pueden ser usados para la fabricación y llenado de las cápsulas de gelatina elásticas suaves tales como máquinas rotativas, lineales o accogel, y similares. Cápsulas HPMC o de gelatina dura pueden ser compradas a Capsugel, Greenwood, S.C. y otros proveedores. Las cápsulas son llenadas manualmente o mediante una máquina de llenado de cápsulas.

Preparación de la formulación

En general, las composiciones de esta invención pueden ser preparadas de la siguiente manera. Los ingredientes se mezclan en una vasija de tamaño apropiado utilizando un mezclador de techo (el tanque de mezclado puede ser purgado con nitrógeno). El ácido graso farmacéuticamente aceptable y el antioxidante farmacéuticamente aceptable son mezclados a temperatura ambiente. (La solución puede ser calentada a una temperatura apropiada si es necesario, por ejemplo a alrededor de 45°C en el caso de ácido láurico, con el fin de licuar el ácido graso). El compuesto de fórmula (1) es adicionado y

agitado hasta su disolución. El surfactante farmacéuticamente aceptable es adicionado a la mezcla. El peso apropiado de la mezcla resultante es colocada dentro de las cápsulas de gelatina dura.

Composición de formulaciones adicionales

Compuesto de	
fórmula (1)	8.0
PEG 400	82.8
EtOH	9.2
Total	100.0

Compuesto de	8.0
fórmula (1)	
EtOH	11.0
PG	7.4
Maisine 35-1	36.8
Cremophor	36.8
RH40	
Total	100.0

Compuesto de	8.0
fórmula (1)	
Ácido oleico	92.0
Total	100.0

Compuesto de	8.0
fórmula (1)	
Ácido oleico	73.6
EtOH	9.2
Tween 20	9.2
Total	100.0

Compuesto de fórmula (1)	8.00%
Ácido oleico	87.40%
Tween 80	4.60%
Total	100.00%

COMPUESTO DE FÓRMULA (1)	20.00%
Ácido oleico	80.00%
Total	100.00%

COMPUESTO DE FÓRMULA (1)	20.00%
Ácido oleico	76.00%
Tween 80	4.00%
Total	100.00%

COMPUESTO DEFÓRMULA (1)	8.00%
Ácido oleico	86.47%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	0.92%
BHT	0.01%
Total	100.0%

COMPUESTO DE FÓRMULA (1)	8.00%
Ácido oleico	85.55%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	1.84%
BHT	0.01%
Total	100.0%

COMPUESTO	
DE FÓRMULA	8.00%
(1)	
Ácido oleico	85.55%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	1.84%
BHT	0.01%
Total	100.0%

COMPUESTO	
DE FÓRMULA	10.00
(1)	
Ácido oleico	84.55%
Tween 80	5.00%
BHA	0.35%
BHT	0.1%
Total	100.0%

Ejemplo 2a

Formulación micronizada del compuesto (1)

La sustancia medicamentosa micronizada (Jet mill-00 a 60-80 psi; tamaño promedio 3-4 micrones, alrededor de 7-8 metros cuadrados/g) se secó mezclada con lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido tartárico, e hidroxipropil celulosa. La mezcla fue granulada mediante pulverización de la solución de mezcla. Los gránulos se secaron en un lecho fluído. El tamaño de los gránulos secos fue controlado mediante el paso por un molino, y luego se mezcló con celulosa microcristalina y croscarmelosa adicionales. La mezcla pulverizada fue lubricada mediante la adición de estearato de magnesio y entonces se comprimó dentro de tabletas

utilizando una prensa de tabletas rotatoria. Las tabletas fueron posteriormente recubiertos con una película.

La tabla de abajo es un resumen de las diferentes formulaciones probadas en perros en dosis de 40 mg del compuesto (1), lo que corresponde a aproximadamente 4 mg/kg. La tabla ilustra el desempeño superior de las formulaciones del compuesto (1) solubilizadas.

Resumen de datos In-vivo

Forma de dosis	Proceso	Fórmula	Carga de fármaco (%)	Cmax (µM)	AUC ₂₄ (µM hr)	F (%)	RSD (%)
Sólido	Llenado en polvo	PIC	50	0.7	2.9	8	52
Solubilizado	Llenado líquido	Ácido cáprico	20	4.8	25	79	17
		Ácido láurico	20	2.6	14.3	44	29
		Ácido oleico	8	3.8	23	67	27
			20	2.1	14	44	56
			25	7.9	42	125	24
Sólido	Cizalladura alta	Solo SLS	20	0.4	4.4	13	85
		SLS y tartárico	20	0.4	2.7	8	82
		SLS y tartárico	20	0.9	6.9	20	67
	Lecho fluído	SLS y tartárico	20	0.3	4.4	14	77

^a utiliza API micronizada

^b Dosificado en perros tratados con pentagastrina para reducir el pH del estómago

Ejemplo 3

Actividad antiviral del compuesto (1)

El compuesto de la invención presenta actividad anti replicón de VHC (ensayo descrito en WO 05/063744) contra ambos genotipos 1a y 1, extremadamente baja toxicidad (>50,000 nM en células Huh-7, HepG2 y MT4), y un índice de selectividad altamente favorable. El compuesto es sustancialmente menos activo contra el genotipo 2a.

Actividad del compuesto 1 contra los replicones de los genotipos 1 y 1a de VHC

Células de replicón de genotipo 1 (Con-1/lucneo) y 1a (H77/neo) de VHC fueron incubadas con diluciones seriales del compuesto (1) 2'C-metil adenosina (2'CmeA) o IFNα por 3 días en la ausencia o presencia de 40 mg/ml de albúmina sérica humana (ASH). Luego de la incubación, los niveles de ARN de replicón en las células tratadas se determinó ya sea mediante un ensayo de reporte de luciferasa (1 replicón) o mediante un ensayo PCR cuantitativo en tiempo real (1a replicón) y los puntos de datos fueron utilizados para calcular los valores EC₅₀ (concentración inhibitoria efectiva del 50%) para los inhibidores. El compuesto (1) mostró capacidad para inhibir tanto el replicón del genotipo 1 como el del tipo 1a, con valores EC₅₀ de 0.6 y 3.6 nM, respectivamente (Tabla A). En la presencia de albúmina sérica humana, los valores EC₅₀ del compuesto (1) se incrementaron a 11 nM.

Tabla A: Actividad del compuesto (1) contra los replicones de los genotipos 1 y 1a de VHC

Compuesto	EC ₅₀ [nM] ^a		
	VHC 1-lucneo	VHC 1-lucneo 40 mg/mL ASH	VHC-1a
1	0.6 ± 0.28	11	3.6 ± 1.4
2'CmeA	175 ± 70	250	170
IFN-α	2 IU/mL	n.d.	n.d.

n.d., no determinado; ASH, albúmina sérica humana

^a Valor EC₅₀ medio y error estándar determinado de al menos 4 experimentos independientes

Actividad del compuesto(1) contra el replicón del genotipo 1a de VHC y virus

La actividad antiviral del compuesto (1) contra el genotipo 2a fue probada en células infectadas crónicamente con el virus del genotipo 2a así como en células replicando un replicón subgenómico 2a. Células Huh-7 conteniendo el virus crónicamente replicante de VHC del genotipo 2a (J6/JFH-Rluc) o replicones subgenómicos fueron cultivados con el compuesto (1) ó 2'CmeA durante 3 días en la ausencia de albúmina sérica humana. Luego del cultivo, se determinó la cantidad de luciferasa en células que contienen el virus 2a y la actividad NS3 proteasa del virus de VHC en las células conteniendo el replicón, utilizando el ensayo de luciferasa de Promega's y un nuevo ensayo de fluorescencia resuelto a tiempo, respectivamente.

La actividad antiviral del compuesto (1) se redujo significativamente tanto en el modelo de cultivo de célula infectada crónicamente con VHC-2a (EC₅₀ = 2.9 nM), como en el modelo de replicón subgenómico (EC₅₀ = 21.9 nM), en comparación con las células Huh-7 que replican un replicón subgenómico VHC-1 (EC₅₀ = 0.0006 µM) (Tabla 2). Tomados juntos, esos resultados sugieren que la reducción en la potencia para el compuesto (1) contra el genotipo 2a del VHC puede deberse a las diferencias genotípicas entre el genotipo 1 y el genotipo 2 del VHC.

Tabla B: Actividad del compuesto (1) contra los genotipos 1 y 2a del VHC

Compuesto	EC ₅₀ [nM] ^a		
	VHC 1-lucneo (replicón subgenómico)	VHC 2a (replicón subgenómico)	VHC-2a (virus reportero)
1	0.6 ± 0.28	21898 ± 18972	2900 ± 1250
2'CmeA	175 ± 70	1610 ± 1099	194 ± 26
IFN-α	2 IU/mL	n.d.	1.2 IU/mL

n.d., no determinado, ASH, albúmina sérica humana

^a Valor EC₅₀ medio y error estándar determinado de al menos 4 experimentos independientes

El compuesto (1) fue evaluado con respecto a su toxicidad en una variedad de tipos celulares incluyendo líneas celulares que contienen replicones de VHC (Huh-7, SL3 y MH4) y líneas celulares que no contienen replicones (HepG2, MT4), usando un ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo de luminiscencia. No se observaron efectos tóxicos en ninguna de las líneas celulares alas concentraciones mas altas ensayadas (50µM) (Tabla C). Esos resultados, acoplados con su potente actividad antiviral ($EC_{50} = 0.62-3,6 \text{ nM}$) en replicones VHC-1 y VHC-1a, indican un alto índice de selectividad ($CC_{50}/EC_{50} > 13,000-80,000$) para el compuesto (1).

Tabla C: Citotoxicidad del compuesto (1) en líneas celulares que contienen un replicón de VHC

Compuesto	CC ₅₀ [µM] ^a				
	Huh-7 lucneo ^b	SL3b	MH4 ^b	HepG2	MT4
1	>50	>50	>50	>50	>50
2'CmeA	7.2 ± 6	3.9	16	24.3 ± 2.1	3.5 ± 1.9

n.d., no determinado; ASH, albúmica sérica humana

^a valor CC₅₀ medio y error estándar determinado de al menos 4 experimentos independientes

^b líneas celulares que contienen el replicón de VHC

Actividad anti-VHC del compuesto (1) en combinación con IFNIn Vitro

Interferón-α pegilado (PEG-IFN-α), en combinación con ribavirina, representa el actual estándar de cuidado para pacientes infectados con VHC. Estudios de combinación in vitro del compuesto (1) e IFN-α se desarrollaron en células de replicón. Los datos fueron analizados utilizando el modelo MacSynergy desarrollado por Prichard y Shipman. Los resultados de esos estudios sugieren una interacción aditiva entre el compuesto (1) e IFN-α.

Ejemplo 4

Datos antivirales, farmacocinéticos y de seguridad para el compuesto (1) en una prueba de fase 1 por primera vez en humanos sobre sujetos infectados con el genotipo-1 del VHC

Se diseñó una prueba aleatoria, doble ciego, de placebo controlado para evaluar la tolerabilidad/seguridad, la farmacocinética y la actividad antiviral de dosis simples (en la Parte A) y múltiples (en la Parte B) del compuesto (1) (solución de ácido oleico, arriba) en sujetos infectados crónicamente con el genotipo 1 del VHC (GT-1) sin cirrosis descompensatoria. Los sujetos prospectivos tienen 18-60 años de edad, son ingenuos con respecto al tratamiento de VHC, y en general tienen buena salud.

En la Parte A completa, 5 cohortes sucesivos de 6 sujetos fueron aleatorizados (5:1) para recibir dosis ascendentes simples del compuesto 1 (, 40, 120, 240, 240-con comida o 480 mg) o placebo. En el curso de la parte B, 4 cohortes sucesivos de 12 sujetos son aleatorizados (10:2) para recibir dosis ascendentes múltiples del compuesto 1 (40 mg BID, 120 mg BID, 240 mg QD, 240 mg BID) o placebo, durante 8 días.

31 sujetos inscritos en la Parte A tenían una edad promedio de 43.6 años, predominantemente masculinos (20/31), caucásicos (25/31) e infectados con ya sea el genotipo 1-a (24) o el 1 del VHC. La línea base media (rango) de la carga viral fue de 6.6 Log¹⁰ ARN IU/mL (5.2-7.3). Las dosis simples del compuesto (1) fueron bien toleradas, sin eventos adversos serios o limitantes del tratamiento reportados (Aes). El AE más común fue el dolor de cabeza. Todos los Aes fueron leves en severidad, con la excepción de un dolor de cabeza moderado. No hubo anormalidades de laboratorio de tratamiento emergente grado 3 o 4.

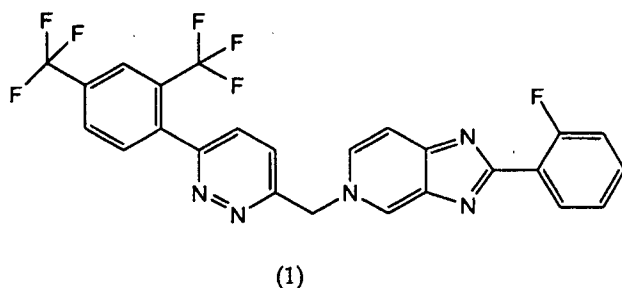
El tiempo de vida media del compuesto (1) en plasma estuvo en el rango entre 10 a 15 horas en las cohortes. La exposición sistémica se incrementó 2 veces cuando el compuesto (1) se administró con comida rica en grasa. La concentración media del compuesto (1) 24 horas después de ingerir la dosis de 240 mg fue ~ 7 veces más alta que el valor EC₅₀ del replicón de GT-1 de VHC de enlace de proteína ajustada in vitro. Siguiendo la exposición de dosis simple, el efecto antiviral máximo fue observado a 24 horas, con un rango de declinamiento medio entre 0.46 a 1.49 Log¹⁰VHC ARN IU/mL en las cohortes. Los declinamientos individuales de ARN de VHC entre todos los recipientes del

compuesto (1) estuvieron en el rango entre 0.19 a 2.54 $\log^{10}$ IU/mL luego de exposición de dosis simple.

Esta es la primera demostración clínica de la actividad antiviral del compuesto (1). La exposición de dosis simple al compuesto (1) fue bien tolerada, demostrando PK favorables y potente actividad antiviral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino de fórmula (1)



y sus sales, los cuales están sustancialmente libres de compuesto (1) amorfo.

2. El compuesto cristalino de la reivindicación 1 que tiene un comienzo endotérmico a alrededor de 235°C en el perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC).

3. El compuesto cristalino de la reivindicación 2 que tiene un calor de fusión (DH_f) de alrededor de 81 J/g (42 KJ/mole).

4. El compuesto cristalino de la reivindicación 3 que tiene al menos un pico aproximado a un ángulo de difracción 2θ (°) de alrededor de 17 medido mediante difracción de rayos X en polvo.

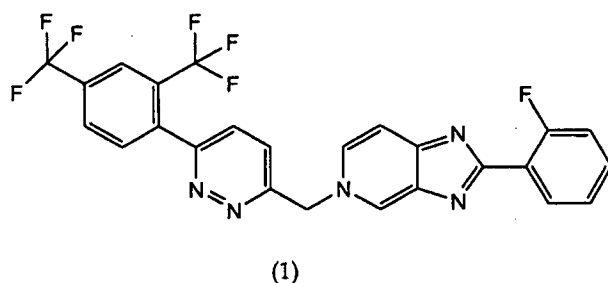
5. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, el cual es la base libre.

6. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en la forma de agujas o varillas.

7. Una composición que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 1 conteniendo menos de alrededor del 40% en peso del compuesto (1) amorfo.

8. Una composición que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 7, el cual contiene menos de alrededor del 10% en peso del compuesto (1) amorfo.

9. Una composición que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 8, en donde el compuesto (1) cristalino contiene menos de alrededor de 100 ppm de cloruros.
10. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, el cual ha sido micronizado.
11. El compuesto cristalino que es la base libre sustancialmente libre del compuesto (1) amorfo y alguna otra forma cristalina del compuesto (1).
12. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, el cual está sustancialmente libre de la sal cloruro del compuesto (1).
13. Una composición que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un método para hacer el compuesto cristalino (1)



que comprende cristalizar el compuesto (1) del solvente de cristalización y controlar la cantidad de agua en el solvente de cristalización.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el compuesto (1) es cristalizado del solvente acetato de etilo o acetato de etilo/alcohol isopropílico que contiene menos de alrededor de 0.9% en peso de agua en el solvente.
16. El método de la reivindicación 14, en donde la cantidad de agua es controlada de manera que menos de alrededor del 10% en peso del compuesto (1) amorfo se precipita durante la cristalización.

17. El método de la reivindicación 14, en donde el agua es controlada removiéndola azeotrópicamente del solvente de cristalización.

18. El método de la reivindicación 14 comprendiendo proporcionar agua en el solvente de cristalización a una concentración menor que alrededor del 10%.

19. El método de la reivindicación 18 comprendiendo una pluralidad de pasos de cristalización, en donde la cristalización es efectuada con solventes que comprenden concentraciones de agua sucesivamente menores.

20. El método de la reivindicación 18, en donde el último paso de cristalización es efectuado de un solvente que comprende menos de alrededor de un 0.9% de agua.

Condición

Tubo de rayos X : Cu (1.54060 Å) Voltaje : 35.0 KV Corriente : 40.0 mA
Rango de barrido : 4.0000 <-> 35.0000 grados Tamaño de paso : 0.0200 grados
Tiempo de conteo : 0.60 sec Abertura DS : 1.00 grados SS : 1.00 grados RS : 0.3 mm

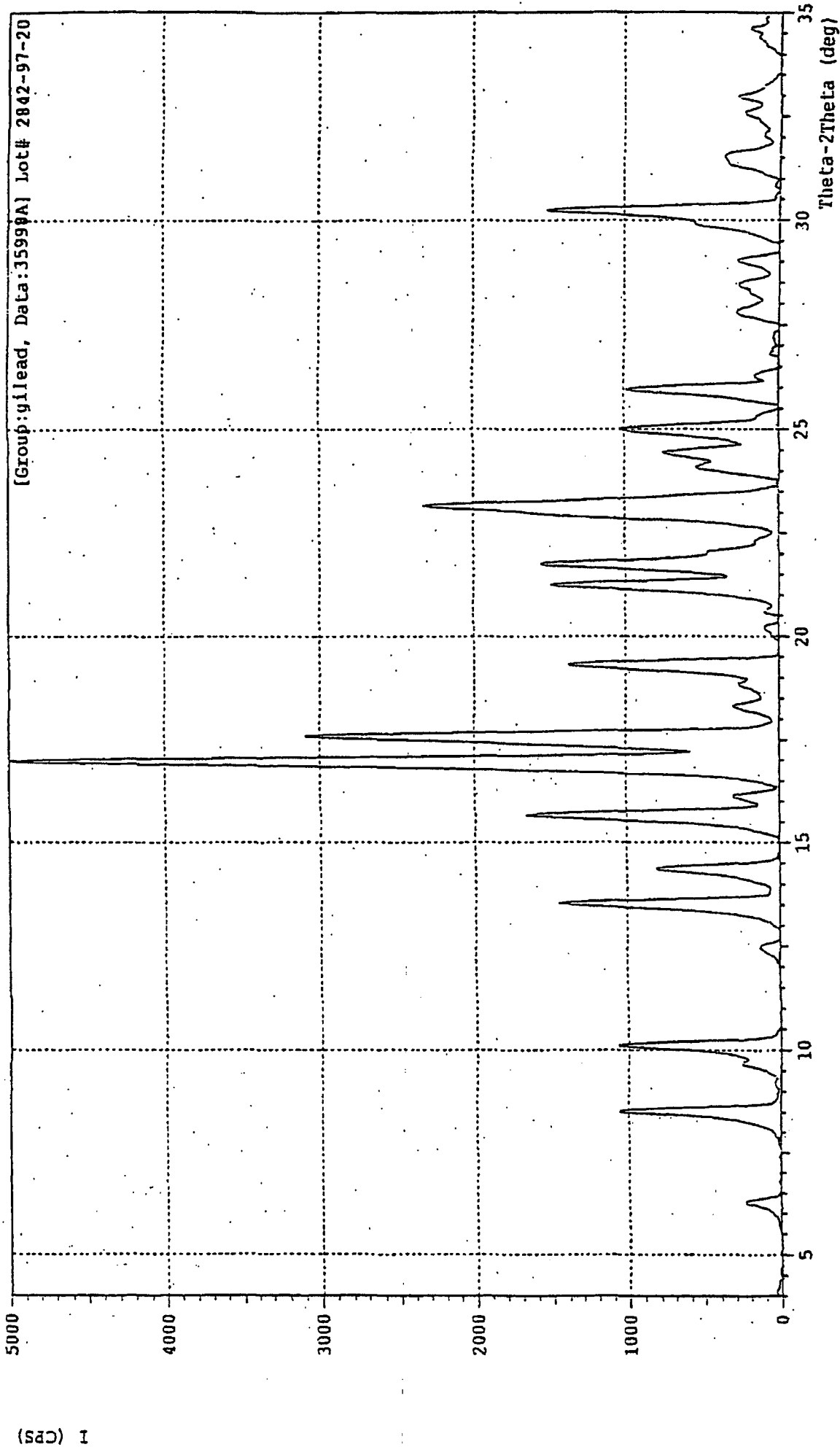


Figura 1/5

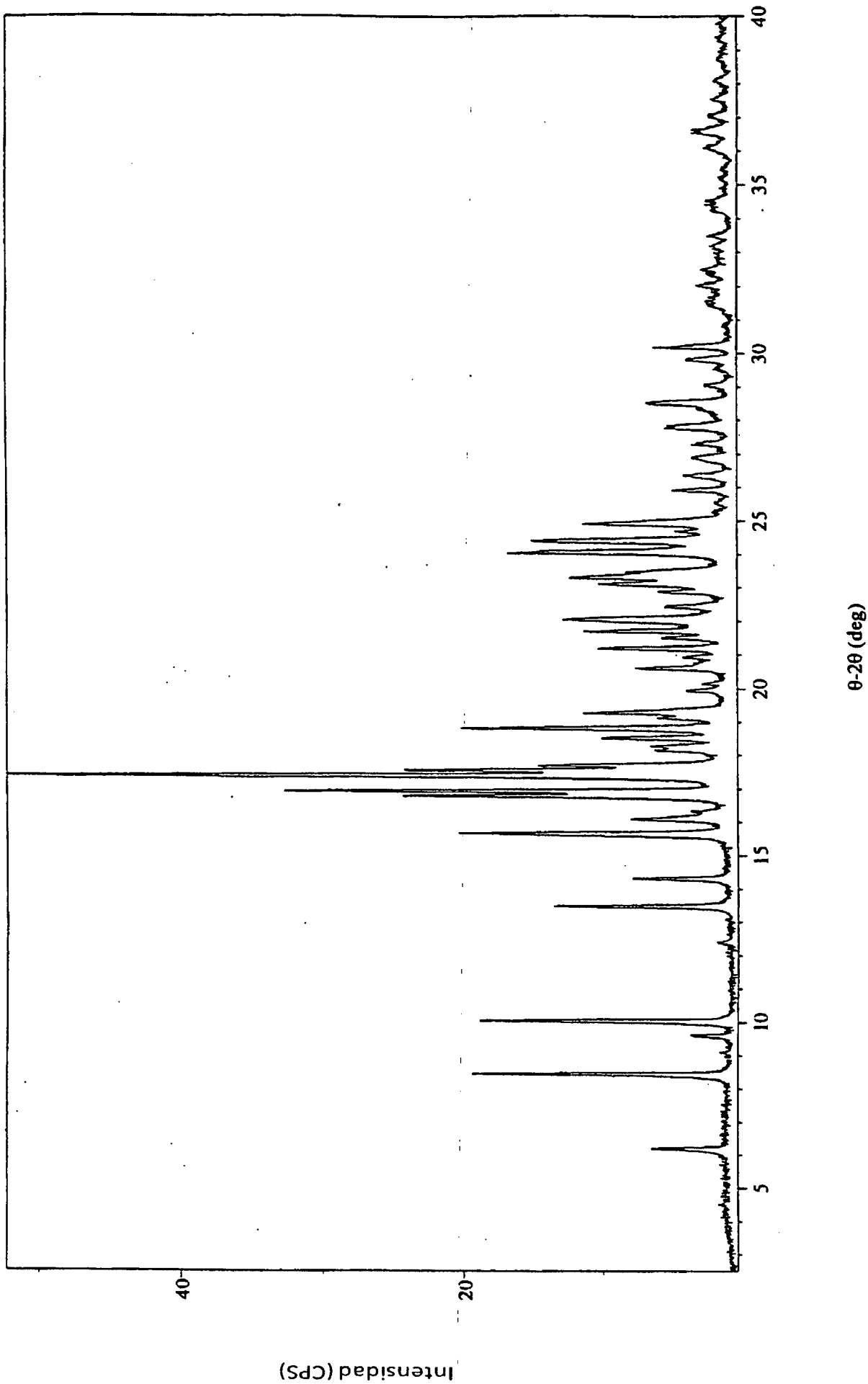


Figura 2/5

Condición
Tubo de rayos X : Cu (1.54060 Å) Voltaje : 35.0 KV Corriente : 40.0 mA
Rango de barrido : 4.0000 <-> 35.0000 grados Tamaño de paso : 0.0200 grados
Tiempo de conteo : 0.60 sec Abertura DS : 1.00 grados SS : 1.00 grados RS : 0.3 mm

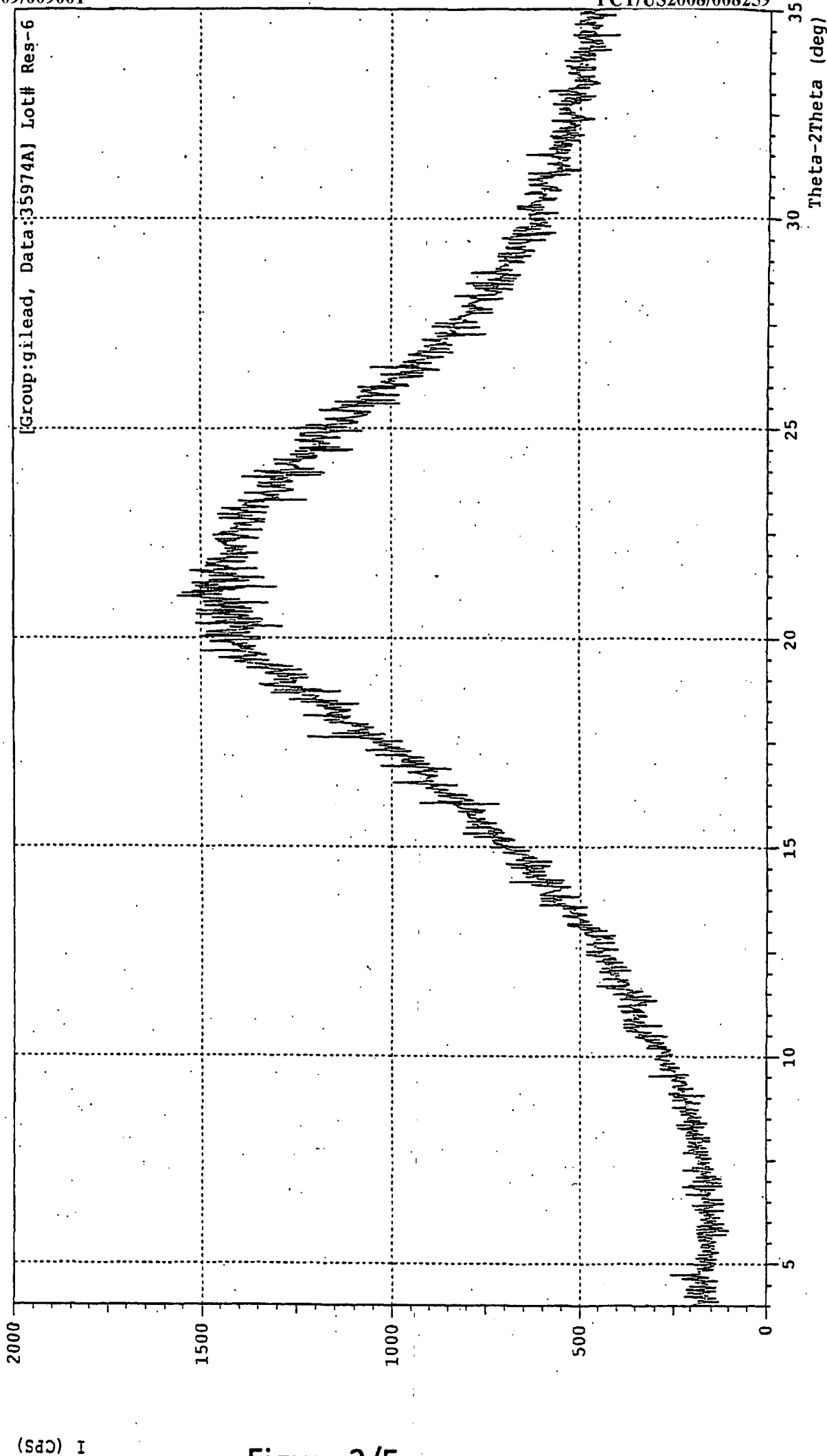


Figura 3/5

DSC

Tamaño: 4.3860 mg
Método: 30-300C @ 1 grado/min

Instrumento: 2010 DSC V4.4E

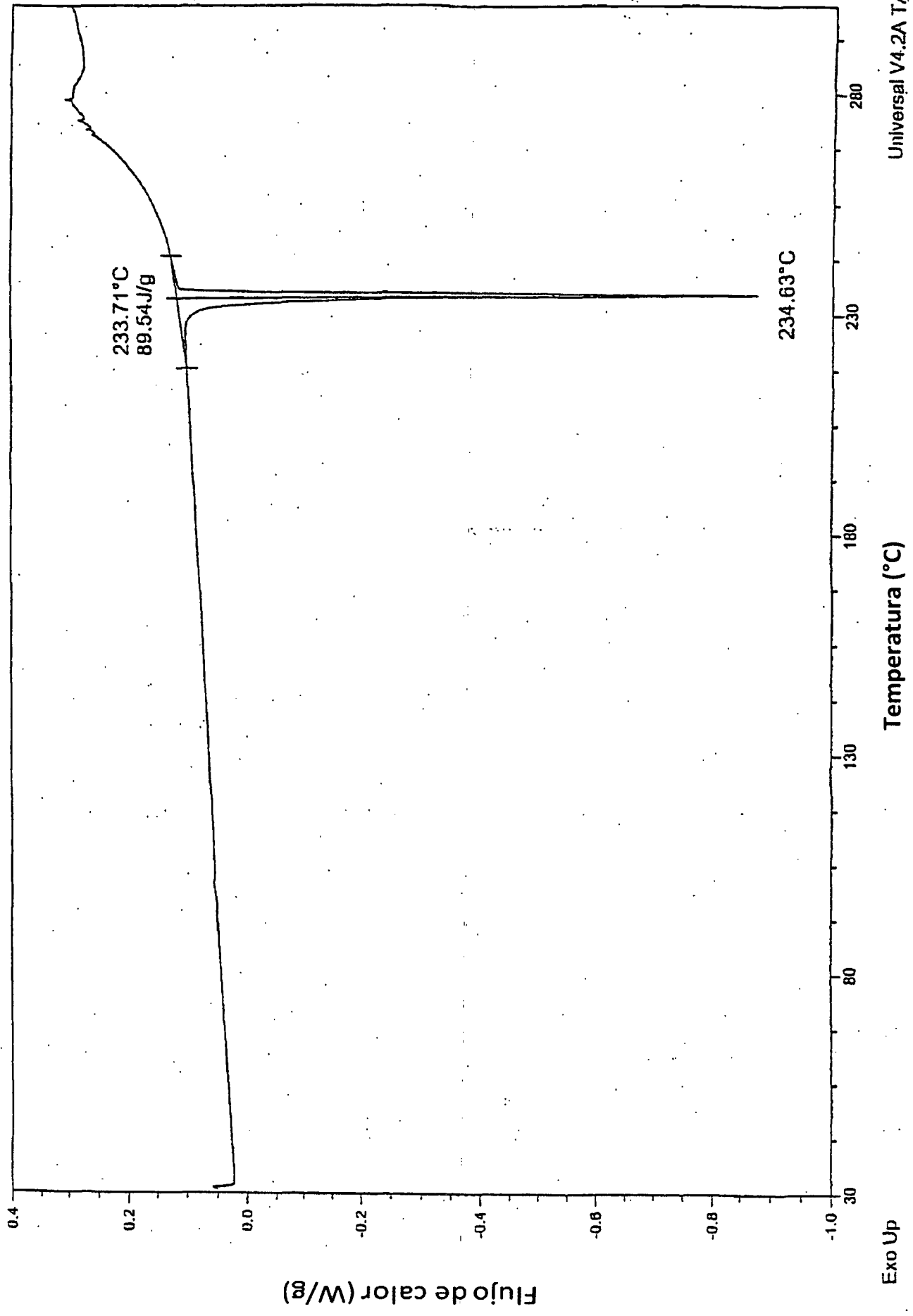


Figura 4/5

DSC

Tamaño: 4.0430 mg
Método: 5C/min a 1 300

Instrumento: 2010 DSC V4.4E

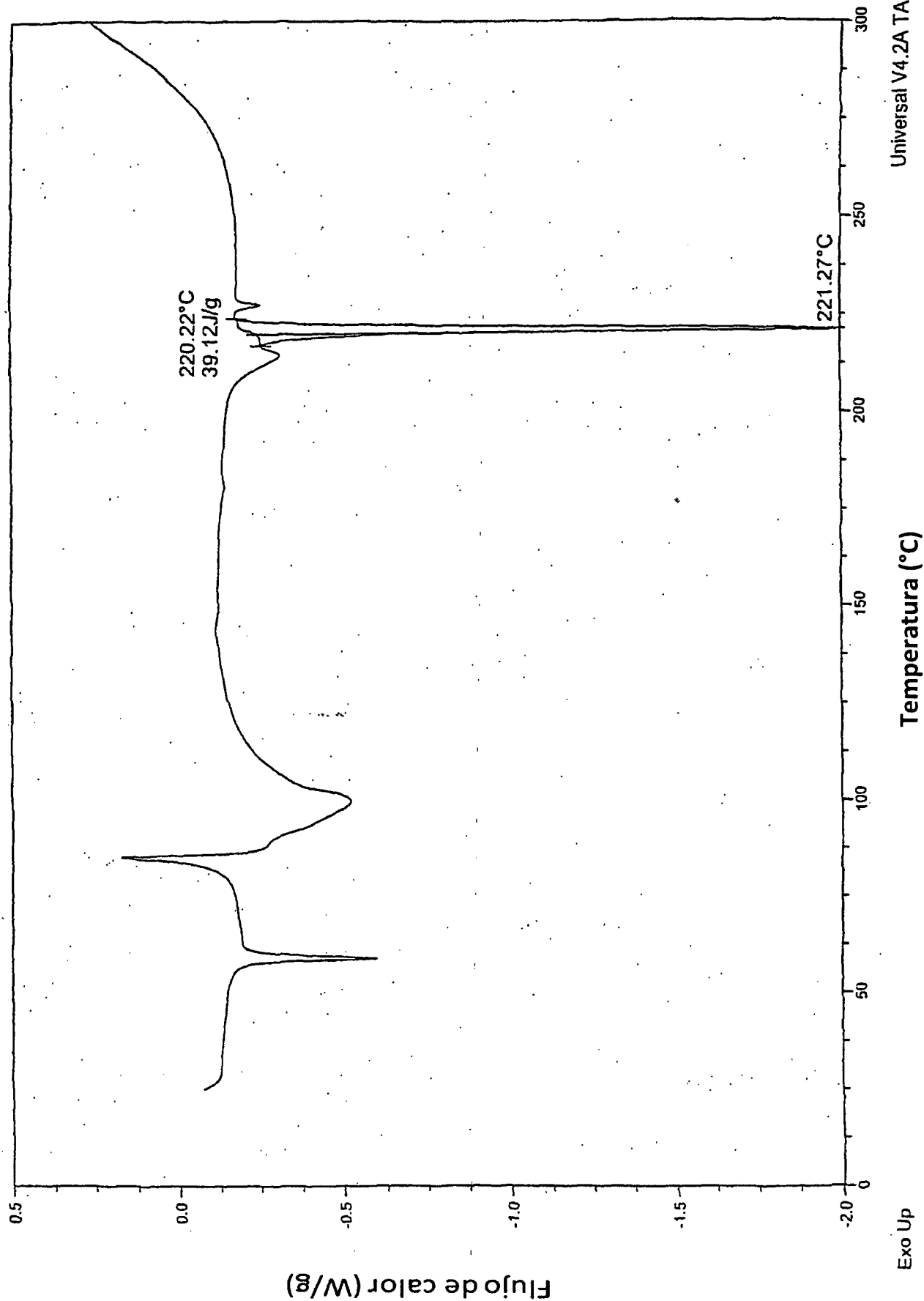
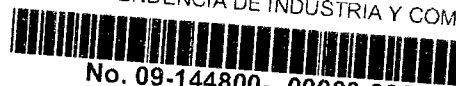


Figura 5/5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144800- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 16:40:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT (1)
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (9)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes (58)
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐