

POS



Organización y
Digitalización CSA Ltda



CSA847914

QR

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PGT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-11972

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METOXYCARBONYL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONYL)-2-METILPROPIl)CARBAMATO DE METILO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Febrero 03, 2010.

705

08-03-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011972-00000-0000

Fecha: 2010-02-04 15:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernel.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 20281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: KIM, Soojin; GAO, Qi; YANG, Fukang

Dirección: 23 Country Club Way, Demarest, New Jersey 07627 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/071734

Fecha 31-07-2008

Publicación Internacional No. WO 2009/020828

Fecha 12-02-2009

6

Título (54)

FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-(2S)-1-((2S)-2-(METOXYCARBONYL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONYL)-2-METILPROPIl)CARBAMATO DE METILO

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/12; A61K 31/4178; A61P 31/12

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ X

NO ☐

US

08-08-2007

60/954,592

9

Comprobante de pago No. 09-80,474 - 10-3,699 - 10-3,801

Fecha Febrero 03, 2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

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
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver documento de Poder General radicado en el Expediente No. 08 129.339
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (ver Declaración)
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

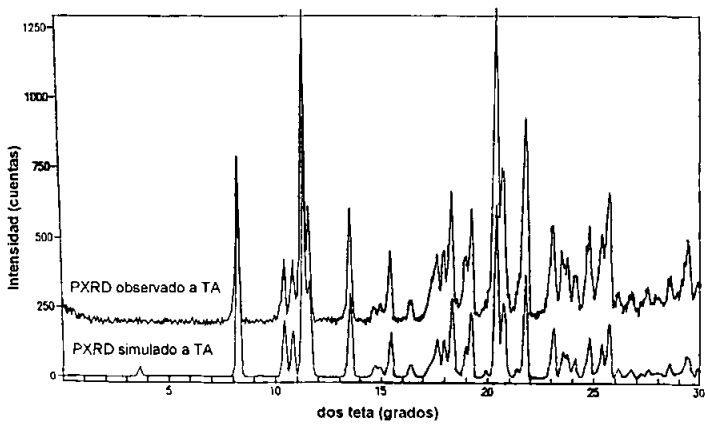


FIG. 1

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,474

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011972- -00000-0000

Fecha: 2010-02-04 15:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	54,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 3,699
FECHA : ENERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011972- -00000-0000

Fecha: 2010-02-04 15:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

2010/002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111704736	14/01/2010	66.910,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 280.000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011972- -00000-0000

Fecha: 2010-02-04 15:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 3,801
FECHA : ENERO 15 DE 2010

2010/002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	111704736	14/01/2010	66.910.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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:

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/12; A61K 31/4178; A61P 31/12

(71) Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) KIM, Soojin; GAO, Qi; YANG, Fukang

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/954,592	08-08-2007	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 08-03-2010

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 12-02-2009

Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008

N° publicación: WO 2009/020828

No. de solicitud: PCT/US2008/071734

(54) Título: FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METOXCARBONIL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONIL)-2-METILPROPILO)CARBAMATO DE METILO

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional: C07D 403/12; A61K 31/4178; A61P 31/12

(71) Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) KIM, Soojin; GAO, Qi; YANG, Fukang

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
	60/954,592		08-08-2007		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008
No. de solicitud PCT/US2008/071734

(87) Publicación internacional:

Fecha: 12-02-2009
No. Publicación: WO 2009/020828

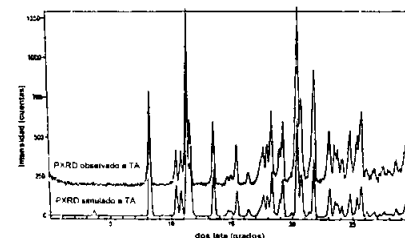


FIG. 1

(54) Título: FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METOXCARBONIL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONIL)-2-METILPROPIl)CARBAMATO DE METILO

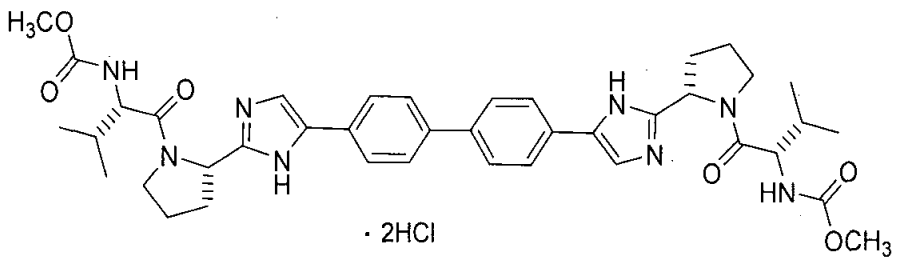
(57) Resumen: La presente revelación se refiere, en general, a una forma cristalina de sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo. La presente revelación se refiere también, en general, a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, así como a procedimientos de uso de una forma cristalina en el tratamiento de hepatitis C y a procedimientos para obtener dicha forma cristalina.

CONTINUA AL RESPALDO ...

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/12; A61K 31/4178; A61P 31/12	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 60/954,592	32) Fecha 08-08-2007	(33) País US
		(72) Inventor(es) KIM, Soojin; GAO, Qi; YANG, Fukang	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08-03-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-02-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008		N° publicación: WO 2009/020828	
No. de solicitud PCT/US2008/071734			
(54) Título: FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METOXCARBONIL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONIL)-2-METILPROPILO)CARBAMATO DE METILO			

Reivindicación(es):

1. Forma N-2 de



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 February 2009 (12.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/020828 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/12 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/071734

(22) International Filing Date: 31 July 2008 (31.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/954,592 8 August 2007 (08.08.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KIM, Soojin [US/US]; 23 Country Club Way, Demarest, New Jersey 07627 (US). GAO, Qi [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). YANG, Fukang [CN/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492 (US).

(74) Agents: MINGO, Pamela, A. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AO, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF METHYL ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METHOXYCARBONYL)AMINO)-3-METHYLBUTANOYL)-2-PYRROLIDINYL)-1H-IMIDAZOL-5-YL)-4-BIPHENYL)-1H-IMIDAZOL-2-YL)-1-PYRROLIDINYL)CARBONYL)-2-METHYLPROPYL)CARBAMATE DIHYDROCHLORIDE SALT

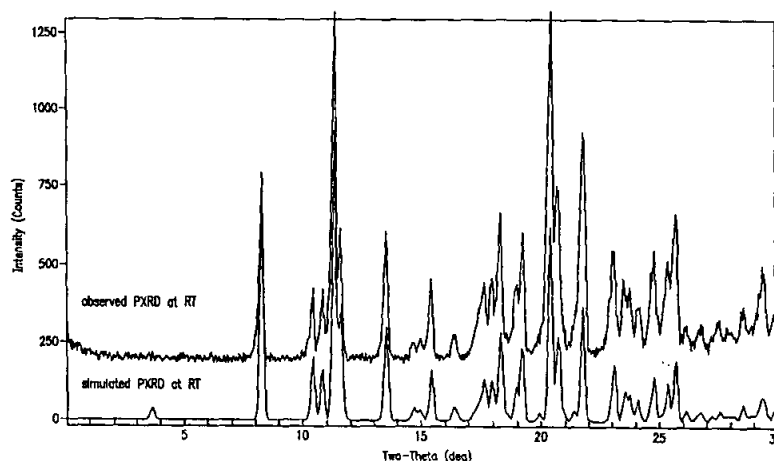


FIG. 1

(57) Abstract: The present disclosure generally relates to a crystalline form of methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. The present disclosure also generally relates to a pharmaceutical composition comprising a crystalline form, as well of methods of using a crystalline form in the treatment of Hepatitis C and methods for obtaining such crystalline form.

WO 2009/020828 A1

WO 2009/020828 A1



— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report

CRYSTALLINE FORM OF METHYL ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-
 ((METHOXYCARBONYL)AMINO)-3-METHYLBUTANOYL)-2-
 PYRROLIDINYL)-1*H*-IMIDAZOL-5-YL)-4-BIPHENYLYL)-1*H*-IMIDAZOL-2-
 YL)-1-PYRROLIDINYL)CARBONYL)-2-METHYLPROPYL)CARBAMATE
 5 ⊙ DIHYDROCHLORIDE SALT

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial
 10 Number 60/954,592 filed August 8, 2007.

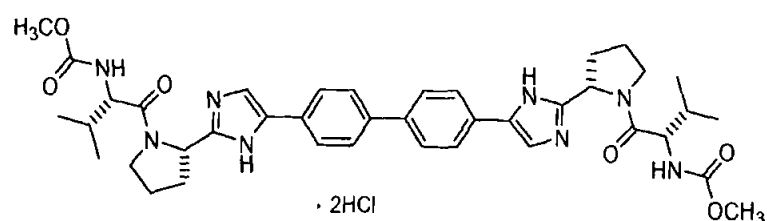
The present disclosure generally relates to a crystalline form of methyl ((1*S*)-
 1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-
 pyrrolidinyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-
 15 pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. The present
 disclosure also generally relates to a pharmaceutical composition comprising a
 crystalline form, as well of methods of using a crystalline form in the treatment of
 Hepatitis C virus (HCV) and methods for obtaining such crystalline form.

Hepatitis C virus (HCV) is a major human pathogen, infecting an estimated
 20 170 million persons worldwide - roughly five times the number infected by human
 immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these HCV infected
 individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and
 hepatocellular carcinoma.

Presently, the most effective HCV therapy employs a combination of alpha-
 25 interferon and ribavirin, leading to sustained efficacy in 40 percent of patients.
 Recent clinical results demonstrate that pegylated alpha-interferon is superior to
 unmodified alpha-interferon as monotherapy. However, even with experimental
 therapeutic regimens involving combinations of pegylated alpha-interferon and
 ribavirin, a substantial fraction of patients do not have a sustained reduction in viral
 30 load. Thus, there is a clear and unmet need to develop effective therapeutics for
 treatment of HCV infection.

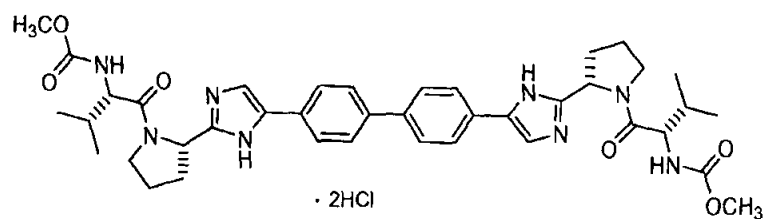
The compound methyl ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-
 ((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-4-

biphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate is useful for the treatment of HCV infection. Due to the difficulty in crystallizing this compound, formation of pure product has not been reproducible. It has been found that the dihydrochloride salt, represented by formula (I) and herein referred to as Compound (I), can be repeatedly crystallized into one particular polymorph, herein referred to as Form N-2, that offers high aqueous solubility and excellent purification capacity.

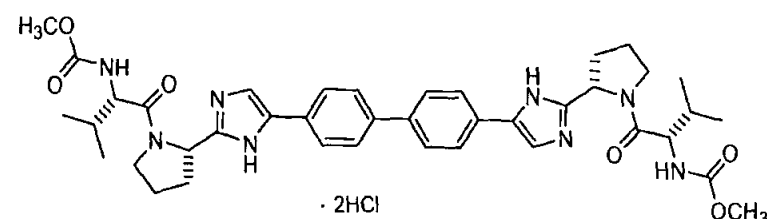


Compound (I)

In its first aspect the present disclosure provides Form N-2 of



In a second aspect the present disclosure provides Form N-2 of



15 characterized by the following unit cell parameters:

Cell dimensions: $a = 7.5680 \text{ \AA}$

$$b = 9.5848 \text{ \AA}$$
$$c = 16.2864 \text{ \AA}$$
 $\alpha = 74.132$ degrees
$$\beta = 84.132 \text{ degrees}$$

$\gamma = 70.646$ degrees

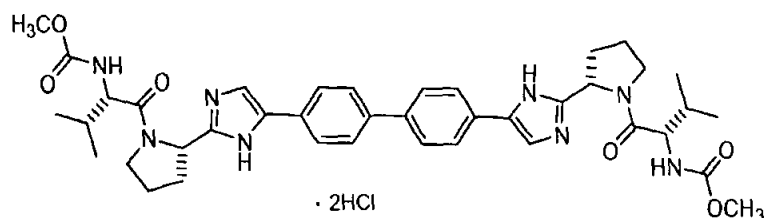
Space group P1

Molecules/unit cell 1

wherein measurement of said crystalline form is at a temperature between about

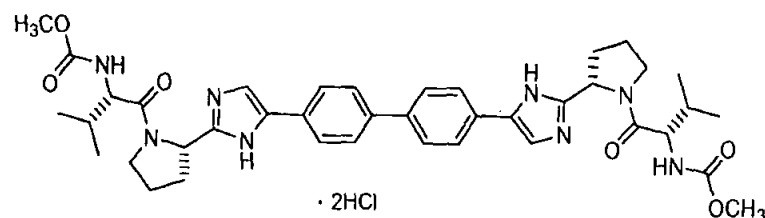
5 20 °C to about 25 °C.

In a third aspect the present disclosure provides Form N-2 of



characterized by fractional atomic coordinates within the unit cell as listed in Table 3.

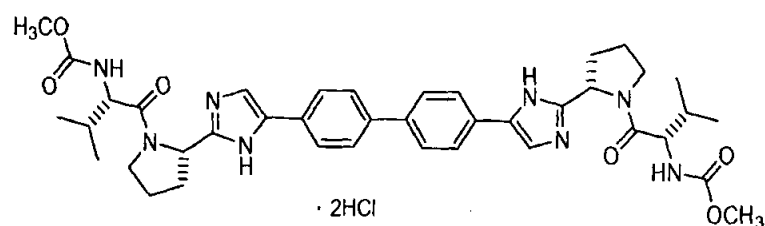
10 In a fourth aspect the present disclosure provides Form N-2 of



with characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about

15 20°C and about 25 °C, based on a high quality pattern collected with a diffractometer
(CuK α) with a spinning capillary with 2 θ calibrated with a NIST other suitable
standard.

In a fifth aspect the present disclosure provides Form N-2 of



20 characterized by one or more of the following:

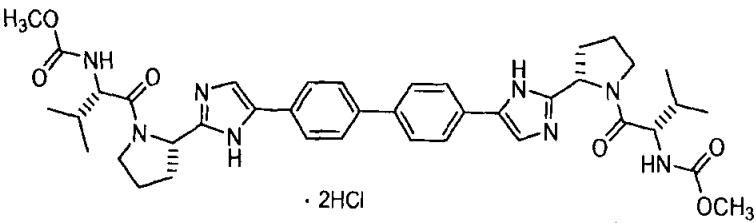
a) a unit cell with parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: a = 7.5680 Å
 b = 9.5848 Å
 c = 16.2864 Å
 α = 74.132 degrees
 β = 84.132 degrees
 γ = 70.646 degrees
 Space group P1
 Molecules/unit cell 1

5

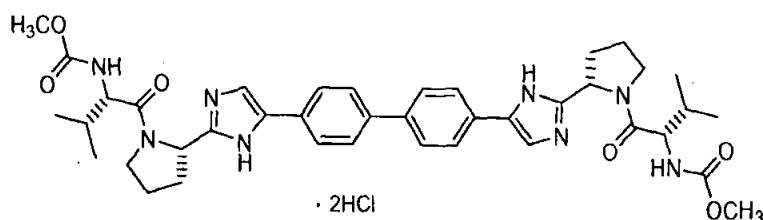
10 wherein measurement of said crystalline form is at a temperature between about 20 °C to about 25 °C;
 b) characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1, 12.4 ± 0.1, 12.8 ± 0.1, 13.3 ± 0.1, 13.6 ± 0.1, 15.5 ± 0.1, 20.3 ± 0.1, 21.2 ± 0.1, 22.4 ± 0.1, 22.7 ± 0.1, and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about
 15 20°C and about 25 °C, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard; and/or
 c) a melt with decomposition endotherm with onset typically in the range of 225-245 °C.

20 In a sixth aspect the present disclosure provides substantially pure Form N-2 of



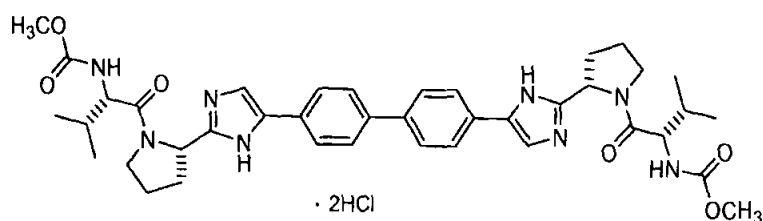
In a first embodiment of the sixth aspect said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent. In a second embodiment of the sixth aspect said Form N-2 has a
 25 purity of at least 99 weight percent.

In a seventh aspect the present disclosure provides substantially pure Form N-2 of



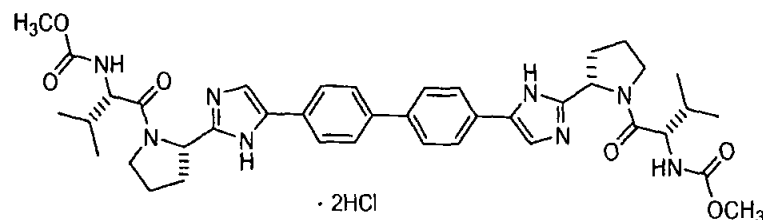
with characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about 20°C and about 25 °C, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuK α) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard.

In an eighth aspect the present disclosure provides a pharmaceutical composition comprising Form N-2 of



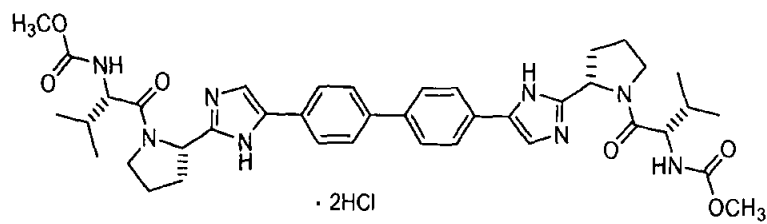
and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In a ninth aspect the present disclosure provides a pharmaceutical composition comprising substantially pure Form N-2 of



15 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. In a first embodiment of the ninth aspect said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent. In a second embodiment of the ninth aspect said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.

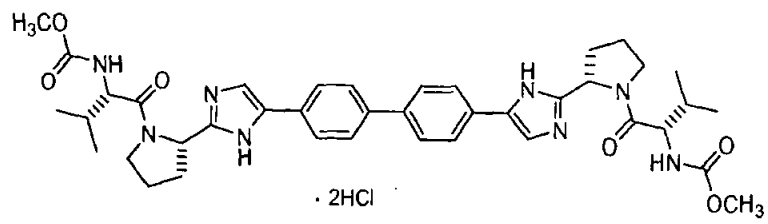
In a tenth aspect the present disclosure provides a pharmaceutical composition
20 comprising Form N-2 of



in combination with one or two additional compounds having anti-HCV activity. In a first embodiment of the tenth aspect said Form N-2 has a purity of at least 90 weight percent. In a second embodiment of the tenth aspect said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent. In a third embodiment of the tenth aspect said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.

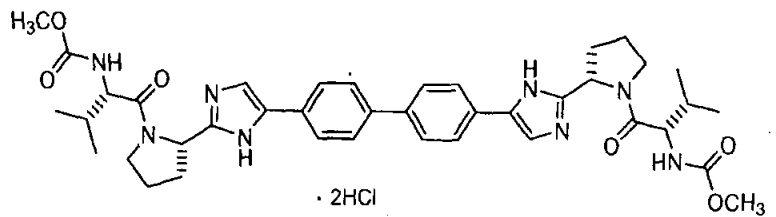
In a fourth embodiment of the tenth aspect at least one of the additional compounds having anti-HCV activity is an interferon or ribavirin. In a fifth embodiment of the tenth aspect the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau.

In a sixth embodiment of the tenth aspect the present disclosure provides a pharmaceutical composition comprising Form N-2 of



in combination with one or two additional compounds having anti-HCV activity wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

In an eleventh aspect the present disclosure provides a method of treating HCV infection in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically-effective amount of Form N-2 of



In a first embodiment of the eleventh aspect said Form N-2 has a purity of at least 90 weight percent. In a second embodiment of the eleventh aspect said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent. In a third embodiment of the eleventh aspect said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent. In a fourth embodiment of the eleventh aspect the mammal is a human.

Other embodiments of the present disclosure may comprise suitable combinations of two or more of embodiments and/or aspects disclosed herein.

Yet other embodiments and aspects of the disclosure will be apparent according to the description provided below.

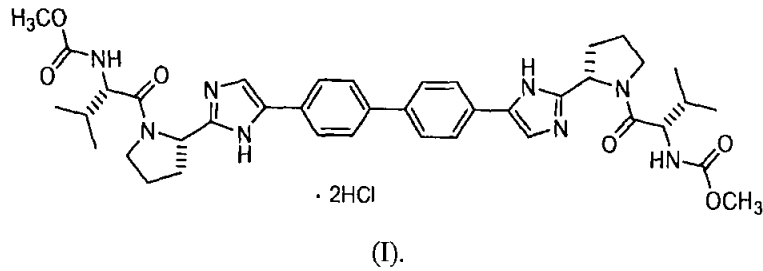
The compounds of the present disclosure also exist as tautomers; therefore the present disclosure also encompasses all tautomeric forms.

FIG. 1 illustrates experimental and simulated powdered X-Ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha \lambda=1.54178 \text{ \AA}$ at $T = \text{room temperature}$) of the N-2 crystalline form of Compound (I).

FIG. 2 illustrates the differential scanning calorimetry pattern of the N-2 crystalline form of Compound (I).

FIG. 3 illustrates the solid state NMR spectrum of the N-2 crystalline form of Compound (I).

The disclosure relates to a crystalline form of Compound (I).



Definitions

As used herein "polymorph" refers to crystalline forms having the same chemical composition but different spatial arrangements of the molecules, atoms, and/or ions forming the crystal.

- 5 The term "pharmaceutically acceptable," as used herein, refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.
- 10 The term "substantially pure," as used herein refers to Form N-2 of Compound (I) which is great than about 90% pure. This means that the polymorph of Compound (I) does not contain more than about 10% of any other compound, and, in particular, does not contain more than about 10% of any other form of Compound (I).
- 15 The term "therapeutically effective amount," as used herein, is intended to include an amount of the crystalline forms of Compound (I) that is effective when administered alone or in combination to treat Hepatitis C. The crystalline forms of Compound (I) and pharmaceutical compositions thereof may be useful in treating Hepatitis C. If Compound (I) is used in combination with another medication, the
- 20 combination of compounds described herein may result in a synergistic combination. Synergy, as described for example by Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* **1984**, 22, 27-55, occurs when the effect of the compounds when administered in combination is greater than the effect of the compounds when administered alone as single agents.
- 25 The term "treating" refers to: (i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in a patient which may be predisposed to the disease, disorder and/or condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease, disorder or condition, i.e., arresting its development; and/or (iii) relieving the disease, disorder or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder and/or
- 30 condition.

In one embodiment the disclosure provides a crystalline form of Compound (I). This crystalline form of Compound (I) may be employed in pharmaceutical compositions which may optionally include one or more other components selected,

for example, from the group consisting of excipients, carriers, and one of other active pharmaceutical ingredients active chemical entities of different molecular structure.

In one embodiment the crystalline form has phase homogeneity indicated by less than 10 percent, in another embodiment the crystalline form has phase
5 homogeneity indicated by less than 5 percent, and in another embodiment the crystalline form has phase homogeneity indicated by less than 2 percent of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern. In another embodiment the crystalline form has phase homogeneity with less than 1 percent of the total peak area
10 in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern.

In one embodiment, a composition is provided consisting essentially of the crystalline form N-2 of Compound (I). The composition of this embodiment may comprise at least 90 weight percent of the crystalline form N-2 of Compound (I),
15 based on the weight of Compound (I) in the composition. The remaining material comprises other form(s) of the compound and/or reaction impurities and/or processing impurities arising from its preparation.

The presence of reaction impurities and/or processing impurities may be determined by analytical techniques known in the art, such as, for example,
20 chromatography, nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry, or infrared spectroscopy.

General Preparation of Crystalline Materials:

Crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for
25 example, crystallization or recrystallization from a suitable solvent, sublimation, growth from a melt, solid state transformation from another phase, crystallization from a supercritical fluid, and jet spraying. Techniques for crystallization or recrystallization of crystalline forms from a solvent mixture include, for example, evaporation of the solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal
30 seeding a supersaturated solvent mixture of the molecule and/or salt, freeze drying the solvent mixture, and addition of antisolvents (countersolvents) to the solvent mixture. High throughput crystallization techniques may be employed to prepare crystalline forms including polymorphs. Crystals of drugs, including polymorphs,

methods of preparation, and characterization of drug crystals are discussed in *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

For crystallization techniques that employ solvent, the choice of solvent or solvents is typically dependent upon one or more factors, such as solubility of the compound, crystallization technique, and vapor pressure of the solvent. Combinations of solvents may be employed, for example, the compound may be solubilized into a first solvent to afford a solution, followed by the addition of an antisolvent to decrease the solubility of the compound in the solution and to afford the formation of crystals. An antisolvent is a solvent in which the compound has low solubility.

In one method to prepare crystals, a compound is suspended and/or stirred in a suitable solvent to afford a slurry, which may be heated to promote dissolution. The term "slurry", as used herein, means a saturated solution of the compound, which may also contain an additional amount of the compound to afford a heterogeneous mixture of the compound and a solvent at a given temperature.

Seed crystals may be added to any crystallization mixture to promote crystallization. Seeding may be employed to control growth of a particular polymorph or to control the particle size distribution of the crystalline product. Accordingly, calculation of the amount of seeds needed depends on the size of the seed available and the desired size of an average product particle as described, for example, in "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, **1971**, 26, 369-377. In general, seeds of small size are needed to control effectively the growth of crystals in the batch. Seed of small size may be generated by sieving, milling, or micronizing of large crystals, or by micro-crystallization of solutions. Care should be taken that milling or micronizing of crystals does not result in any change in crystallinity of the desired crystal form (i.e., change to amorphous or to another polymorph).

A cooled crystallization mixture may be filtered under vacuum, and the isolated solids may be washed with a suitable solvent, such as cold recrystallization solvent, and dried under a nitrogen purge to afford the desired crystalline form. The isolated solids may be analyzed by a suitable spectroscopic or analytical technique, such as solid state nuclear magnetic resonance, differential scanning calorimetry, X-

21

Ray powder diffraction, or the like, to assure formation of the preferred crystalline form of the product. The resulting crystalline form is typically produced in an amount of greater than about 70 weight percent isolated yield, preferably greater than 90 weight percent isolated yield, based on the weight of the compound originally employed in the crystallization procedure. The product may be co-milled or passed through a mesh screen to delump the product, if necessary.

Crystalline forms may be prepared directly from the reaction medium of the final process for preparing Compound (I). This may be achieved, for example, by employing in the final process step a solvent or a mixture of solvents from which Compound (I) may be crystallized. Alternatively, crystalline forms may be obtained by distillation or solvent addition techniques. Suitable solvents for this purpose include, for example, the aforementioned non-polar solvents and polar solvents, including protic polar solvents such as alcohols, and aprotic polar solvents such as ketones.

The presence of more than one polymorph in a sample may be determined by techniques such as powder X-Ray diffraction (PXRD) or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (SSNMR). For example, the presence of extra peaks in an experimentally measured PXRD pattern when compared with a simulated PXRD pattern may indicate more than one polymorph in the sample. The simulated PXRD may be calculated from single crystal X-Ray data. see Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Characterization:

Form N-2 of Compound (I) can be characterized using various techniques, the operation of which are well known to those of ordinary skill in the art. Examples of characterization methods include, but are not limited to, single crystal X-Ray diffraction, powder X-Ray diffraction (PXRD), simulated powder X-Ray patterns (Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, **2003**, 6, 2, 80), differential scanning calorimetry (DSC), solid-state ¹³C NMR (Earl, W.L. and Van der Hart, D. L., *J. Magn. Reson.*, **1982**, 48, 35-54), Raman spectroscopy, infrared spectroscopy, moisture sorption isotherms, thermal gravimetric analysis (TGA), and hot stage techniques.

The forms may be characterized and distinguished using single crystal X-Ray diffraction, which is based on unit cell measurements of a single crystal of form N-2. A detailed description of unit cells is provided in Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3, which is herein incorporated by reference. Alternatively, the unique arrangement of atoms in spatial relation within the crystalline lattice may be characterized according to the observed fractional atomic coordinates. Another means of characterizing the crystalline structure is by powder X-Ray diffraction analysis in which the diffraction profile is compared to a simulated profile representing pure powder material, both run at the same analytical temperature, and measurements for the subject form characterized as a series of 2θ values.

One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-Ray diffraction pattern may be obtained with a measurement of error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in an X-Ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions, and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-Ray diffraction pattern is typically about 5 percent or less, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the present disclosure are not limited to the crystal forms that provide X-Ray diffraction patterns completely identical to the X-Ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal form that provides an X-Ray diffraction pattern, DSC thermogram, or SSNMR spectrum substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present disclosure. The ability to ascertain substantial identities of X-Ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

Utility:

The N-2 form of Compound (I), alone or in combination with other compounds, can be used to treat HCV infection.

The present disclosure also provides compositions comprising a therapeutically effective amount of the N-2 form of Compound (I) and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The active ingredient, i.e., form N-2 of Compound (I), in such compositions typically comprises from 0.1 weight percent to 99.9 percent by weight of the composition, and often comprises from about 5 to 95 weight percent. In some cases, the pH of the formulation may be adjusted with pharmaceutically acceptable modifiers (such as calcium carbonate and magnesium oxide) to enhance the stability of the formulated compound or its delivery form. Formulations of the polymorph of the present disclosure may also contain additives for enhancement of absorption and bioavailability.

The pharmaceutical compositions of this disclosure may be administered orally, parenterally or via an implanted reservoir. The term parenteral as used herein includes subcutaneous, intracutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intrasynovial, intrasternal, intrathecal, and intralesional injection or infusion techniques.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable preparation, for example, as a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The details concerning the preparation of such compounds are known to those skilled in the art.

When orally administered, the pharmaceutical compositions of this disclosure may be administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, and aqueous suspensions and solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, can also be added. For oral administration in a capsule form, useful carriers/diluents include lactose, high and low molecular weight polyethylene glycol, and dried corn starch. When aqueous suspensions are administered orally, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening and/or flavoring and/or coloring agents may be added.

Other suitable carriers for the above noted compositions can be found in standard pharmaceutical texts, e.g. in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th

ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995. Further details concerning the design and preparation of suitable delivery forms of the pharmaceutical compositions of the disclosure are known to those skilled in the art.

5 Dosage levels of between about 0.05 and about 100 milligram per kilogram ("mg/kg") body weight per day, more specifically between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight per day of the compounds of the disclosure are typical in a monotherapy for the prevention and/or treatment of HCV mediated disease. Typically, the pharmaceutical compositions of this disclosure will be administered from about 1 to about 3 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Such
10 administration can be used as a chronic or acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses than those recited
15 above may be required. Specific dosage and treatment regimens for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health status, gender, diet, time of administration, the duration of treatment, rate of excretion, drug combination, the severity and course of the infection, the patient's disposition to the infection and the
20 judgment of the treating physician. In one embodiment, unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Generally, treatment is initiated with small dosages substantially less than the optimum dose of the peptide. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the
25 circumstances is reached. In general, the compound is most desirably administered at a concentration level that will generally afford antivirally effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

When the compositions of this disclosure comprise a combination of the polymorph of the disclosure and one or more additional therapeutic or prophylactic
30 agents, both the compound and the additional agent are usually present at dosage levels of between about 10 and 100 percent, and more preferably between about 10 and 80 percent of the dosage normally administered in a monotherapy regimen.

Administration of the one or more additional agents may occur prior to, after, or simultaneously with the polymorph of the present disclosure.

When the polymorph is formulated together with a pharmaceutically acceptable carrier, the resulting composition may be administered *in vivo* to mammals, such as man, to inhibit NS5A or to treat or prevent HCV virus infection. Such treatment may also be achieved using the polymorph of this disclosure in combination with agents which include, but are not limited to: Immunomodulatory agents, such as interferons; other antiviral agents such as ribavirin, amantadine; other inhibitors of NS5A; inhibitors of other targets in the HCV life cycle such as helicase, protease, polymerase, metalloprotease, or internal ribosome entry site; or combinations thereof. The additional agents may be combined with the polymorph of this disclosure to create a single dosage form. Alternatively these additional agents may be separately administered to a mammal as part of a multiple dosage form.

Table 1 below lists some illustrative examples of compounds that can be administered with the compounds of this disclosure. The compounds of the disclosure can be administered with other anti-HCV activity compounds in combination therapy, either jointly or separately, or by combining the compounds into a composition.

Table 1

Brand Name	Physiological Class	Type of Inhibitor or Target	Source Company
NIM811		Cyclophilin Inhibitor	Novartis
Zadaxin		Immunomodulator	Sciclone
Suvus		Methylene blue	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 agonist	Coley
Batabulin (T67)	Anticancer	β -tubulin inhibitor	Tularik Inc., South San Francisco, CA

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
ISIS 14803	Antiviral	antisense	ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	HCV Inhibitor	Achillion / Gilead
Pyrazolopyrimidine compounds and salts From WO-2005047288 26 May 2005	Antiviral	HCV Inhibitors	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	IMPDH inhibitor	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	IMPDH inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	monoclonal antibody	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	NS3 serine protease inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Gilead
PSI 6130	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
R1626	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Roche
2'C Methyl adenosine	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Merck
JTK-003	Antiviral	RdRp inhibitor	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	Antiviral	ribavirin	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Ribavirin	Antiviral	ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	Antiviral	Ribavirin Prodrug	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Antiviral	ribozyme	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	Antiviral	serine protease inhibitor	Schering Plough
Zadazim	Immune modulator	Immune modulator	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Immunomodulator	immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Immunosuppressant	HCV IgG immunosuppressant	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Civacir	Immunosuppressant	HCV IgG immunosuppressant	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferon	albumin IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferon	IFN alfacon-1	InterMunc Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferon	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β and EMZ701	Interferon	IFN- β and EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferon	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	Interferon	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	Interferon	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Intron A and Zadaxin	Interferon	IFN- α 2b/ α 1-thymosin	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferon	IFN- α 2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferon	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	Interferon	Interferon- β -1a	Serono
Multiferon	Interferon	Long lasting IFN	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferon	lymphoblastoid IFN- α 1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferon	natural IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferon	PEGylated IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys and Ceplene	Interferon	PEGylated IFN- α 2a/ immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Pegasys and Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN- α 2a/ribavirin	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	Interferon	PEGylated IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN- α 2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Liver protection	antifibrotic	Indevus Pharmaceutica ls Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Liver protection	caspase inhibitor	Idun Pharmaceutica ls Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	serine protease inhibitor	InterMune Pharmaceutica ls Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	NS5B Replicase Inhibitor	Genelabs
ANA-971	Antiviral	TLR-7 agonist	Anadys

Another aspect of this disclosure provides methods of inhibiting HCV NS5A activity in patients by administering the polymorph of the present disclosure.

In one embodiment, these methods are useful in decreasing HCV NS5A activity in the patient. If the pharmaceutical composition comprises only the polymorph of this disclosure as the active component, such methods may additionally comprise the step of administering to said patient an agent selected from an immunomodulatory agent, an antiviral agent, an HCV NS5A inhibitor, or an inhibitor of other targets in the HCV life cycle such as, for example, helicase, polymerase, protease, or metalloprotease. Such additional agent may be administered to the patient prior to, concurrently with, or following the administration of the compounds of this disclosure.

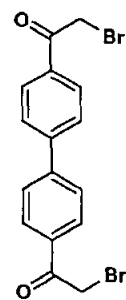
In another embodiment, these methods are useful for inhibiting viral replication in a patient. Such methods can be useful in treating or preventing HCV disease.

The polymorph of the disclosure may also be used as a laboratory reagent. The polymorph may be instrumental in providing research tools for designing of viral replication assays, validation of animal assay systems and structural biology studies to further enhance knowledge of the HCV disease mechanisms.

The polymorph of this disclosure may also be used to treat or prevent viral contamination of materials and therefore reduce the risk of viral infection of laboratory or medical personnel or patients who come in contact with such materials, e.g., blood, tissue, surgical instruments and garments, laboratory instruments and garments, and blood collection or transfusion apparatuses and materials.

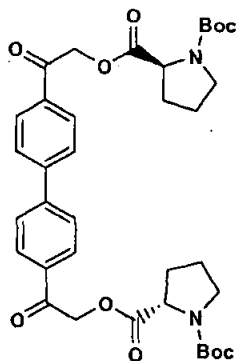
The following non-limiting examples are illustrative of the disclosure.

EXAMPLES



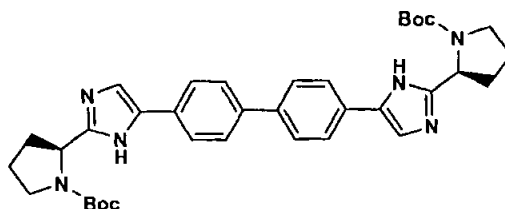
Preparation of Compound 2

A 1 L, 3-neck round bottom flask, fitted with a nitrogen line, overhead stirrer and thermocouple, was charged with 20 g (83.9 mmol, 1 equiv) 1,1'-(biphenyl-4,4'-diyl)diethanone, 200 mL CH₂Cl₂ and 8.7 mL (27.1 g, 169.3 mmol, 2.02 equiv) bromine. The mixture was allowed to stir under nitrogen for about 20 hours under ambient conditions. The resulting slurry was charged with 200 mL CH₂Cl₂ and concentrated down to about 150 mL *via* vacuum distillation. The slurry was then solvent exchanged into THF to a target volume of 200 mL *via* vacuum distillation. The slurry was cooled to 20-25 °C over 1 hour and allowed to stir at 20-25 °C for an additional hour. The off-white crystalline solids were filtered and washed with 150 mL CH₂Cl₂. The product was dried under vacuum at 60 °C to yield 27.4 g (69.2 mmol, 82%) of the desired product: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8; IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; Anal calcd for C₁₆H₁₂Br₂O₂: C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34. Found: C, 48.53; H, 3.03; Br, 40.53. HRMS calcd for C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M + H; DCI⁺): 394.9282. Found: 394.9292. mp 224-226 °C.



hours. The resulting clear, organic solution was washed with 3 x 100 mL 13 wt% aqueous NaCl. The rich acetonitrile solution was solvent exchanged into toluene (target volume = 215 mL) by vacuum distillation until there was less than 0.5 vol% acetonitrile.

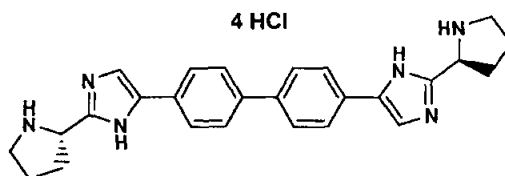
5



Preparation of Compound 4

The toluene solution of Compound 3 was charged with 78 g (1.011 moles, 20 equiv) ammonium acetate and heated to 95-100 °C. The mixture was allowed to stir at 95-100 °C for 15 hours. After reaction completion, the mixture was cooled to 70-80 °C and charged with 7 mL acetic acid, 40 mL n-butanol, and 80 mL of 5 vol% aqueous acetic acid. The resulting biphasic solution was split while maintaining a temperature > 50 °C. The rich organic phase was charged with 80 mL of 5 vol% aqueous acetic acid, 30 mL acetic acid and 20 mL n-butanol while maintaining a temperature > 50 °C. The resulting biphasic solution was split while maintaining a temperature > 50 °C and the rich organic phase was washed with an additional 80 mL of 5 vol% aqueous acetic acid. The rich organic phase was then solvent exchanged into toluene to a target volume of 215 mL by vacuum distillation. While maintaining a temperature > 60 °C, 64 mL methanol was charged. The resulting slurry was heated to 70-75 °C and aged for 1 hour. The slurry was cooled to 20-25 °C over 1 hour and aged at that temperature for an additional hour. The slurry was filtered and the cake was washed with 200 mL 10:3 toluene:methanol. The product was dried under vacuum at 70 °C, resulting in 19.8 g (31.7 mmol, 63%) of the desired product: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407,

1156, 1125; HRMS calcd for $C_{36}H_{45}N_6O_4$ ($M + H$; ESI^+): 625.3502. Found: 625.3502. mp 190-195 °C (decomposed).



5

Preparation of Compound 5

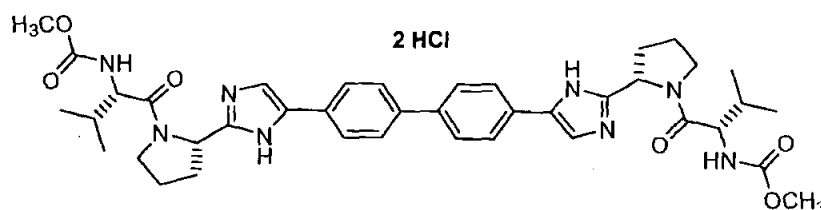
To a 250 mL reactor equipped with a nitrogen line and overhead stirrer, 25.0 g of Compound 4 (40.01 mmol, 1 equiv) was charged followed by 250 mL methanol and 32.85 mL (400.1 mmol, 10 equiv) 6M aqueous HCl. The temperature was increased to 50 °C and agitated at 50 °C for 5 hours. The resulting slurry was cooled to 20-25 °C and held with agitation for about 18 hours. Filtration of the slurry afforded a solid which was washed successively with 100 mL 90% methanol/water (V/V) and 2 x 100 mL of methanol. The wet cake was dried in a vacuum oven at 50 °C overnight to give 18.12 g (31.8 mmol, 79.4%) of the desired product.

15

Recrystallization of Compound 5

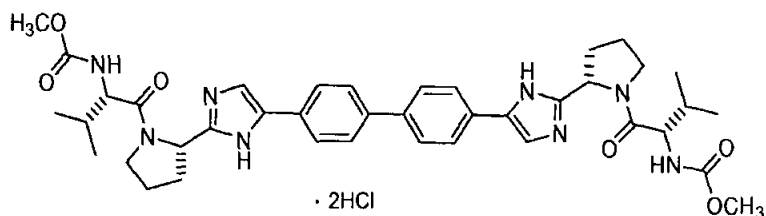
To a 250 mL reactor equipped with a nitrogen line and an overhead stirrer, 17.8g of Compound 5 from above was charged followed by 72 mL methanol. The resulting slurry was agitated at 50 °C for 4 hours, cooled to 20-25 °C and held with agitation at 20-25 °C for 1 hour. Filtration of the slurry afforded a crystalline solid which was washed with 60 mL methanol. The resulting wet cake was dried in a vacuum oven at 50 °C for 4 days to yield 14.7 g (25.7 mmol, 82.6%) of the purified product: ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.5-10.25 (br, 2H), 10.1-9.75 (br, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$, 4H), 7.92 (d, $J = 8.5$, 4H), 5.06 (m, 2H), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 156.6, 142.5, 139.3, 128.1, 127.5, 126.1, 116.9, 53.2, 45.8, 29.8, 24.3; IR (KBr, cm^{-1}) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Anal calcd for $C_{26}H_{32}N_6Cl_4$: C, 54.75; H, 5.65; Cl, 24.86; Adjusted for 1.9% water: C, 53.71; H, 5.76; N, 14.46; Cl, 24.39. Found: C, 53.74; H, 5.72; N, 14.50; Cl, 24.49; KF = 1.9. mp 240 °C (decomposed).

36



Preparation of Compound (I)

A 1 L jacketed flask equipped with a nitrogen line and an overhead stirrer was sequentially charged with 100 mL acetonitrile, 13.69 g (89.4 mmol, 2.5 equiv) hydroxybenzotriazole hydrate, 15.07 g (86 mmol, 2.4 equiv) *N*-(methoxycarbonyl)-L-valine, 16.46 g (85.9 mmol, 2.4 equiv) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and an additional 100 mL acetonitrile. The resulting solution was agitated at 20 °C for 1 hour and charged with 20.4 g (35.8 mmol, 1 equiv) of purified Compound 5. The slurry was cooled to about 0 °C and 18.47 g (142.9 mmol, 4 equiv) diisopropylethylamine was added over 30 minutes while maintaining a temperature below 10 °C. The solution was slowly heated to 15 °C over 3 hours and held at 15 °C for 12 hours. The resulting solution was charged with 120 mL 13 wt% aqueous NaCl and heated to 50 °C for 1 hour. After cooling to 20 °C, 100 mL of isopropyl acetate was added. The biphasic solution was filtered through a 0.45 µm filter and the mixture split. The rich organic phase was washed with 2 x 240 mL of a 0.5 N NaOH solution containing 13 wt% NaCl followed by 120 mL 13 wt% aqueous NaCl. The mixture was then solvent exchanged into isopropyl acetate by vacuum distillation with a target volume of 400 mL. The resulting hazy solution was cooled to 20 °C and filtered through a 0.45 µm filter. The clear solution was then solvent exchanged into ethanol by vacuum distillation with a target volume of 140 mL. While maintaining a temperature of 50 °C, 66.4 mL (82.3 mmol, 2.3 equiv) of 1.24M HCl in ethanol was added. The mixture was then charged with 33 mg (0.04 mmol, 0.001 equiv) of seed crystals of Compound (I) (see preparation below) and the resulting slurry was stirred at 50 °C for 3 hours. The mixture was cooled to 20 °C over 1 hour and aged at that temperature for an additional 22 hours. The slurry was filtered and the wet cake was washed with 100 mL of 2:1 acetone:ethanol. The solids were dried in a vacuum oven at 70 °C to give 22.15 g (27.3 mmol, 76.3%) of the desired product.



Carbon Treatment and Recrystallization of Compound (I)

- A solution of Compound (I) was prepared by dissolving 3.17 g of Compound (I) from above in 22 mL methanol. The solution was passed through a 47mm Cuno Zeta Carbon[®] 53SP filter at ~5 psig at a flow rate of ~58mL/min. The carbon filter was rinsed with 32 mL of methanol. The solution was concentrated down to 16 mL by vacuum distillation. While maintaining a temperature of 40-50 °C, 15.9 mL acetone and 5 mg of seed crystals of Compound (I) (see procedure below) were added. The resulting slurry was then charged with 32 mL acetone over 30 minutes.
- The slurry was held at 50 °C for 2 hours, cooled to 20 °C over about 1 hour and held at 20 °C for about 20 hours. The solids were filtered, washed with 16 mL 2:1 acetone:methanol and dried in a vacuum oven at 60 °C to give 2.14 g (67.5%) of purified Compound (I): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): 8.02 (d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 7.97 (s, 2 H), 7.86 (d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 6.75 (s, 2 H), 5.27 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 4.17 (t, *J*=6.95 Hz, 2 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.74 - 3.90 (m, 2 H), 3.57 (s, 6 H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H), 2.09 - 2.31 (m, 6 H), 1.91 - 2.07 (m, 2 H), 0.88 (d, *J*=6.57 Hz, 6 H), 0.79 (d, *J*=6.32 Hz, 6 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.9, 156.9, 149.3, 139.1, 131.7, 127.1, 126.5, 125.9, 115.0, 57.9, 52.8, 51.5, 47.2, 31.1, 28.9, 24.9, 19.6, 17.7; IR (neat, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. Calcd for C₄₀H₅₂N₈O₆Cl₂: C, 59.18; H, 6.45; N, 13.80; Cl, 8.73. Found C, 59.98; H, 6.80; N, 13.68; Cl, 8.77. mp 267 °C (decomposed).

Preparation of Seed Crystals of Compound (I)

- A 250 mL round-bottom flask was charged with 6.0g (10.5 mmol, 1 equiv) Compound 5, 3.87g (22.1 mmol, 2.1 equiv) N-(methoxycarbonyl)-L-valine, 4.45g (23.2 mmol, 2.2 equiv) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 0.289 g (2.14 mmol, 0.2 equiv) 1-hydroxybenzotriazole, and 30 mL acetonitrile. The resulting slurry was then charged with 7.33 mL (42.03 mmol, 4

equiv) diisopropylethylamine and allowed to stir at 24-30 °C for about 18 hours. The mixture was charged with 6 mL of water and heated to 50 °C for about 5 hours. The mixture was cooled and charged with 32 mL ethyl acetate and 30 mL water. The layers were separated and the rich organic layer was washed with 30 mL of 10 wt% aqueous NaHCO₃, 30 mL water, and 20 mL of 10 wt% aqueous NaCl. The rich organic layer was then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated down to a residue. The crude material was then purified via flash chromatography (silica gel, 0-10% methanol in dichloromethane) to provide the free base of Compound (I).

The free-base of Compound (I) (0.03g) was dissolved in 1 mL isopropanol at 20 °C. Anhydrous HCl (70 µL, dissolved in ethanol, approximately 1.25M concentration) was added and the reaction mixture was stirred. To the solution was added methyl *tert*-butyl ether (1 mL) and the resulting slurry was stirred vigorously at 40 °C to 50 °C for 12 hours. The crystal slurry was cooled to 20 °C and filtered. The wet cake was air-dried at 20 °C. A white crystalline solid (Form N-2 of Compound (I)) was obtained.

Form N-2 was analyzed using one or more of the testing methods described below.

Single Crystal X-Ray Measurements

A Bruker APEX2 Kappa CCD diffractometer equipped with a rotating anode generator of Cu K α radiation, ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) was used to collect diffraction data at the room temperature. Indexing and processing of the measured intensity data were carried out with the APEX2 software package/program suite (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 USA). The final unit cell parameters were determined using the entire data set.

The structure was solved by direct methods and refined by the full-matrix least-squares techniques, using the SHELXTL software package (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.). The function minimized in the refinements was $\sum (|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ while $R_w = [\sum (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum |F_o|^2]^{1/2}$,

where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference Fourier maps were examined at all stages of refinement. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal displacement parameters. The hydrogen atoms associated with hydrogen bonding were located in the final difference Fourier maps while the positions of the other hydrogen atoms were calculated from an idealized geometry with standard bond lengths and angles. They were assigned isotropic temperature factors and included in structure factor calculations with fixed parameters.

The crystal data of the N-2 form is shown in Table 2. The fractional atomic coordinates are listed in Table 3. It should be understood by one of ordinary skill in the art that slight variations in the coordinates are possible and are considered to be within the scope the present disclosure.

Table 2. Crystal Data of Form N-2

Temperature	room temperature
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P1
Unit cell dimensions	a = 7.5680(2) Å alpha = 74.132(2) ° b = 9.5848(3) Å beta = 84.132(2) ° c = 16.2864(5) Å gamma = 70.646(2) °
Volume	1072.06(5) Å ³
Z, Calculated density	1, 1.257 Mg/m ³

Table 3. Atomic coordinates

Atom	X	Y	Z	Atom	X	Y	Z
C7	0.0807	-0.0688	0.0165	H3	0.0264	0.2281	-0.0035
C16	-0.5489	0.4635	-0.1121	H17	-0.7884	0.4046	-0.0848
C4	-0.0807	0.0688	-0.0165	H2	-0.2192	0.4393	-0.0575
C18	-0.7034	0.6975	-0.1863	H5	-0.2549	-0.0380	-0.0365
C13	0.5516	-0.4628	0.1105	H6	-0.5015	0.1728	-0.0892
C15	0.7037	-0.6988	0.1841	H9	0.5090	-0.1737	0.0755
C3	-0.0789	0.2157	-0.0218	H14	0.7875	-0.4013	0.0906

Atom	X	Y	Z	Atom	X	Y	Z
C10	0.3885	-0.3317	0.0771	H12	-0.0376	-0.2264	0.0165
C1	-0.3895	0.3303	-0.0781	H11	0.2109	-0.4403	0.0683
C17	-0.7335	0.4794	-0.1115	H8	0.2590	0.0389	0.0270
C2	-0.2275	0.3428	-0.0531	H19	0.8664	-0.8827	0.2693
C5	-0.2458	0.0584	-0.0412	H20A	0.6721	-0.9411	0.1489
C6	-0.3950	0.1847	-0.0720	H20B	0.8848	-1.0218	0.1745
C9	0.3978	-0.1858	0.0641	H22A	0.4299	-0.9831	0.2863
C14	0.7330	-0.4774	0.1143	H22B	0.5433	-1.0623	0.3720
C12	0.0728	-0.2143	0.0290	H24	0.4288	-0.8972	0.4553
C11	0.2233	-0.3439	0.0597	H29A	0.3610	-0.6896	0.7199
C8	0.2471	-0.0573	0.0347	H29B	0.5410	-0.6388	0.7042
C19	0.7480	-0.8565	0.2404	H29C	0.5552	-0.8060	0.7046
C20	0.7591	-0.9804	0.1959	H26A	0.0099	-0.5669	0.3086
C22	0.5494	-1.0075	0.3126	H26B	0.2158	-0.5619	0.2923
C24	0.3932	-0.7895	0.4232	H26C	0.1027	-0.5160	0.3723
C28	0.4299	-0.7573	0.5628	H25	0.2074	-0.8105	0.3478
C29	0.4783	-0.7007	0.6895	H21A	0.6629	-1.1660	0.2427
C26	0.1249	-0.5830	0.3353	H21B	0.8099	-1.1619	0.3036
C25	0.1972	-0.7461	0.3866	H27A	0.0368	-0.7163	0.4938
C21	0.7052	-1.0999	0.2661	H27B	0.1093	-0.8874	0.4894
C27	0.0588	-0.7834	0.4569	H27C	-0.0572	-0.7699	0.4319
C23	0.5435	-0.7711	0.3553	H30	-0.6271	0.8706	-0.2714
C30	-0.7440	0.8547	-0.2454	H31A	-0.9249	0.9498	-0.1547
C34	-0.8171	0.7743	-0.3628	H31B	-0.7674	1.0278	-0.1856
C31	-0.8522	0.9853	-0.2037	H33A	-1.1460	0.9828	-0.2916
C33	-1.0373	1.0092	-0.3191	H33B	-1.0659	1.0635	-0.3783
C32	-0.9782	1.1019	-0.2736	H32A	-1.0859	1.1679	-0.2499
C38	-0.8340	0.7734	-0.5748	H32B	-0.9111	1.1645	-0.3120
C36	-1.1117	0.7288	-0.3922	H36	-1.1758	0.7856	-0.3502
C39	-0.6953	0.7302	-0.7067	H39A	-0.7874	0.7037	-0.7301
C37	-1.0485	0.5605	-0.3464	H39B	-0.5733	0.6820	-0.7276
C35	-0.9477	0.7893	-0.4312	H39C	-0.7221	0.8392	-0.7235
N1	0.5385	-0.6067	0.1537	H37A	-1.1562	0.5276	-0.3279

41

Atom	X	Y	Z	Atom	X	Y	Z
N4	-0.5358	0.6044	-0.1590	H37B	-0.9757	0.5444	-0.2977
N2	0.8232	-0.6215	0.1585	H37C	-0.9736	0.5027	-0.3846
N3	-0.8254	0.6252	-0.1572	H35	-0.9995	0.8976	-0.4608
N6	-0.8719	0.8722	-0.3123	H1	0.4378	-0.6316	0.1597
N5	0.5974	-0.8687	0.3055	H4	-0.4338	0.6276	-0.1688
N8	-0.8375	0.7087	-0.4913	H2A	0.9413	-0.6576	0.1685
N7	0.3941	-0.6991	0.4812	H3A	-0.9442	0.6631	-0.1654
O4	-0.6651	0.6742	-0.3518	H8A	-0.7710	0.6146	-0.4726
O1	0.6094	-0.6663	0.3446	H7	0.3699	-0.6020	0.4611
O2	0.4413	-0.8890	0.6028	H40A	-1.1909	0.7164	-0.5066
O3	0.4448	-0.6524	0.5991	H40B	-1.3113	0.8675	-0.4819
O5	-0.9383	0.8955	-0.6125	H40C	-1.3481	0.7128	-0.4362
O6	-0.7001	0.6782	-0.6138				
C40	-1.2538	0.7592	-0.4606				
Cl1	-0.2486	0.7587	-0.1475				
Cl2	0.2421	-0.7524	0.1377				

2. Powder X-Ray Diffraction

About 200mg were packed into a Philips powder X-ray diffraction (PXRD) sample holder. The sample was transferred to a Philips MPD unit (45 KV, 40mA, Cu K α). Data were collected at room temperature in the 2 to 32 2 θ range (continuous scanning mode, scanning rate 0.03 degrees/sec., auto divergence and anti scatter slits, receiving slit: 0.2 mm, sample spinner: ON).

The results of the PXRD pattern and a simulated pattern calculated from the single crystal data are shown in FIG. 1.

Table 4 lists the characteristic PXRD peaks that describe Form N-2 of Compound (I).

Table 4. Characteristic diffraction peak positions (degrees 2 $\theta \pm 0.1$) at room temperature, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (cuK α) with a spinning capillary with 2 θ calibrated with a NIST other suitable standard.

42

Form N-2
10.3
12.4
12.8
13.3
13.6
15.5
20.3
21.2
22.4
22.7
23.7

3. *Differential Scanning Calorimetry*

Differential scanning calorimetry (DSC) experiments were performed in a TA Instruments™ model Q2000, Q1000 or 2920. The sample (about 2-6mg) was weighed in an aluminum pan and recorded accurately to a hundredth of a milligram, and transferred to the DSC. The instrument was purged with nitrogen gas at 50 mL/min. Data were collected between room temperature and 300 °C at 10 °C/min heating rate. The plot was made with the endothermic peaks pointing down.

The results are shown in FIG. 2.

4. *Solid-State NMR (SSNMR)*

All solid-state C-13 NMR measurements were made with a Bruker DSX-400, 400 MHz NMR spectrometer. High resolution spectra were obtained using high-power proton decoupling and the TPPM pulse sequence and ramp amplitude cross-polarization (RAMP-CP) with magic-angle spinning (MAS) at approximately 12 kHz (A.E. Bennett et al. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 6951). (G. Metz, X. Wu, and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, **1994**, *110*, 219-227). Approximately 70 mg of sample, packed into a canister-design zirconia rotor was used for each experiment. Chemical shifts (δ) were referenced to external adamantane with the high frequency resonance

being set to 38.56 ppm (W.L. Earl and D.L. VanderHart, *J. Magn. Reson.*, **1982**, 48, 35-54).

The SSNMR spectrum is shown in FIG. 3.

Table 5 lists the characteristic SSNMR peaks that describe Form N-2 of

5 Compound (I).

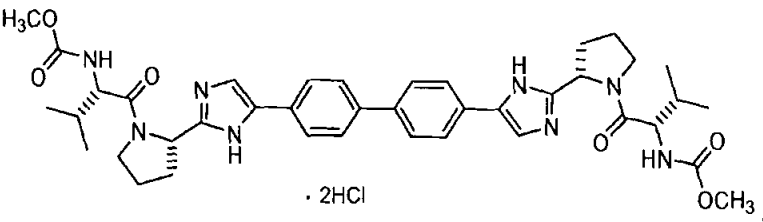
Table 5: SSNMR peak positions of Form N-2 of Compound (I). Peak positions δ (in ppm) relative to TMS scale.

Form N-2
14.8
15.3
19.6
20.4
25.1
25.6
28.4
29.3
29.3
30.1
32.3
46.8
51.6
54.3
55.2
57.5
57.8
58.2
111.7
113.1
125.4
127.4
128.5
132.6

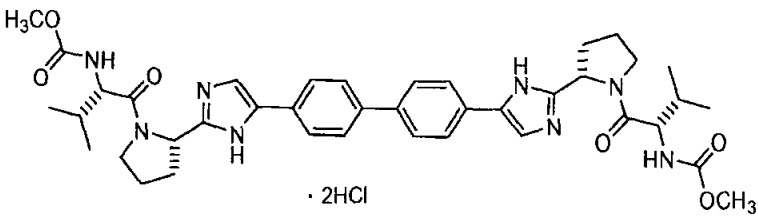
CLAIMS

What is claimed is:

5 1. Form N-2 of



2. Form N-2 of



10 characterized by the following unit cell parameters:

Cell dimensions: $a = 7.5680 \text{ \AA}$

$b = 9.5848 \text{ \AA}$

$c = 16.2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74.132 \text{ degrees}$

15 $\beta = 84.132 \text{ degrees}$

$\gamma = 70.646 \text{ degrees}$

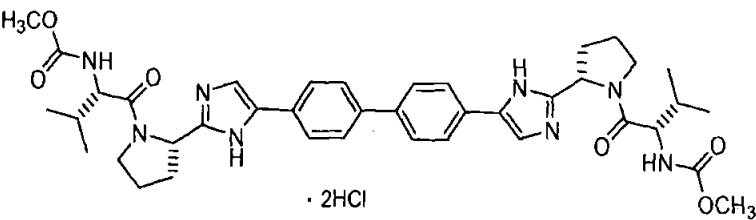
Space group P1

Molecules/unit cell 1

wherein measurement of said crystalline form is at a temperature between about

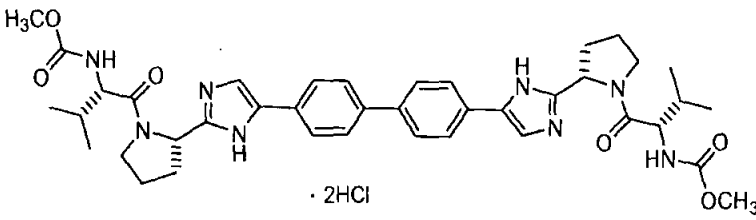
20 20°C to about 25°C .

3. Form N-2 of



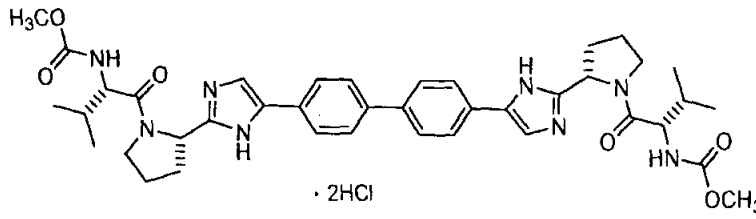
characterized by fractional atomic coordinates within the unit cell as listed in Table 3.

4. Form N-2 of



with characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about 20°C and about 25°C .

5. Form N-2 of



characterized by one or more of the following:

a) a unit cell with parameters substantially equal to the following:

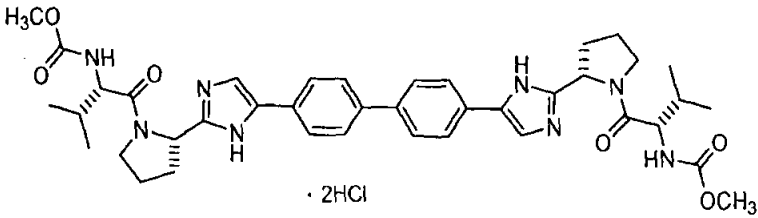
- Cell dimensions: $a = 7.5680 \text{ \AA}$
- $b = 9.5848 \text{ \AA}$
- $c = 16.2864 \text{ \AA}$
- $\alpha = 74.132 \text{ degrees}$
- $\beta = 84.132 \text{ degrees}$
- $\gamma = 70.646 \text{ degrees}$

Space group P1
Molecules/unit cell 1

wherein measurement of said crystalline form is at a temperature between about 20 °C to about 25 °C;

- 5 b) characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about 20°C and about 25 °C; and/or
- c) a melt with decomposition endotherm with onset typically in the range of
- 10 225-245 °C.

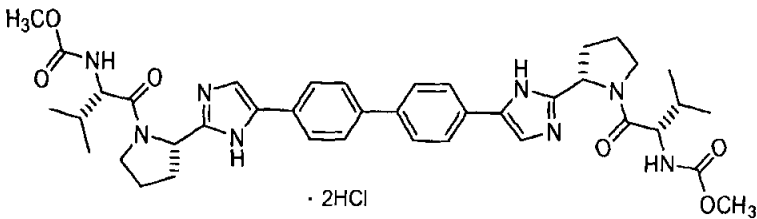
6. Substantially pure Form N-2 of



- 15 7. The form of Claim 6 wherein said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent.
8. The form of Claim 6 wherein said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.

20

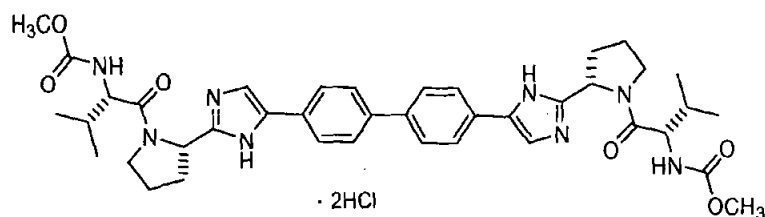
9. Substantially pure Form N-2 of



with characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , $20.3 \pm$

0.1, 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about 20°C and about 25 °C.

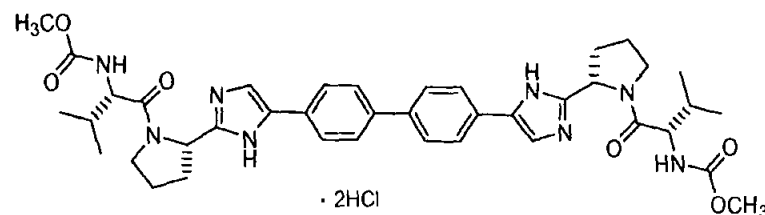
10. A pharmaceutical composition comprising Form N-2 of



5

and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

11. A pharmaceutical composition comprising substantially pure Form N-2 of

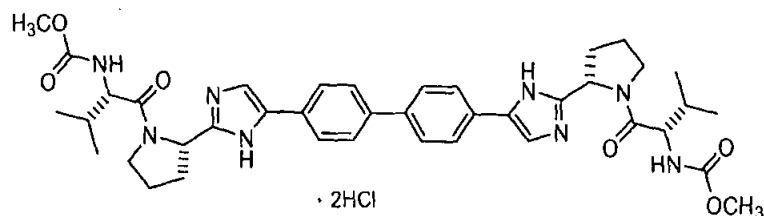


10 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

12. The pharmaceutical composition of Claim 11 wherein said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent.

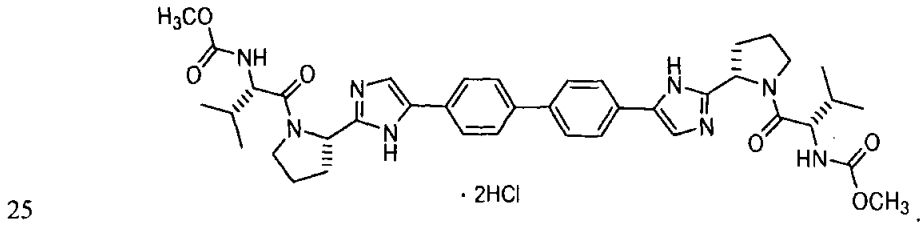
- 15 13. The pharmaceutical composition of Claim 11 wherein said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.

14. A pharmaceutical composition comprising Form N-2 of



20 in combination with one or two additional compounds having anti-HCV activity.

15. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein said Form N-2 has a purity of at least 90 weight percent.
16. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein said Form N-2 has a
5 purity of at least 95 weight percent.
17. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.
- 10 18. The composition of Claim 14 wherein at least one of the additional compounds having anti-HCV activity is an interferon or ribavirin.
19. The composition of Claim 18 wherein the interferon is selected from
interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha
15 2A, and lymphoblastoid interferon tau.
20. The composition of Claim 14 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA,
20 anti-sense RNA, Imiqimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.
21. A method of treating HCV infection in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically-effective amount of Form N-2 of



22. The method of Claim 21 wherein said Form N-2 has a purity of at least 90 weight percent.

80

23. The method of Claim 21 wherein said Form N-2 has a purity of at least 95 weight percent.
24. The method of Claim 21 wherein said Form N-2 has a purity of at least 99 weight percent.
25. The method of Claim 21 wherein the mammal is a human.

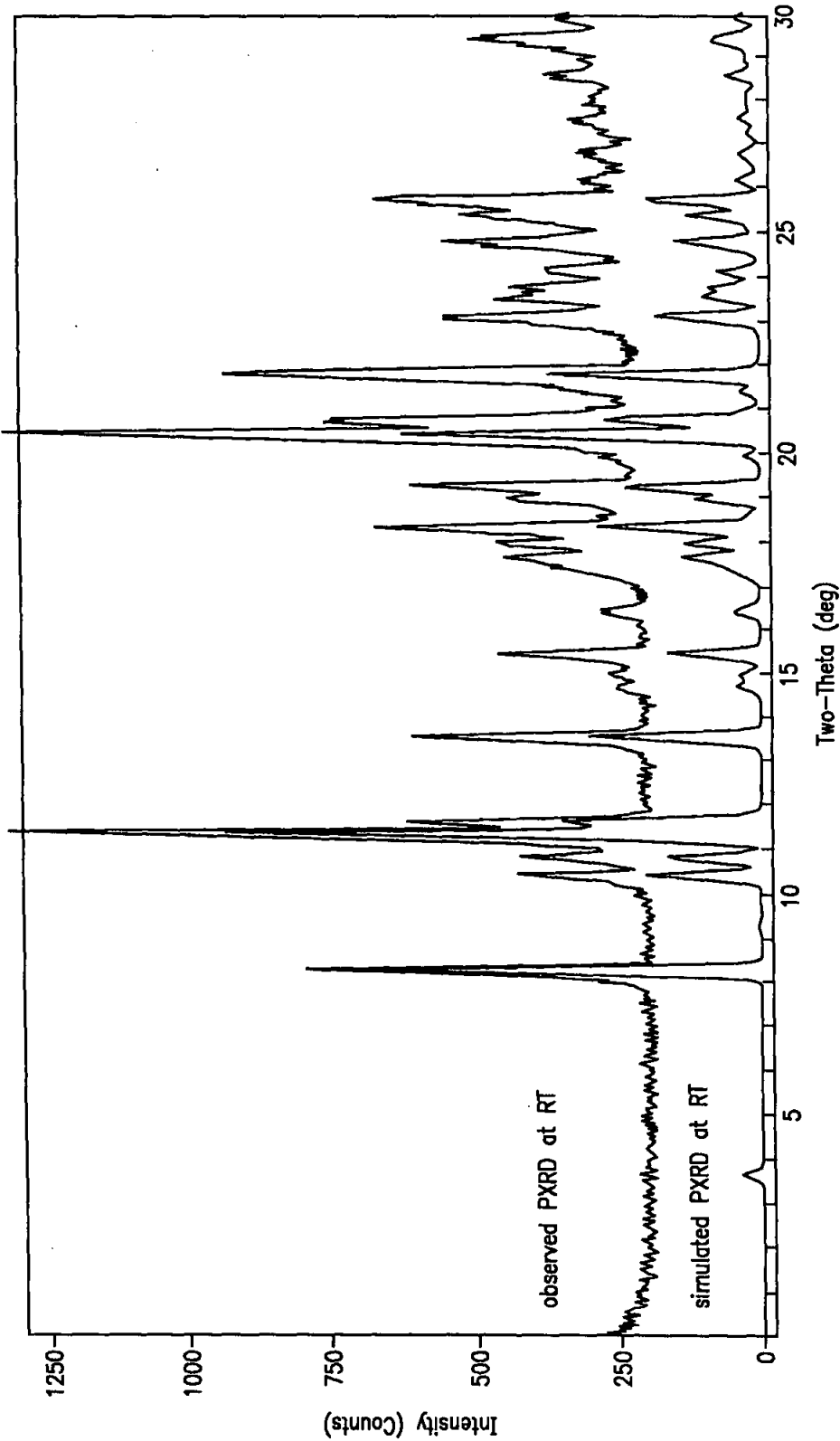


FIG. 1

81

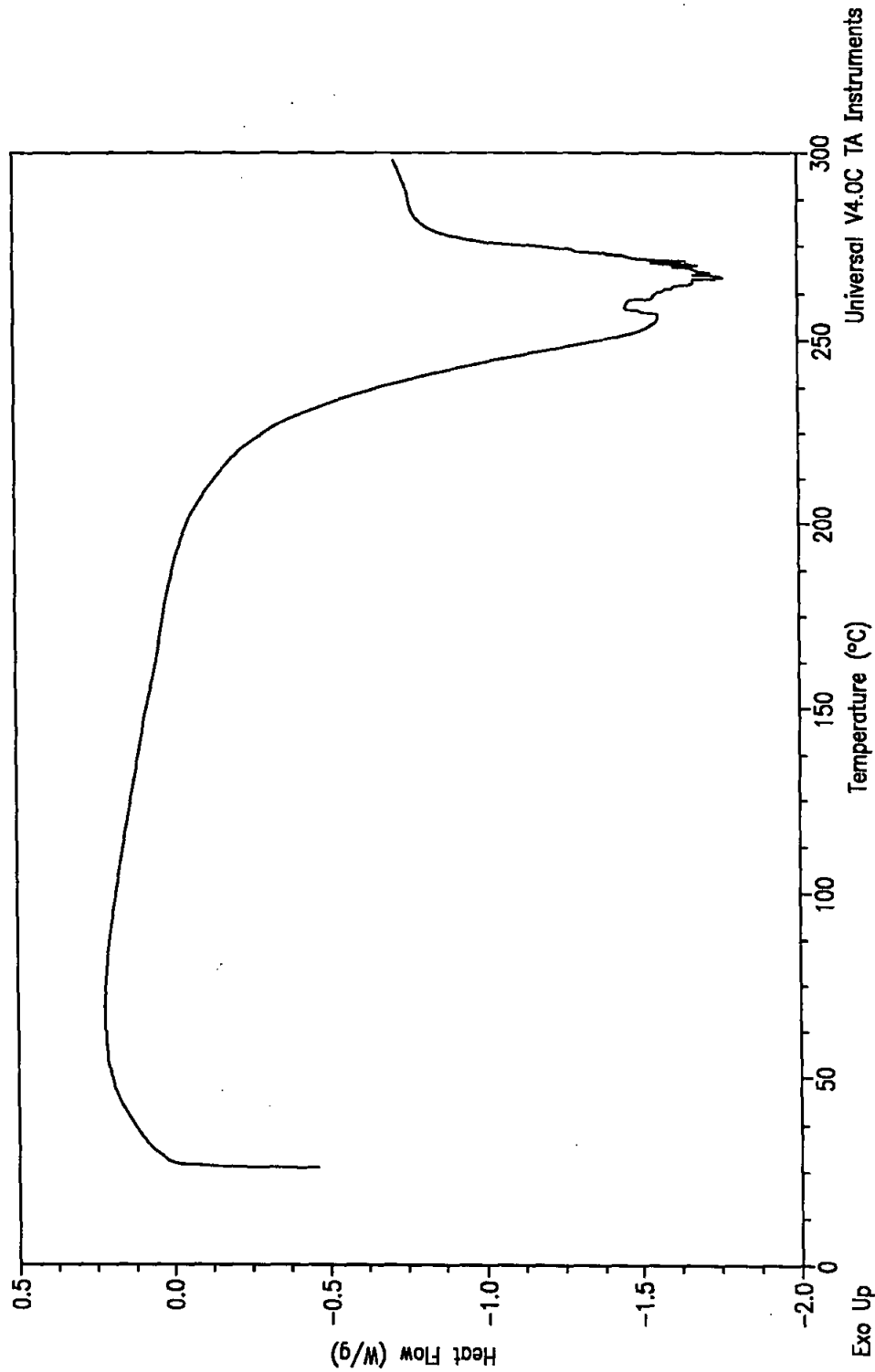


FIG. 2

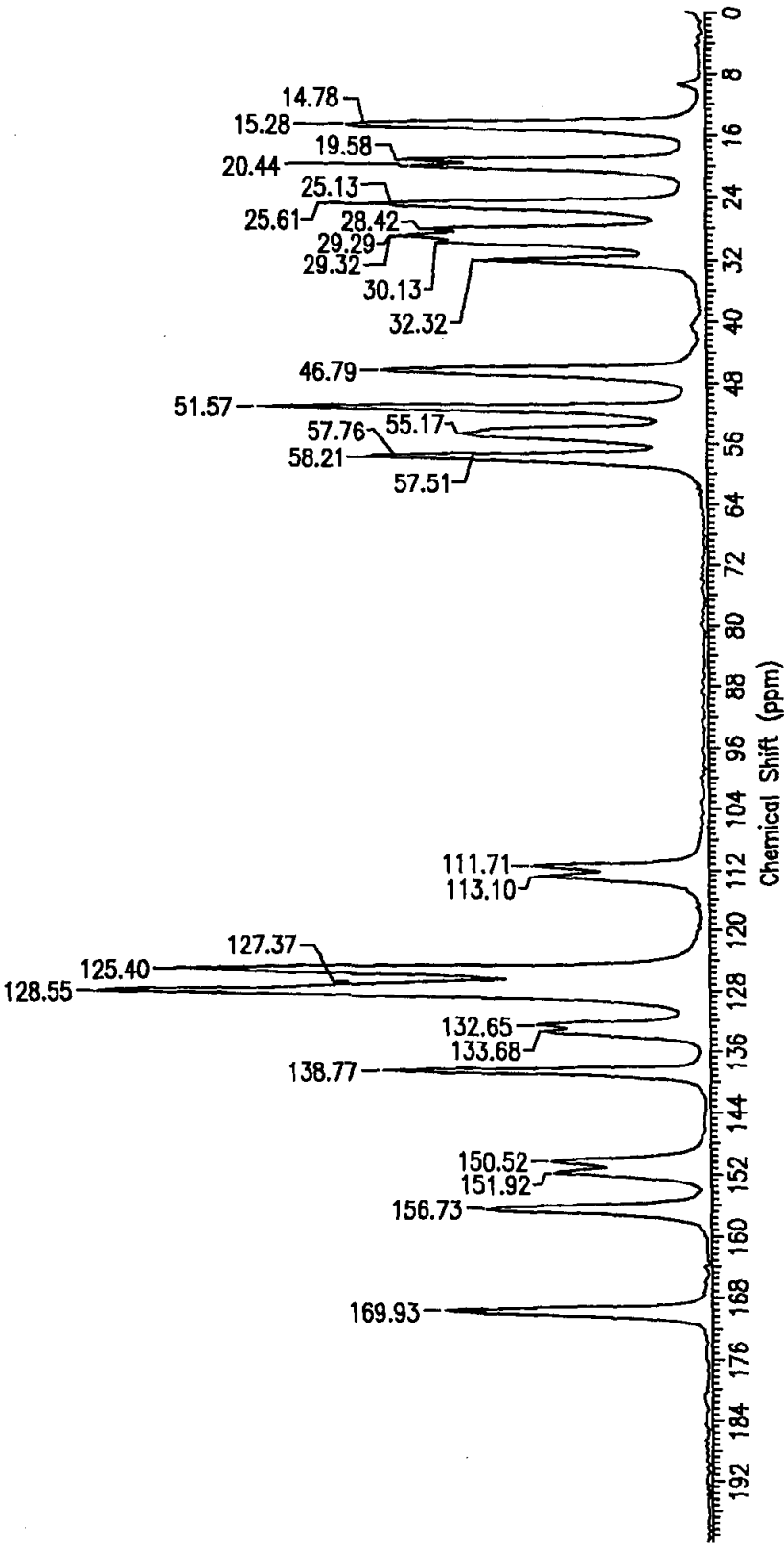


FIG. 3

FORMA CRISTALINA DE LA SAL DICLORHIDRATO DE ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METOXYCARBONYL)AMINO)-3-METILBUTANOIL)-2-PIRROLIDINIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL)-4-BIFENILIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)-1-PIRROLIDINIL)CARBONYL)-2-METILPROPIl)CARBAMATO DE METILO

5

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente aplicación reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 60/954,592 presentada el 8 de agosto de 2007.

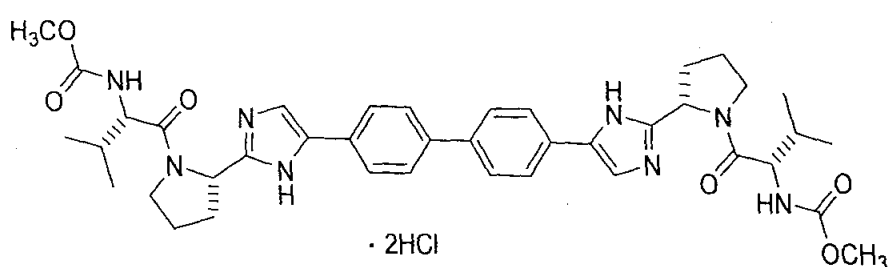
10 La presente revelación se refiere, en general, a una forma cristalina de sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonyl)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonyl)-2-metilpropil)carbamato de metilo. La presente revelación se refiere también, en general, a una
15 composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, así como a procedimientos de uso de una forma cristalina en el tratamiento del virus de la hepatitis C (HCV) y a procedimientos para obtener dicha forma cristalina.

El virus de la hepatitis C (HCV) es un patógeno humano importante que se estima que infecta a 170 millones de personas en el mundo,
20 aproximadamente cinco veces el número infectado por el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por HCV desarrollan una enfermedad hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Actualmente, la terapia de HCV más eficaz emplea una combinación de
25 interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40% de

los pacientes. Estudios clínicos recientes demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia. Sin embargo, incluso con regímenes terapéuticos experimentales que implican combinaciones de interferón alfa pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de los pacientes no tiene una reducción sostenida de la carga vírica. Por tanto, hay una necesidad clara e insatisfecha de desarrollar productos terapéuticos eficaces para el tratamiento de infección por HCV.

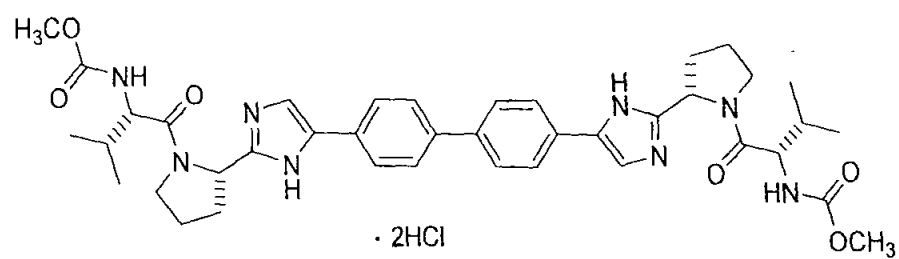
El compuesto ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)-amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo es útil para el tratamiento de la infección por HCV. Debido a la dificultad de cristalizar este compuesto, la formación de producto puro no ha sido reproducible. Se ha encontrado que la sal diclorhidrato, representada por la fórmula (I) y designada en la presente memoria como compuesto (I), puede cristalizarse repetidamente en un polimorfo particular, designado en la presente memoria como forma N-2, que ofrece una alta solubilidad acuosa y una excelente capacidad de purificación.



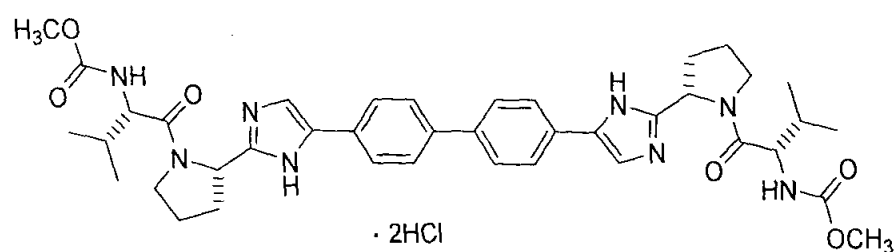
Compuesto (I)

En su primer aspecto, la presente revelación proporciona la forma N-2 de

3



En un segundo aspecto, la presente revelación proporciona la forma N-2 de



5 caracterizada por los siguientes parámetros de celda unitaria:

Dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

$b = 9,5848 \text{ \AA}$

$c = 16,2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74,132 \text{ grados}$

10 $\beta = 84,132 \text{ grados}$

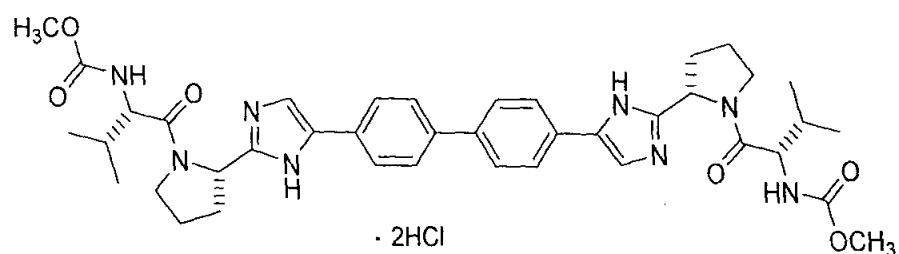
$\gamma = 70,646 \text{ grados}$

grupo espacial P1

moléculas/celda unitaria 1

15 en los que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C .

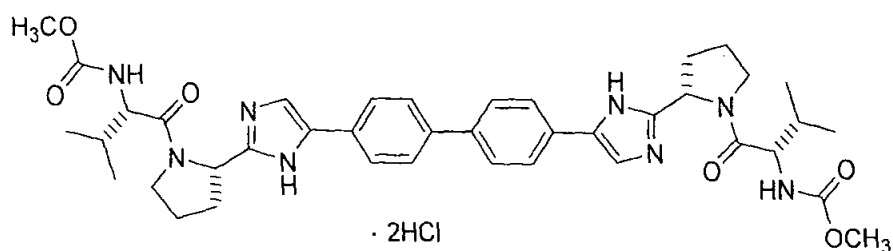
En un tercer aspecto, la presente revelación proporciona la forma N-2 de



caracterizada por coordenadas atómicas fraccionarias en la celda unitaria como se enumeran en la Tabla 3.

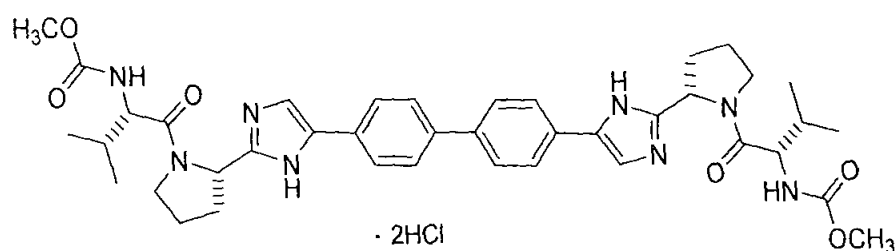
En un cuarto aspecto, la presente revelación proporciona la forma N-2

5 de



con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, basado en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con capilaridad por centrifugado con 2 θ calibrado con un patrón del NIST u otro adecuado.

En un quinto aspecto, la presente revelación proporciona la forma N-2
15 de



caracterizada por uno o más de los siguientes:

a) una celda unitaria con parámetros sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

5 $b = 9,5848 \text{ \AA}$

$c = 16,2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74,132 \text{ grados}$

$\beta = 84,132 \text{ grados}$

$\gamma = 70,646 \text{ grados}$

10 grupo espacial P1

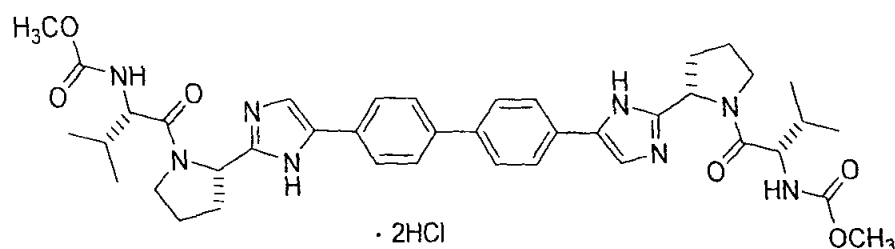
moléculas/celda unitaria 1

en la que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C ;

b) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a
 15 valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$,
 $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una
 temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C , basado
 en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con
 capilaridad por centrifugado con 2θ calibrado con un patrón del NIST u otro
 20 adecuado; y/o

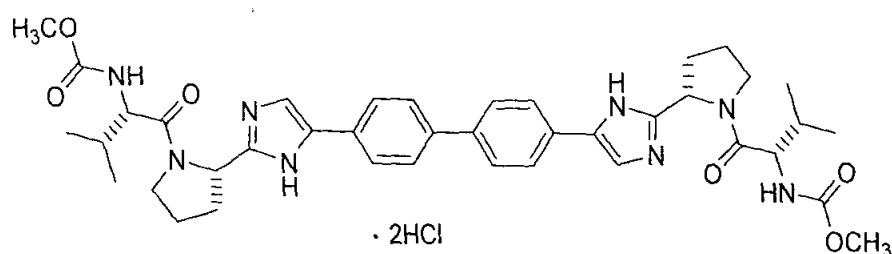
c) una mezcla fundida con endotermia de descomposición con inicio típicamente en el intervalo de $225\text{-}245^\circ\text{C}$.

En un sexto aspecto, la presente revelación proporciona forma N-2 sustancialmente pura de



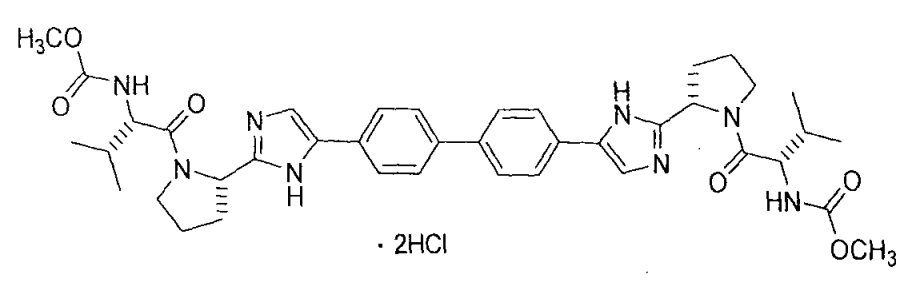
En una primera realización del sexto aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso. En una segunda realización del sexto aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

En un séptimo aspecto, la presente revelación proporciona forma N-2 sustancialmente pura de



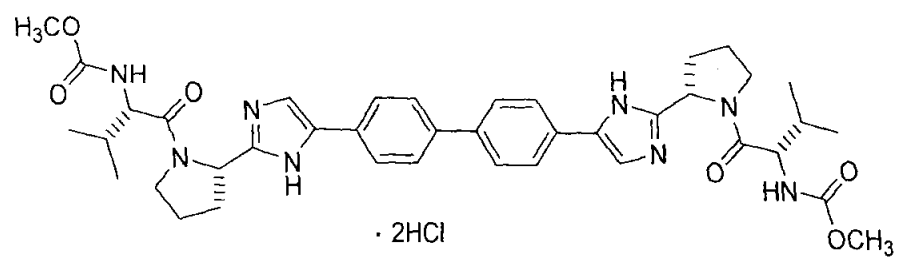
con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C , basado en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro ($\text{CuK}\alpha$) con capilaridad de centrifugado con 2θ calibrado con un patrón del NIST u otro adecuado.

En un octavo aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma N-2 de



y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un noveno aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica que comprende forma N-2 sustancialmente pura de

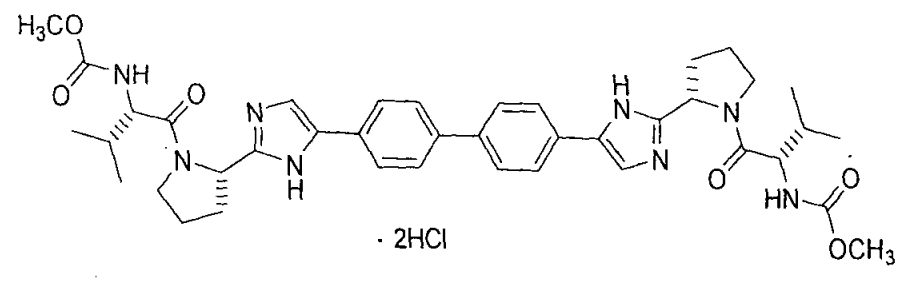


5

y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una primera realización del noveno aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso. En una segunda realización del noveno aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

10

En un décimo aspecto, la presente revelación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma N-2 de



en combinación con uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV. En una primera realización del décimo aspecto, dicha forma N-2

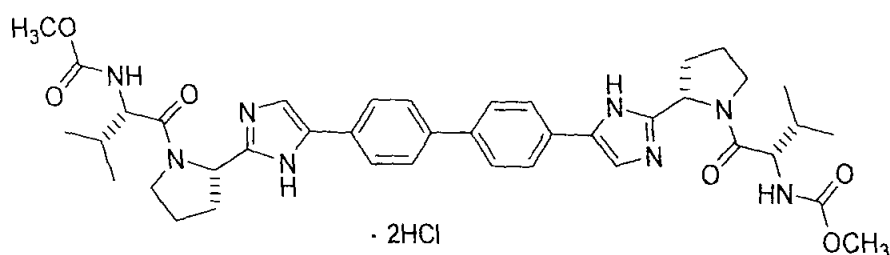
15

tiene una pureza de al menos un 90% en peso. En una segunda realización del

décimo aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso. En una tercera realización del décimo aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

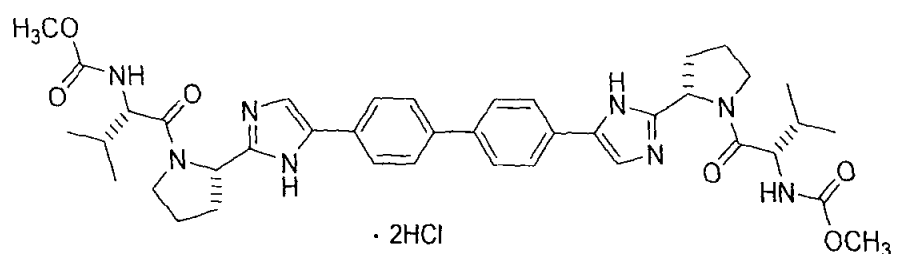
En una cuarta realización del décimo aspecto, al menos uno de los
5 compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV es un interferón o ribavirina. En una quinta realización del décimo aspecto, el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.

En una sexta realización del décimo aspecto, la presente revelación
10 proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma N-2 de



en combinación con uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV, en la que al menos uno de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el
15 desarrollo de una respuesta de linfocito T auxiliar de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de 5'-monofosfato de inosina deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

En un undécimo aspecto, la presente revelación proporciona un procedimiento de tratamiento de infección por HCV en un mamífero que
20 comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de forma N-2 de



En una primera realización del undécimo aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 90% en peso. En una segunda realización del undécimo aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso. En una tercera realización del undécimo aspecto, dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso. En una cuarta realización del undécimo aspecto, el mamífero es un ser humano.

Otras realizaciones de la presente revelación pueden comprender combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos dados a conocer en la presente memoria.

Resultarán evidentes aún otras realizaciones y aspectos de la revelación según la descripción proporcionada a continuación.

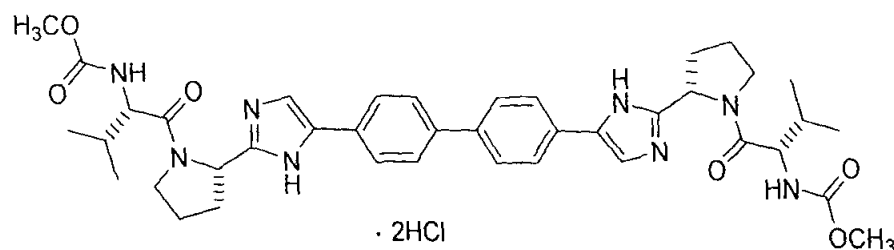
Los compuestos de la presente revelación existen también en forma de tautómeros; por lo tanto, la presente revelación comprende también todas las formas tautoméricas.

La FIG. 1 ilustra patrones de difracción de rayos X en polvo experimentales y simulados ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,54178$ Å a T = temperatura ambiente) de la forma cristalina N-2 del compuesto (I).

La FIG. 2 ilustra el patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma cristalina N-2 del compuesto (I).

La FIG. 3 ilustra el espectro de RMN en estado sólido de la forma cristalina N-2 del compuesto (I).

La revelación se refiere a una forma cristalina del compuesto (I).



(I).

Definiciones

5 Como se usa en la presente memoria, "polimorfo" designa formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal.

10 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, designa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico formal, son adecuados para contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable.

15 El término "sustancialmente puro", como se usa en la presente memoria, designa la forma N-2 del compuesto (I) que es más de aproximadamente un 90% pura. Esto significa que el polimorfo del compuesto (I) no contiene más de aproximadamente un 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 10% de cualquier otra forma del
20 compuesto (I).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se pretende que incluya una cantidad de las formas

cristalinas del compuesto (I) que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para tratar la hepatitis C. Las formas cristalinas del compuesto (I) y las composiciones farmacéuticas del mismo pueden ser útiles en el tratamiento de la hepatitis C. Si se usa el compuesto (I) en combinación con
5 otra medicación, la combinación de compuestos descrita en la presente memoria puede dar como resultado una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. **1984**, 22, 27-55, aparece cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto de los compuestos cuando se
10 administran solos como agentes individuales.

El término "tratar" designa: (i) evitar que ocurra una enfermedad, trastorno o afección en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección pero no se ha diagnosticado todavía que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, concretamente, detener su
15 desarrollo; y/o (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, concretamente, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

En una realización, la revelación proporciona una forma cristalina del compuesto (I). Esta forma cristalina del compuesto (I) puede emplearse en composiciones farmacéuticas que pueden incluir opcionalmente uno o más
20 componentes distintos seleccionados, por ejemplo, del grupo constituido por excipientes, portadores y uno de otros ingredientes farmacéuticamente activos o entidades químicas de diferente estructura molecular.

En una realización, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase indicada por menos de un 10%, en otra realización, la forma cristalina tiene una
25 homogeneidad de fase indicada por menos de un 5%, y en otra realización, la

forma cristalina tiene una homogeneidad de fase indicada por menos de un 2% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado. En otra realización, la forma cristalina tiene homogeneidad de fase con menos de un 1% del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

En una realización, se proporciona una composición constituida esencialmente por la forma cristalina N-2 del compuesto (I). La composición de esta realización puede comprender al menos un 90% en peso de la forma cristalina N-2 del compuesto (I), basada en el peso del compuesto (I) en la composición. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación.

La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento puede determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas o espectroscopía infrarroja.

Preparación general de materiales cristalinos:

Las formas cristalinas pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una mezcla fundida, transformación en estado sólido desde otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y pulverización por chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, reducir la

temperatura de la mezcla disolvente, siembra de cristales en una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Pueden emplearse técnicas de alto rendimiento para preparar
5 formas cristalinas incluyendo polimorfos. Los cristales de medicamentos, incluyendo polimorfos, procedimientos de preparación y caracterización de cristales de medicamentos se discuten en "Solid-State Chemistry of Drugs", S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer y J.G. Stowell, 2ª edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

10 Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes es típicamente dependiente de uno o más factores tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede disolverse en un primer disolvente para
15 proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

En un procedimiento para preparar cristales, se suspende y/o agita un
20 compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión espesa, que puede calentarse para promover la disolución. El término "suspensión espesa", como se usa en la presente memoria, significa una solución saturada del compuesto que puede contener también una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del
25 compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

Pueden añadirse cristales simientes a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. La siembra puede emplearse para controlar el crecimiento de un polimorfo particular o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. En consecuencia, el cálculo de la cantidad de simiente necesaria depende del tamaño de la simiente disponible y del tamaño deseado de una partícula de producto media como se describe, por ejemplo, en "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, **1971**, 26, 369-377. En general, son necesarias simientes de pequeño tamaño para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Las simientes de pequeño tamaño pueden generarse tamizando, moliendo o micronizando cristales grandes, o mediante microcristalización de soluciones. Debe tenerse cuidado de que el molido o micronización de cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la forma cristalina deseada (concretamente, cambio a amorfa u otro polimorfo).

Puede filtrarse a vacío una mezcla de cristalización enfriada, y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado tal como disolvente de recristalización fría, y secarse con purga de nitrógeno proporcionando la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear en estado sólido, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad de más de aproximadamente un 70% en peso de rendimiento aislado preferiblemente más

de un 90% en peso de rendimiento aislado, basado en el peso del compuesto empleado originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede comolarse o pasarse a través de un tamiz de malla para desagregar el producto, en caso necesario.

- 5 Las formas cristalinas pueden prepararse directamente a partir del medio de reacción del proceso final para preparar compuesto (I). Esto puede conseguirse, por ejemplo, empleando en la etapa final del proceso un disolvente o una mezcla de disolventes a partir del cual pueda cristalizarse el compuesto (I). Como alternativa, pueden obtenerse formas cristalinas mediante
- 10 técnicas de destilación o de adición de disolvente. Los disolventes adecuados con este fin incluyen, por ejemplo, los disolventes no polares y disolventes polares anteriormente mencionados, incluyendo disolventes polares próticos tales como alcoholes y disolventes polares apróticos tales como cetonas.

- La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede
- 15 determinarse mediante técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en un patrón de PXRD medido experimentalmente cuando se compara con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. Puede calcularse el
- 20 PXRD simulado a partir de los datos de rayos X en monocristal. Véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Caracterización:

- 25 La forma N-2 del compuesto (I) puede caracterizarse usando diversas

técnicas cuya operación es bien conocida por los expertos en la técnica. Los ejemplos de procedimientos de caracterización incluyen, pero sin limitación, difracción de rayos X en monocristal, difracción de rayos X en polvo (PXRD), patrones de rayos X en polvo simulados (Yin, S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.;
5 Galella, M. y Gougoutas, J. Z., American Pharmaceutical Review, **2003**, 6, 2, 80), calorimetría de barrido diferencial (DSC), RMN-¹³C en estado sólido (Earl, W.L. y Van der Hart, D. L., J. Magn. Reson., **1982**, 48, 35-54), espectroscopía Raman, espectroscopía infrarroja, isothermas de absorción de humedad, análisis gravimétrico térmico (TGA) y técnicas de placa caliente.

10 Las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X en monocristal, que está basada en las medidas de celda unitaria de un monocristal de forma N-2. Se proporciona una descripción detallada de las celdas unitarias en Stout y Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", Macmillan Co., Nueva York (1968), capítulo 3, que se incorpora a la
15 presente memoria por referencia. Como alternativa, la disposición única de átomos en relación espacial en la retícula cristalina puede caracterizarse según las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Es otro medio de caracterización de la estructura cristalina mediante el perfil de difracción de rayos X en polvo, en el que se compara el perfil de difracción con un perfil
20 simulado que representa material en polvo puro, ambos procesados a la misma temperatura analítica, y medidas de la forma en cuestión caracterizadas por una serie de valores de 2θ.

Un experto en la técnica apreciará que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X con una medida de error que depende de las condiciones
25 de medida empleadas. En particular, es generalmente conocido que las

intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida empleadas. Debería entenderse adicionalmente que las intensidades relativas pueden variar también dependiendo de las condiciones experimentales y, en consecuencia, el orden exacto de intensidad no debería tenerse en cuenta. Adicionalmente, es típicamente un error de medida del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional de aproximadamente un 5% o menor, y dicho grado de error de medida debería tenerse en cuenta como parte de los ángulos de difracción anteriormente mencionados. En consecuencia, ha de entenderse que las formas cristalinas de la presente revelación no están limitadas a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo completamente idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo descritos en las figuras adjuntas dadas a conocer en la presente memoria. Cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de rayos X, termograma de DSC o espectro de SSNMR sustancialmente idéntico a los dados a conocer en las figuras adjuntas cae dentro del alcance de la presente revelación. La capacidad de estimar las identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del alcance de un experto en la técnica.

20 *Utilidad:*

La forma N-2 del compuesto (I), sola o en combinación con otros compuestos, puede usarse para tratar infección por HCV.

La presente revelación proporciona también composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma N-2 del compuesto (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El ingrediente activo, concretamente la forma N-2 del compuesto (I), comprende típicamente en dichas composiciones de 0,1% en peso a 99,9% en peso de la composición, y a menudo comprende de aproximadamente 5 a 95% en peso. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con modificadores farmacéuticamente aceptables (tales como carbonato de calcio y óxido de magnesio) para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. Las formulaciones del polimorfo de la presente revelación pueden contener también aditivos para la potenciación de la absorción y biodisponibilidad.

Las composiciones farmacéuticas de esta revelación pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante un depósito implantado. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal e intralesional o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los detalles referentes a la preparación de dichos compuestos son conocidos por los expertos en la técnica.

Cuando se administran por vía oral, las composiciones farmacéuticas de esta revelación pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral,

los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Pueden añadirse también agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los portadores/diluyentes útiles incluyen lactosa, polietilenglicol de alto y bajo peso molecular y almidón de maíz secado. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, se combina el ingrediente activo con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Pueden encontrarse otros portadores adecuados para las composiciones observadas anteriormente en textos farmacéuticos estándar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995. Son conocidos por los expertos en la técnica detalles adicionales referentes al diseño y preparación de formas de suministro adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la revelación.

Son típicos niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, más específicamente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la revelación en una monoterapia para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad mediada por HCV. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta revelación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces al día o, como alternativa, en forma de una infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo

de administración particular.

Como apreciará el experto en la técnica, pueden ser necesarios dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular
5 dependerán de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el momento de administración, la duración del tratamiento, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos, la gravedad y curso de la infección, la predisposición del paciente hacia la infección y el criterio del
10 médico que trata. En una realización, son formulaciones de dosificación unitaria aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se cita anteriormente en la presente memoria, o una fracción de la misma, de un ingrediente activo. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima del péptido. Después de ello, se
15 aumenta la dosificación mediante pequeños aumentos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. En general, el compuesto se administra lo más deseablemente a un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados antivíricos eficaces sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales.

20 Cuando las composiciones de esta revelación comprenden una combinación del polimorfo de la revelación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional están habitualmente presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 y 100%, y más preferiblemente, entre aproximadamente 10 y 80% de la
25 dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. La

administración de uno o más agentes adicionales puede ocurrir antes, después o simultáneamente al polimorfo de la presente revelación.

Cuando el polimorfo se formula junto con un portador farmacéuticamente aceptable, la composición resultante puede administrarse *in vivo* a mamíferos
5 tales como el hombre para inhibir NS5A o para tratar o prevenir infección por el virus HCV. Dicho tratamiento puede conseguirse también usando el polimorfo de esta revelación en combinación con agentes que incluyen, pero sin limitación: agentes inmunomoduladores tales como interferones; otros agentes
10 antivíricos tales como ribavirina, amantadina; otros inhibidores de NS5A; inhibidores de otras dianas en el ciclo vital del HCV tales como helicasa, proteasa, polimerasa, metaloproteasa o sitio de entrada a ribosoma interno; o combinaciones de las mismas. Los agentes adicionales pueden combinarse con el polimorfo de esta revelación para crear una forma de dosificación única. Como alternativa, estos agentes adicionales pueden administrarse
15 separadamente a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple.

La tabla 1 siguiente enumera algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden administrarse con los compuestos de esta revelación. Los compuestos de la revelación pueden administrarse con otros compuestos
20 con actividad anti-HCV en terapia de combinación, unida o separadamente, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
------------------	-------------------	---------------------------	-----------------

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
NIM811		Inhibidor de ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Inmunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilón (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulina (T67)	Anticanceroso	Inhibidor de β -tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antivírico	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., Nueva York, NY
Summetrel	Antivírico	Antivirico	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antivírico	Inhibidor de HCV	Achillion / Gilead

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
Compuestos de pirazolopirimidina y sales del documento WO-2005047288 26 de mayo de 2005	Antivírico	Inhibidores de HCV	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antivírico	Inhibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antivírico	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antivírico	Inhibidor de serinproteasa NS3	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly y Co. Inc., Indianápolis, IN
HCV-796	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Wyeth / Viropharma

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía fuente</i>
NM-283	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Gilead
PSI 6130	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Roche
R1626	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Roche
2'C Metiladenosina	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antivírico	Inhibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japón
Levovirina	Antivírico	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antivírico	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía fuente</i>
Viramidina	Antivírico	Profármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	Antivírico	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antivírico	Inhibidor de serinproteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemania
SCH 503034	Antivírico	Inhibidor de serinproteasa	Schering Plough
Zadazim	Inmuno-modulador	Inmuno-modulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Inmuno-modulador	Inmuno-modulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	Inmuno-supresor de IgG de HCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
Civacir	Inmunosupresor	Inmuno-supresor de IgG de HCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- α	Interferón	IFN- α 2b de albúmina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferón	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferón	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β y EMZ701	Interferón	IFN- β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferon	IFN- β 1a	Serono, Ginebra, Suiza
Roferon A	Interferon	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
Intron A	Interferón	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
Intron A y Zadaxin	Interferón	IFN- α 2b/ α 1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferón	IFN- α 2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferón	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	Interferón	Interferón- β -1a	Serono
Multiferon	Interferón	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferón	IFN- α n1 linfoblastoide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferón	IFN- α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferón	IFN- α 2a pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza

Nombre comercial	Clase fisiológica	Tipo de inhibidor o diana	Compañía fuente
Pegasys y Ceplene	Interferón	IFN- α 2a pegilado/ inmuno-modulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys y ribavirina	Interferón	IFN- α 2a PEGilado/ ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basilea, Suiza
PEG-Intron	Interferón	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / ribavirina	Interferon	IFN- α 2b PEGilado/ ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección hepática	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Protección hepática	Inhibidor de caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antivirico	Inhibidor de serinproteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

<i>Nombre comercial</i>	<i>Clase fisiológica</i>	<i>Tipo de inhibidor o diana</i>	<i>Compañía fuente</i>
GL-59728	Antivírico	Inhibidor de replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antivírico	Agonista de TLR-7	Anadys

Otro aspecto de esta revelación proporciona procedimientos de inhibición de la actividad NS5A de HCV en pacientes mediante la administración del polimorfo de la presente revelación.

En una realización, estos procedimientos son útiles en la reducción de la actividad NS5A de HCV en el paciente. Si la composición farmacéutica comprende sólo el polimorfo de esta revelación como componente activo, dichos procedimientos pueden comprender adicionalmente la etapa de administrar a dicho paciente un agente seleccionado de un agente inmunomodulador, un agente antivírico, un inhibidor de NS5A de HCV o un inhibidor de otras dianas del ciclo vital del HCV tales como, por ejemplo, helicasa, polimerasa, proteasa o metaloproteasa. Dicho agente adicional puede administrarse al paciente antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de esta revelación.

En otra realización, estos procedimientos son útiles para inhibir la replicación vírica en un paciente. Dichos procedimientos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedad por HCV.

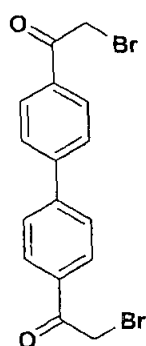
El polimorfo de la revelación puede usarse también como reactivo de laboratorio. El polimorfo puede ser crucial para proporcionar herramientas de

investigación para diseñar ensayos de replicación vírica, validación de sistemas de ensayo animales y estudios de biología estructural para potenciar adicionalmente el conocimiento de los mecanismos de enfermedades por HCV.

El polimorfo de esta revelación puede usarse también para tratar o
5 prevenir la contaminación vírica de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección vírica de personal de laboratorio o médico que entra en contacto con dichos materiales, por ejemplo, sangre, tejido, instrumental y prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio y aparatos y materiales de recogida o transfusión de sangre.

10 Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la revelación.

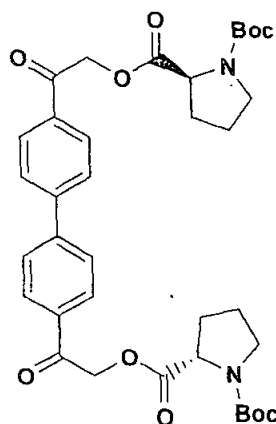
EJEMPLOS



Preparación del compuesto 2

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l equipado con un
15 conducto de nitrógeno, agitador de varilla y termopar con 20 g (83,9 mmol, 1 equiv) de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)diacetona, 200 ml de CH_2Cl_2 y 8,7 ml (27,1 g, 169,3 mmol, 2,02 equiv) de bromo. Se dejó agitar la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 20 horas en condiciones ambientales. Se cargó la suspensión espesa resultante con 200 ml de CH_2Cl_2 y se concentró
20 hasta aproximadamente 150 ml mediante destilación a vacío. Se intercambió

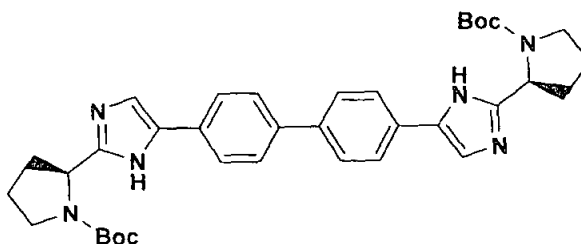
- entonces el disolvente de la suspensión espesa por THF hasta un volumen diana de 200 ml mediante destilación a vacío. Se enfrió la suspensión espesa a 20-25°C durante 1 hora y se dejó agitar a 20-25°C durante 1 hora adicional. Se filtraron los sólidos cristalinos blanquecinos y se lavaron con 150 ml de CH₂Cl₂.
- 5 Se secó el producto a vacío a 60°C, proporcionando 27,4 g (69,2 mmol, 82%) del producto deseado: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,85 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 4H), 4,26 (s, 4H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,0, 145,1, 133,8, 129,9, 127,9, 30,8; IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; Anal calc. para C₁₆H₁₂Br₂O₂: C, 48,52; H, 3,05; Br, 40,34. Encontrado: C, 48,53; H, 3,03; Br, 40,53. EMAR calculado para C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M + H; DCI⁺): 394,9282. Encontrado: 394,9292. P.f.: 224-226°C.
- 10



Preparación del compuesto 3

- Se cargó un matraz con camisa de 500 ml equipado con un conducto de nitrógeno, termopar y agitador de varilla con 20 g (50,5 mmol, 1 equiv) de compuesto 2, 22,8 g (105,9 mol, 2,10 equiv) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina y 200 ml de acetonitrilo. Se enfrió la suspensión espesa a 20°C seguido de la adición de 18,2 ml (13,5 g, 104,4 mmol, 2,07 equiv) de DIPEA. Se calentó la suspensión espesa a 25°C y se dejó agitar durante 3 horas. Se lavó la solución
- 15

transparente orgánica resultante con 3 x 100 ml de NaCl acuoso al 13% en peso. Se intercambió el disolvente de la solución rica en acetonitrilo por tolueno (volumen diana = 215 ml) mediante destilación a vacío hasta que hubo menos de 0,5% en peso de acetonitrilo.



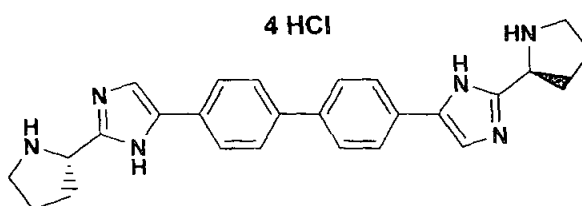
5

Preparación del compuesto 4

Se cargó la solución de tolueno del compuesto 3 con 78 g (1,011 moles, 20 equiv.) de acetato de amonio y se calentó a 95-100°C. Se dejó agitar la mezcla a 95-100°C durante 15 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió la mezcla a 70-80°C y se cargó con 7 ml de ácido acético, 40 ml de n-butanol y 80 ml de ácido acético acuoso al 5% en vol. Se dividió la fase bifásica resultante manteniendo una temperatura > 50°C. Se cargó la fase orgánica enriquecida con 80 ml de ácido acético acuoso al 5% en vol, 30 ml de ácido acético y 20 ml de n-butanol manteniendo una temperatura > 50°C. Se dividió la solución bifásica resultante manteniendo una temperatura > 50°C y se lavó la fase orgánica enriquecida con 80 ml adicionales de ácido acético acuoso al 5% en vol. Se intercambió entonces el disolvente de la fase orgánica enriquecida por tolueno hasta un volumen diana de 215 ml mediante destilación a vacío. Se cargaron 64 ml de metanol manteniendo una temperatura > 60°C. Se calentó la suspensión espesa resultante a 70-75°C y se envejeció durante 1 hora. Se enfrió la suspensión espesa a 20-25°C durante 1 hora y se envejeció a esa temperatura durante 1 hora adicional. Se filtró la suspensión espesa y se

20

lavó la torta con 200 ml de tolueno:metanol 10:3. Se secó el producto a vacío a 70°C, dando como resultado 19,8 g (31,7 mmol, 63%) del producto deseado: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00-11,00 (s, 2H), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,60-7,30 (s, 2H), 4,92-4,72 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,39-2,1 (m, 2H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,60-1,33 (s, 8H), 1,33-1,07 (s, 10H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,1, 153,8, 137,5, 126,6, 125,0, 78,9, 78,5, 55,6, 55,0, 47,0, 46,7, 33,7, 32,2, 28,5, 28,2, 24,2, 23,5; IR (KBr, cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; EMAR calculada para C₃₆H₄₅N₆O₄ (M + H; ESI⁺): 625,3502. Encontrada: 625,3502. P.f.: 190-195°C (descompuesto).



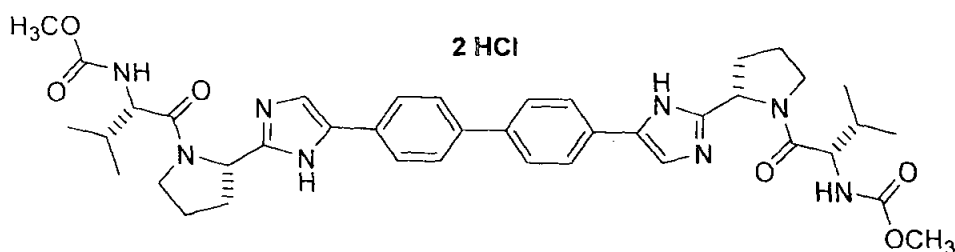
Preparación del compuesto 5

Se cargaron 25,0 g de compuesto 4 (40,01 mmol, 1 equiv) en un reactor de 250 ml equipado con un conducto de nitrógeno y agitador de varilla, seguido de 250 ml de metanol y 32,85 ml (400,1 mmol, 10 equiv) de HCl acuoso 6 M. Se aumentó la temperatura a 50°C y se agitó a 50°C durante 5 horas. Se enfrió la suspensión espesa resultante a 20-25°C y se mantuvo con agitación durante aproximadamente 18 horas. La filtración de la suspensión espesa proporcionó un sólido que se lavó sucesivamente con 100 ml de 90% de metanol/agua (v/v) y 2 x 100 ml de metanol. Se secó la torta húmeda en una estufa a vacío a 50°C durante una noche, dando 18,12 g (31,8 mmol, 79,4%) del producto deseado.

Recristalización del compuesto 5

Se cargaron 17,8 g del compuesto 5 anterior en un reactor de 250 ml equipado con un conducto de nitrógeno y un agitador de varilla, seguido de 72

ml de metanol. Se agitó la suspensión espesa resultante a 50°C durante 4 horas, se enfrió a 20-25°C y se mantuvo con agitación a 20-25°C durante 1 hora. La filtración de la suspensión espesa proporcionó un sólido cristalino que se lavó con 60 ml de metanol. Se secó la torta seca resultante en una estufa a vacío a 50°C durante 4 días, proporcionando 14,7 g (25,7 mmol, 82,6%) del producto purificado: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5-10,25 (a, 2H), 10,1-9,75 (a, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4, 4H), 7,92 (d, *J* = 8,5, 4H), 5,06 (m, 2H), 3,5-3,35 (m, 4H), 2,6-2,3 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO- *d*₆) δ 156,6, 142,5, 139,3, 128,1, 127,5, 126,1, 116,9, 53,2, 45,8, 29,8, 24,3; IR (KBr, cm⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Anal calc. para C₂₆H₃₂N₆Cl₄: C, 54,75; H, 5,65; Cl, 24,86; ajustado para 1,9% de agua: C, 53,71; H, 5,76; N, 14,46; Cl, 24,39. Encontrado: C, 53,74; H, 5,72; N, 14,50; Cl, 24,49; KF = 1,9. P.f.: 240°C (descompuesto).

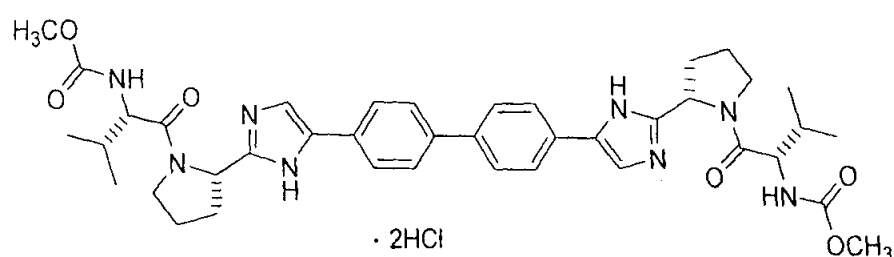


15

Preparación del compuesto (I)

Se cargó secuencialmente un matraz con camisa de 1 l equipado con un conducto de nitrógeno y agitador de varilla con 100 ml de acetonitrilo, 13,69 g (89,4 mmol, 2,5 equiv) de hidrato de hidroxibenzotriazol, 15,07 g (86 mmol, 2,4 equiv) de *N*-(metoxycarbonil)-L-valina, 16,46 g (85,9 mmol, 2,4 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 100 ml adicionales de acetonitrilo. Se agitó la solución resultante a 20°C durante 1 hora y se cargó con 20,4 g (35,8 mmol, 1 equiv) de compuesto purificado 5. Se enfrió la

suspensión espesa aproximadamente a 0°C y se añadieron 18,47 g (142,9 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina durante 30 minutos manteniendo una temperatura inferior a 10°C. Se calentó lentamente la solución a 15°C durante 3 horas y se mantuvo a 15°C durante 12 horas. Se cargó la solución resultante con 120 ml de NaCl acuoso al 13% en peso y se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a 20°C, se añadieron 100 ml de acetato de isopropilo. Se filtró la solución bifásica a través de un filtro de 0,45 µm y se dividió la mezcla. Se lavó la fase orgánica enriquecida con 2 x 240 ml de una solución de NaOH 0,5 N que contenía 13% en peso de NaCl, seguido de 120 ml de NaCl acuoso al 13% en peso. Se intercambió entonces el disolvente de la mezcla por acetato de isopropilo mediante destilación a vacío con un volumen diana de 400 ml. Se enfrió la solución turbia a 20°C y se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. Se intercambió entonces el disolvente de la solución transparente por etanol mediante destilación a vacío con un volumen diana de 140 ml. Se añadieron 66,4 ml (82,3 mmol, 2,3 equiv) de HCl 1,24 M en etanol manteniendo una temperatura de 50°C. Se cargó entonces la mezcla con 33 mg (0,04 mmol, 0,001 equiv) de cristales simientes de compuesto (I) (véase la preparación a continuación) y se agitó la suspensión espesa resultante a 50°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a 20°C durante 1 hora y se envejeció a esa temperatura durante 22 horas adicionales. Se filtró la suspensión espesa y se lavó la torta húmeda con 100 ml de acetona:etanol 2:1. Se secaron los sólidos a vacío en una estufa a vacío a 70°C, dando 22,15 g (27,3 mmol, 76,3%) del producto deseado.



Tratamiento con carbono y recrystalización del compuesto (I)

Se preparó una solución del compuesto (I) disolviendo 3,17 g de compuesto (I) anterior en 22 ml de metanol. Se pasó la solución a través de un

5 filtro Cuno Zeta Carbon® 53SP de 47 mm a ~34,5 kPa a un caudal de ~58 ml/min. Se aclaró el filtro de carbono con 32 ml de metanol. Se concentró la solución hasta 16 ml mediante destilación a vacío. Se añadieron 15,9 ml de acetona y 5 mg de cristales simientes del compuesto (I) (véase el procedimiento a continuación) manteniendo una temperatura de 40-50°C. Se

10 cargó entonces la suspensión espesa resultante con 32 ml de acetona durante 30 minutos. Se mantuvo la suspensión espesa a 50°C durante 2 horas, se enfrió a 20°C durante aproximadamente 1 hora y se mantuvo a 20°C durante aproximadamente 20 horas. Se filtraron los sólidos, se lavaron con 16 ml de acetona:metanol 2:1 y se secaron en estufa a vacío a 60°C, dando 2,14 g

15 (67,5%) de compuesto (I) purificado: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80°C): 8,02 (d, *J*=8,34 Hz, 4H), 7,97 (s, 2H), 7,86 (d, *J*=8,34 Hz, 4H), 6,75 (s, 2H), 5,27 (t, *J*=6,44 Hz, 2H), 4,17 (t, *J*=6,95 Hz, 2H), 3,97-4,11 (m, 2H), 3,74-3,90 (m, 2H), 3,57 (s, 6H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,09-2,31 (m, 6H), 1,91-2,07 (m, 2H), 0,88 (d, *J*=6,57 Hz, 6H), 0,79 (d, *J*=6,32 Hz, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ

20 170,9, 156,9, 149,3, 139,1, 131,7, 127,1, 126,5, 125,9, 115,0, 57,9, 52,8, 51,5, 47,2, 31,1, 28,9, 24,9, 19,6, 17,7; IR (puro, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. calc. para C₄₀H₅₂N₈O₆Cl₂: C, 59,18; H, 6,45; N, 13,80; Cl,

8,73. Encontrado: C, 59,98; H, 6,80; N, 13,68; Cl, 8,77. P.f.: 267°C (descompuesto).

Preparación de cristales simientes del compuesto (I)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 6,0 g (10,5 mmol, 1 equiv) de compuesto 5, 3,87g (22,1 mmol, 2,1 equiv) de *N*-(metoxycarbonil)-L-valina, 4,45g (23,2 mmol, 2,2 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,289 g (2,14 mmol, 0,2 equiv) de 1-hidroxibenzotriazol y 30 ml de acetonitrilo. Se cargó entonces la suspensión espesa resultante con 7,33 ml (42,03 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina y se dejó agitar a 24-30°C durante aproximadamente 18 horas. Se cargó la mezcla con 6 ml de agua y se calentó a 50°C durante aproximadamente 5 horas. Se enfrió la mezcla y se cargó con 32 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica enriquecida con 30 ml de NaHCO₃ acuoso al 10% en peso, 30 ml de agua y 20 ml de NaCl acuoso al 10% en peso. Se secó entonces la fase orgánica rica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo. Se purificó entonces el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-10% de metanol en diclorometano), proporcionando la base libre del compuesto (I).

Se disolvió la base libre del compuesto (I) (0,03g) en 1 ml de isopropanol a 20°C. Se añadió HCl anhidro (70 µl, disuelto en etanol, aproximadamente concentración 1,25 M) y se agitó la mezcla de reacción. Se añadió a la solución metil-*terc*-butiléter (1 ml) y se agitó vigorosamente la suspensión espesa resultante a 40°C a 50°C durante 12 horas. Se enfrió la suspensión espesa cristalina a 20°C y se filtró. Se secó al aire la torta seca a 20°C. Se obtuvo un sólido cristalino blanco (forma N-2 del compuesto (I)).

Se analizó la forma N-2 usando uno o más de los procedimientos de ensayo descritos a continuación.

1 *Medidas de rayos X en monocristal*

Se usó un difractómetro Bruker APEX2 Kappa CCD equipado con un
5 ánodo giratorio generador de radiación Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) para recoger los
datos de difracción a temperatura ambiente. Se llevaron a cabo la indexación y
procesamiento de los datos de intensidad medidos con el paquete de
software/colección de programas APEX2 (APEX2 Data collection and
processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, INC.,
10 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711, EE.UU.). Los parámetros de
celda unitaria finales se determinaron usando el conjunto entero de datos.

Se resolvió la estructura mediante procedimientos directos y se refinó
mediante las técnicas de mínimos cuadrados de la matriz completa, usando el
paquete de software SHELXTL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure
15 Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin,
EE.UU.). La función minimizada en los refinamientos era $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se
define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$, en
la que w es una función de ponderación apropiada basada en los errores de las
intensidades observadas. Se examinaron mapas de diferencia de Fourier en
20 todas las etapas del refinamiento. Se refinaron todos los átomos no de
hidrógeno con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos
de hidrógeno asociados al enlace de hidrógeno se localizaron en los mapas de
diferencia de Fourier finales, mientras que las posiciones de los otros átomos
de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes
25 y ángulos de unión estándar. Se asignaron factores de temperatura isotrópicos

y se incluyeron en los cálculos del factor estructural con parámetros fijos.

Se muestran en la Tabla 2 los datos cristalinos de la forma N-2. Se enumeran en la Tabla 3 las coordenadas atómicas fraccionarias. Debe entenderse por cualquier experto en la técnica que son posibles ligeras variaciones en las coordenadas y se considera que están dentro del alcance de la presente revelación.

Tabla 2. Datos cristalinos de la forma N-2

	Temperatura	temperatura ambiente
	Longitud de onda	1,54178 Å
10	Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P1
	Dimensiones de la celda unitaria	a = 7,5680(2) Å alfa = 74,132(2) ° b = 9,5848(3) Å beta = 84.132(2) ° c = 16,2864(5) Å gamma = 70.646(2)°
	Volumen	1072,06(5) Å³
15	Z, densidad calculada	1, 1,257 mg/m³

Tabla 3. Coordenadas atómicas

Atomo	X	Y	Z	Atomo	X	Y	Z
C7	0,0807	-0,0688	0,0165	H3	0,0264	0,2281	-0,0035
C16	-0,5489	0,4635	-0,1121	H17	-0,7884	0,4046	-0,0848
C4	-0,0807	0,0688	-0,0165	H2	-0,2192	0,4393	-0,0575
C18	-0,7034	0,6975	-0,1863	H5	-0,2549	-0,0380	-0,0365
C13	0,5516	-0,4628	0,1105	H6	-0,5015	0,1728	-0,0892
C15	0,7037	-0,6988	0,1841	H9	0,5090	-0,1737	0,0755
C3	-0,0789	0,2157	-0,0218	H14	0,7875	-0,4013	0,0906
C10	0,3885	-0,3317	0,0771	H12	-0,0376	-0,2264	0,0165

Atomo	X	Y	Z	Atomo	X	Y	Z
C1	-0,3895	0,3303	-0,0781	H11	0,2109	-0,4403	0,0683
C17	-0,7335	0,4794	-0,1115	H8	0,2590	0,0389	0,0270
C2	-0,2275	0,3428	-0,0531	H19	0,8664	-0,8827	0,2693
C5	-0,2458	0,0584	-0,0412	H20A	0,6721	-0,9411	0,1489
C6	-0,3950	0,1847	-0,0720	H20B	0,8848	-1,0218	0,1745
C9	0,3978	-0,1858	0,0641	H22A	0,4299	-0,9831	0,2863
C14	0,7330	-0,4774	0,1143	H22B	0,5433	-1,0623	0,3720
C12	0,0728	-0,2143	0,0290	H24	0,4288	-0,8972	0,4553
C11	0,2233	-0,3439	0,0597	H29A	0,3610	-0,6896	0,7199
C8	0,2471	-0,0573	0,0347	H29B	0,5410	-0,6388	0,7042
C19	0,7480	-0,8565	0,2404	H29C	0,5552	-0,8060	0,7046
C20	0,7591	-0,9804	0,1959	H26A	0,0099	-0,5669	0,3086
C22	0,5494	-1,0075	0,3126	H26B	0,2158	-0,5619	0,2923
C24	0,3932	-0,7895	0,4232	H26C	0,1027	-0,5160	0,3723
C28	0,4299	-0,7573	0,5628	H25	0,2074	-0,8105	0,3478
C29	0,4783	-0,7007	0,6895	H21A	0,6629	-1,1660	0,2427
C26	0,1249	-0,5830	0,3353	H21B	0,8099	-1,1619	0,3036
C25	0,1972	-0,7461	0,3866	H27A	0,0368	-0,7163	0,4938
C21	0,7052	-1,0999	0,2661	H27B	0,1093	-0,8874	0,4894
C27	0,0588	-0,7834	0,4569	H27C	-0,0572	-0,7699	0,4319
C23	0,5435	-0,7711	0,3553	H30	-0,6271	0,8706	-0,2714
C30	-0,7440	0,8547	-0,2454	H31A	-0,9249	0,9498	-0,1547
C34	-0,8171	0,7743	-0,3628	H31B	-0,7674	1,0278	-0,1856

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C31	-0,8522	0,9853	-0,2037	H33A	-1,1460	0,9828	-0,2916
C33	-1,0373	1,0092	-0,3191	H33B	-1,0659	1,0635	-0,3783
C32	-0,9782	1,1019	-0,2736	H32A	-1,0859	1,1679	-0,2499
C38	-0,8340	0,7734	-0,5748	H32B	-0,9111	1,1645	-0,3120
C36	-1,1117	0,7288	-0,3922	H36	-1,1758	0,7856	-0,3502
C39	-0,6953	0,7302	-0,7067	H39A	-0,7874	0,7037	-0,7301
C37	-1,0485	0,5605	-0,3464	H39B	-0,5733	0,6820	-0,7276
C35	-0,9477	0,7893	-0,4312	H39C	-0,7221	0,8392	-0,7235
N1	0,5385	-0,6067	0,1537	H37A	-1,1562	0,5276	-0,3279
N4	-0,5358	0,6044	-0,1590	H37B	-0,9757	0,5444	-0,2977
N2	0,8232	-0,6215	0,1585	H37C	-0,9736	0,5027	-0,3846
N3	-0,8254	0,6252	-0,1572	H35	-0,9995	0,8976	-0,4608
N6	-0,8719	0,8722	-0,3123	H1	0,4378	-0,6316	0,1597
N5	0,5974	-0,8687	0,3055	H4	-0,4338	0,6276	-0,1688
N8	-0,8375	0,7087	-0,4913	H2A	0,9413	-0,6576	0,1685
N7	0,3941	-0,6991	0,4812	H3A	-0,9442	0,6631	-0,1654
O4	-0,6651	0,6742	-0,3518	H8A	-0,7710	0,6146	-0,4726
O1	0,6094	-0,6663	0,3446	H7	0,3699	-0,6020	0,4611
O2	0,4413	-0,8890	0,6028	H40A	-1,1909	0,7164	-0,5066
O3	0,4448	-0,6524	0,5991	H40B	-1,3113	0,8675	-0,4819
O5	-0,9383	0,8955	-0,6125	H40C	-1,3481	0,7128	-0,4362
O6	-0,7001	0,6782	-0,6138				
C40	-1,2538	0,7592	-0,4606				

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	-0,2486	0,7587	-0,1475				
Cl2	0,2421	-0,7524	0,1377				

2. Difracción de rayos X en polvo

Se empaquetaron aproximadamente 200 mg en un soporte para muestras de difracción de rayos X en polvo (PXRD) Philips. Se transfirió la muestra a una unidad Philips MPD (45 KV, 40mA, Cu K α). Se recogieron los datos a temperatura ambiente en el intervalo 2 θ de 2 a 32 (modo de barrido continuo, velocidad de barrido 0,03 grados/s, ranuras de autodivergencia y antidispersión, ranura receptora: 0,2 mm, centrifugador de muestra: encendido.

Se muestran en la FIG. 1 los resultados del patrón de PXRD y un patrón simulado calculado a partir de los datos en monocristal.

La Tabla 4 enumera los picos de PXRD característicos que describen la forma N-2 del compuesto (I).

Tabla 4. Posiciones de pico de difracción característicos (grados 2 θ $\pm$ 0,1) a temperatura ambiente, basados en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2 θ calibrado con un patrón del

NIST u otro adecuado.

Forma N-2
10,3
12,4
12,8
13,3
13,6
15,5

20,3
21,2
22,4
22,7
23,7

3. Calorimetría de barrido diferencial

Se realizaron experimentos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) en un TA Instruments™ modelo Q2000, Q1000 o 2920. Se pesó la muestra (aproximadamente de 2-6 mg) en un platillo de aluminio, se registró exactamente a una centésima de miligramo y se transfirió a la DSC. Se purgó el instrumento con gas nitrógeno a 50 ml/min. Se recogieron los datos a entre temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de velocidad de calentamiento. Se realizó la representación con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

Se muestran los resultados en la FIG. 2.

10 4. RMN en estado sólido (SSNMR)

Se realizaron todas las medidas de RMN-¹³C en estado sólido con un espectrómetro de RMN Bruker DSX-400, a 400 MHz. Se obtuvieron espectros de alta resolución usando desacoplamiento de protón de alta potencia y la secuencia de impulsos TPPM y polarización cruzada con amplitud en pendiente (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) aproximadamente a 12 kHz (A.E. Bennett *et al.* J. Chem. Phys. **1995**, 103, 6951). (G. Metz, X. Wu y S.O. Smith, J. Magn. Reson. A., **1994**, 110, 219-227). Se usaron aproximadamente 70 mg de muestra empaquetada en un rotor de circonio con diseño de bote para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron a adamantano externo, fijándose la resonancia de alta frecuencia a 38,56 ppm

(W.L. Earl y D.L. VanderHart, J. Magn. Reson., **1982**, 48, 35-54).

Se muestra el espectro de SSNMR en la FIG. 3.

La Tabla 5 enumera los picos característicos de SSNMR que describen la forma N-2 del compuesto (I).

5 *Tabla 5:* Posiciones de pico de SSNMR de la forma N-2 del compuesto (I). δ de posiciones de pico (en ppm) respecto a la escala de TMS.

Forma N-2
14,8
15,3
19,6
20,4
25,1
25,6
28,4
29,3
29,3
30,1
32,3
46,8
51,6
54,3
55,2
57,5
57,8

45

58,2
111,7
113,1
125,4
127,4
128,5
132,6
133,7
138,8
150,5
151,9
156,7
169,9

REIVINDICACIONES

1. Forma N-2 de



2. Forma N-2 de



10 caracterizada por los siguientes parámetros de celda unitaria:

dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

$$b = 9,5848 \text{ \AA}$$
$$c = 16,2864 \text{ \AA}$$
 $\alpha = 74,132$ grados

15 $\beta = 84,132$ grados

$$\gamma = 70,646 \text{ grados}$$

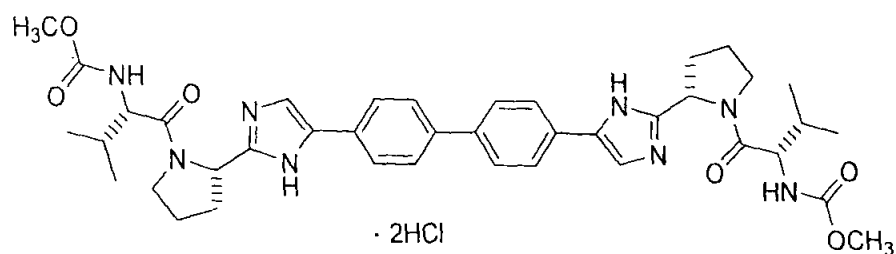
grupo espacial P1

moléculas/celda unitaria 1

en la que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre

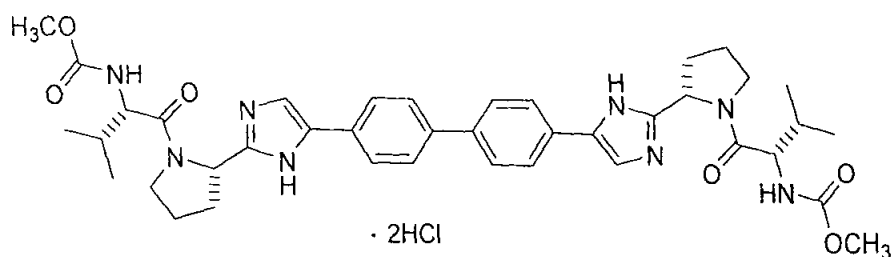
aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C.

3. Forma N-2 de



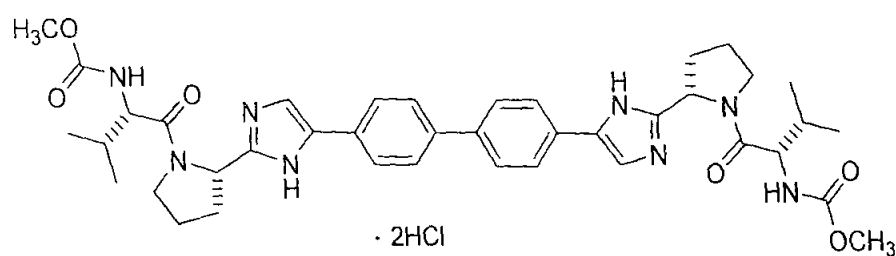
- 5 caracterizada por coordenadas atómicas fraccionarias en la celda unitaria como se enumeran en la Tabla 3.

4. Forma N-2 de



- 10 con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C.

- 15 5. Forma N-2 de



caracterizada por uno o más de los siguientes:

a) una celda unitaria con parámetros sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

5 $b = 9,5848 \text{ \AA}$

$c = 16,2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74,132 \text{ grados}$

$\beta = 84,132 \text{ grados}$

$\gamma = 70,646 \text{ grados}$

10 grupo espacial P1

moléculas/celda unitaria 1

en la que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C;

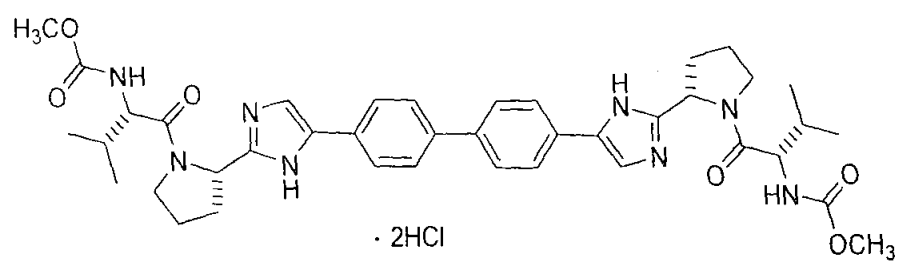
b) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a
 15 valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$,
 $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una
 temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C; y/o

c) una mezcla fundida con endotermia de descomposición con inicio típicamente en el intervalo de 225-245 °C.

20

6. Forma N-2 sustancialmente pura de

49

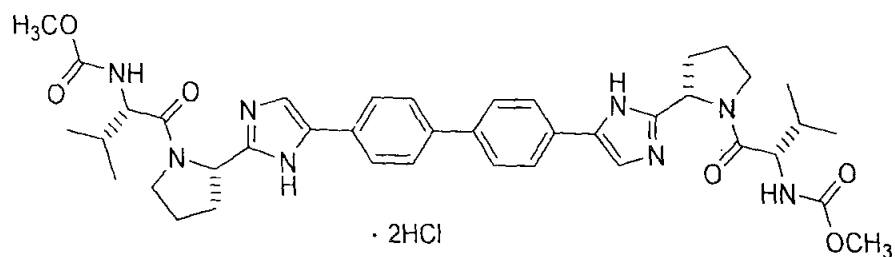


7. La forma de la reivindicación 6 en la que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso.

5

8. La forma de la reivindicación 6 en la que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

9. Forma N-2 sustancialmente pura de



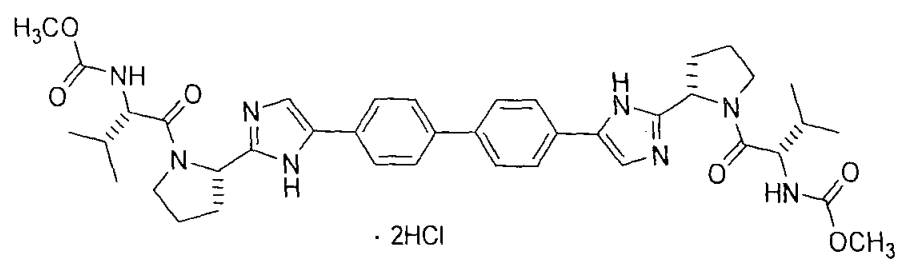
10

con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C .

15

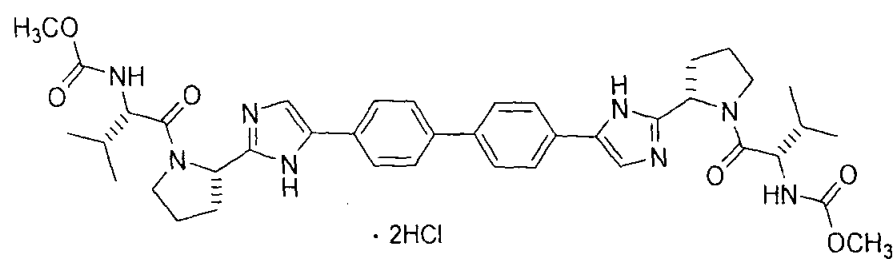
10. Una composición farmacéutica que comprende la forma N-2 de

50



y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende forma N-2
5 sustancialmente pura de

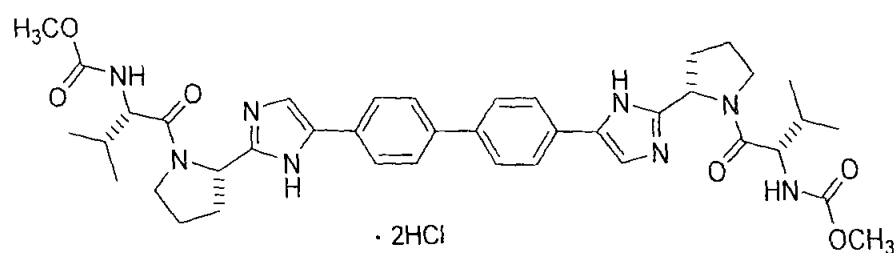


y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que
10 dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que
dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende la forma N-2 de

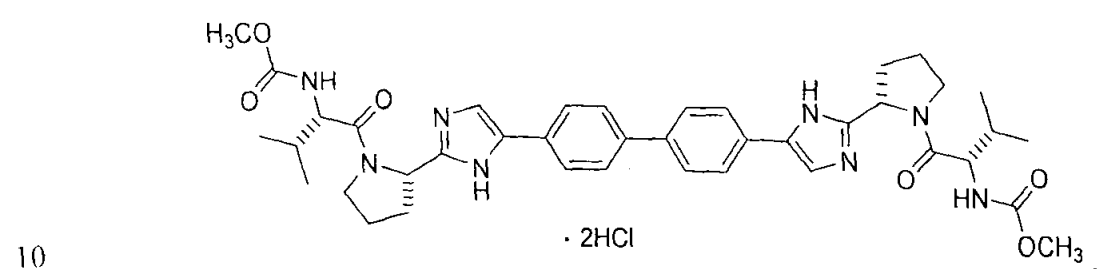


en combinación con uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV.

- 5 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 90% en peso.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso.
- 10 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.
18. La composición de la reivindicación 14, en la que al menos uno
- 15 de los compuestos adicionales que tiene actividad anti-HCV es un interferón o ribavirina.
19. La composición de la reivindicación 18, en la que el interferón se selecciona de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de
- 20 consenso, interferón alfa 2A e interferón linfoblastoide tau.
20. La composición de la reivindicación 14, en la que al menos uno

de los compuestos adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, Imiqimod, ribavirina, un inhibidor de 5'-monofosfato de inosina deshidrogenasa, amantadina y rimantadina.

21. Un procedimiento de tratamiento de una infección por HCV en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de forma N-2 de



22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 90% en peso.

15 23. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 95% en peso.

24. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que dicha forma N-2 tiene una pureza de al menos un 99% en peso.

20 25. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el mamífero es un ser humano.

RESUMEN

La presente revelación se refiere, en general, a una forma cristalina de sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-
5 ((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo. La presente revelación se refiere también, en general, a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, así como a procedimientos de uso de una forma cristalina en el tratamiento de hepatitis C y
10 a procedimientos para obtener dicha forma cristalina.

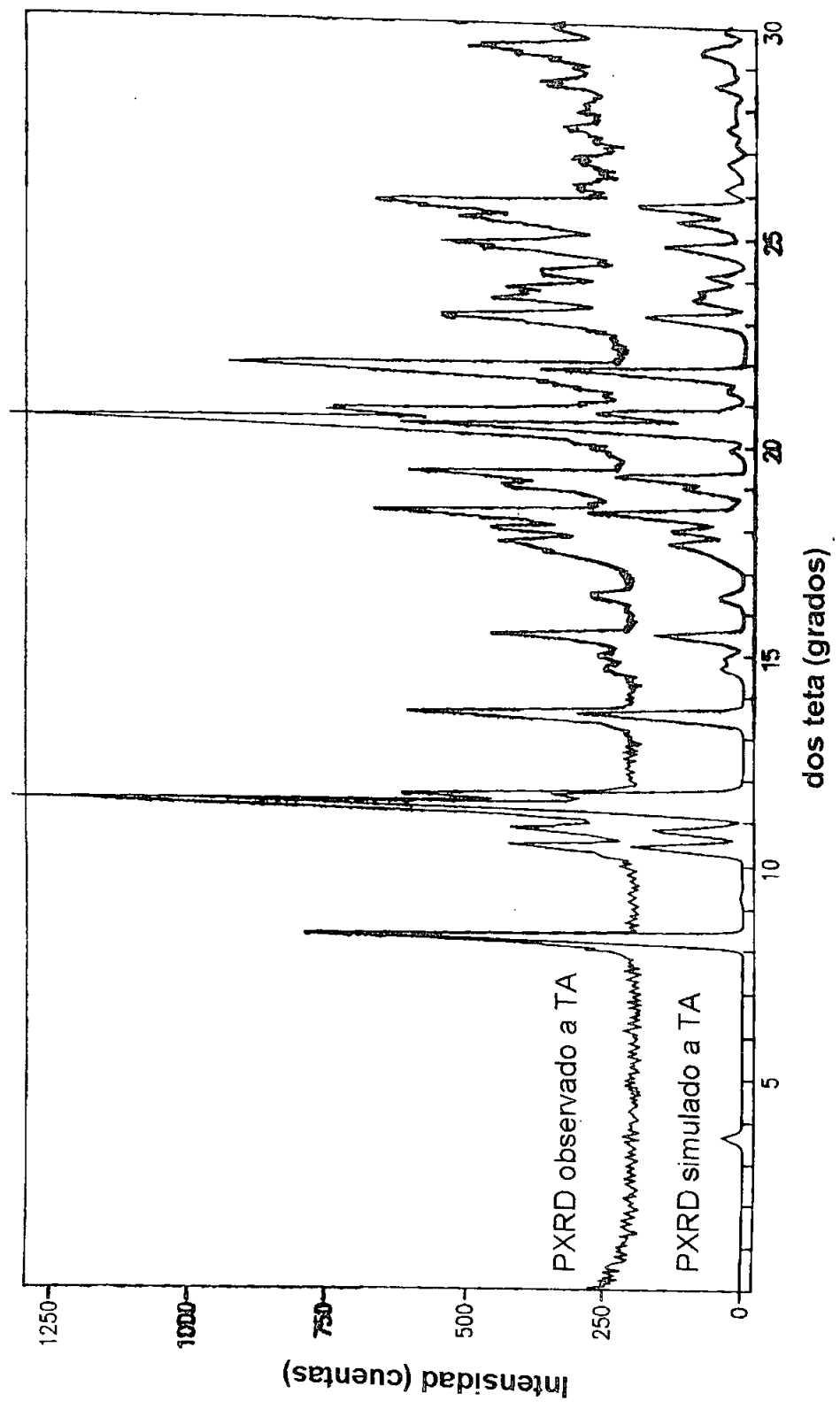


FIG. 1

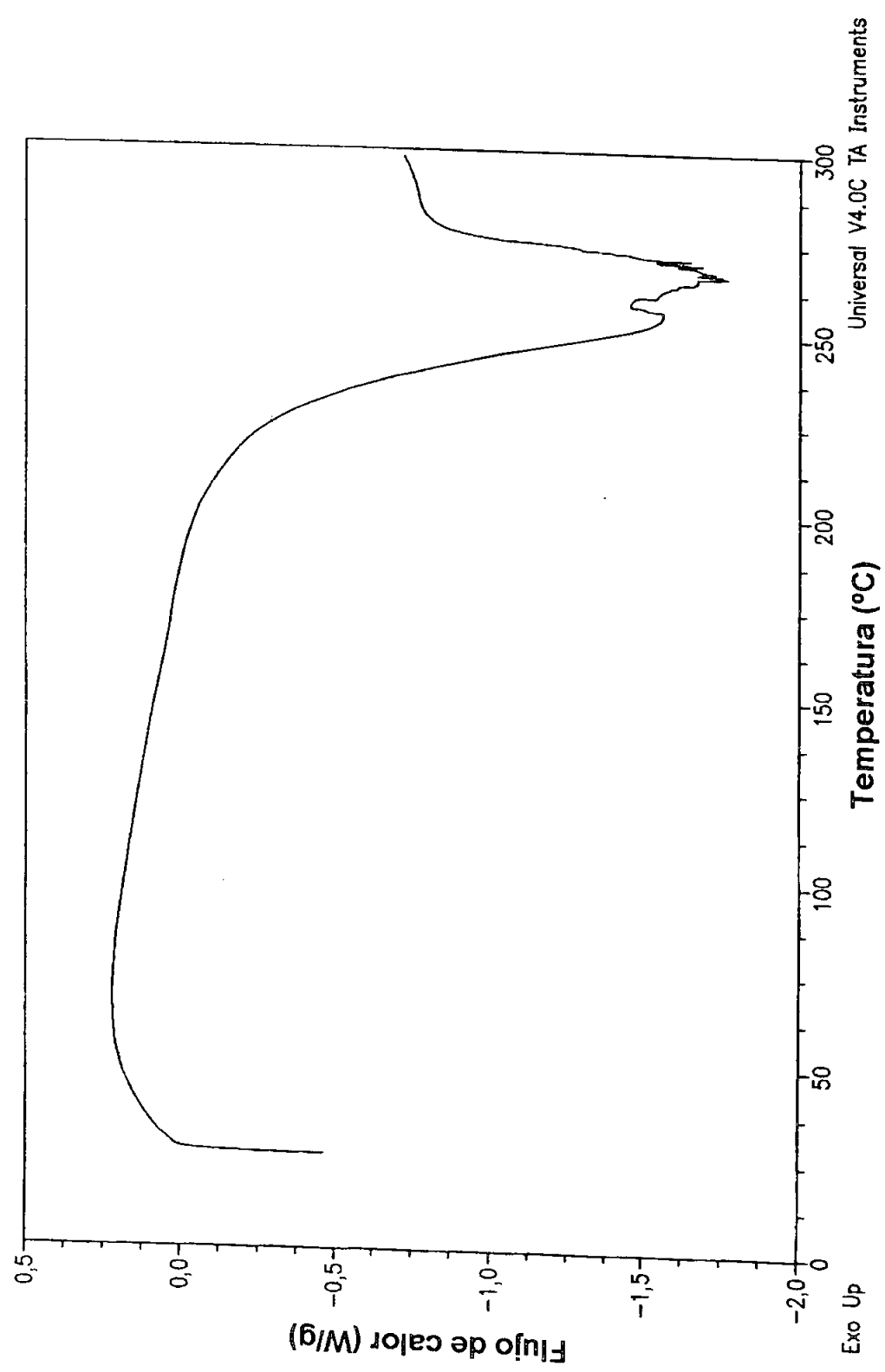


FIG. 2

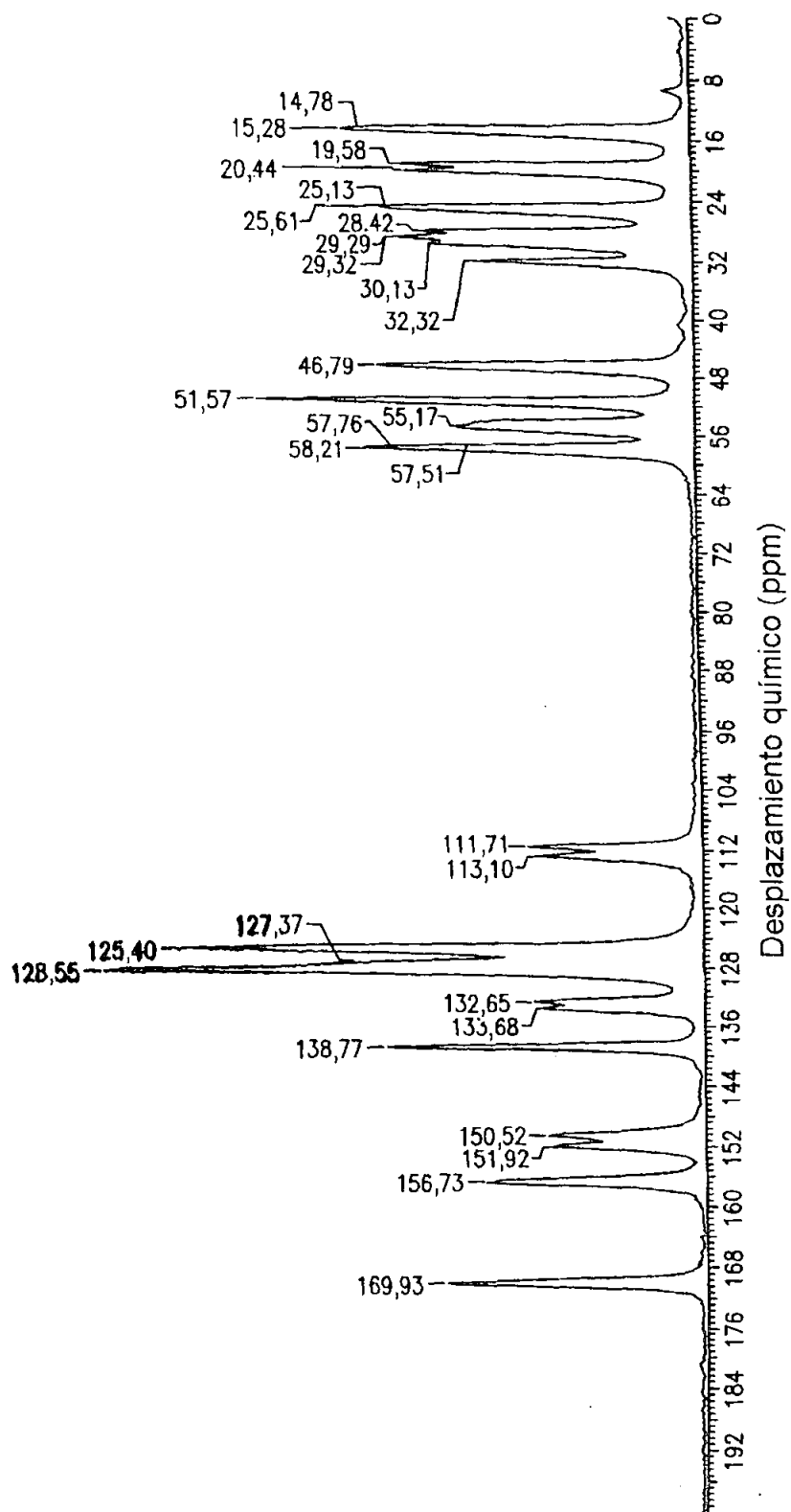


FIG. 3

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/954,592 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from KIM, Soojin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GAO, Qi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from YANG, Fukang to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 August 2007 (14.08.2007)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from KIM, Soojin to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GAO, Qi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from YANG, Fukang to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 14 August 2007 (14.08.2007)



No. 10-011972- -00000-0000

Fecha: 2010-02-04 15:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 111

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
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- 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 ☐



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 11972
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071734
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	10202
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

18 MAR. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 10 011972

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **616** DE

FECHA **20 DE MAYO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **19 DE AGOSTO DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO