



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA E.I FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-111944

54. TITULO

PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 k 31/44

71. SOLICITANTE

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 102.420



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rend: 08-111844-00000-0000
Fec: 2006-11-02 16:44:38 Dep. 2000 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE/IN
Evr: 378 FASENACIONALI
Art 411 PRESENTACION Folio: 115

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-12-2006

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**

Dirección: Route 206 and Province Line Road,
Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de
América

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: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Soojin Kim, Bruce T. Lotz., Mary F. Malley, Jack Z. Gougoutas, Martha Davidovich,
Sushil K. Srivastava

Dirección: 21 Linden Avenue, West Orange, NJ 07052, US; 16 Windsor Lane,
Yardville, NJ 08620, US; 50 Merion Place, Lawrenceville, NJ 08648, US; 101 Westerly
Road, Princeton, NJ 08540, US; 159 Fern Road, East Brunswick, NJ 08816, US; 9
Kayann Drive, Dayton, NJ 08810, Estados Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/015333

Fecha 03-05-2005

Publicación Internacional No. WO/2005/108349 A2

Fecha 17-11-2005

6 Título (54): PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMAS

7 Clasificación Internacional (51) C03C 231/02

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

04-05-2004

60/568.043

US

07-09-2004

60/607.533

US

02-05-2005

11/119.558

9 Comprobante de pago No. 06-76,635

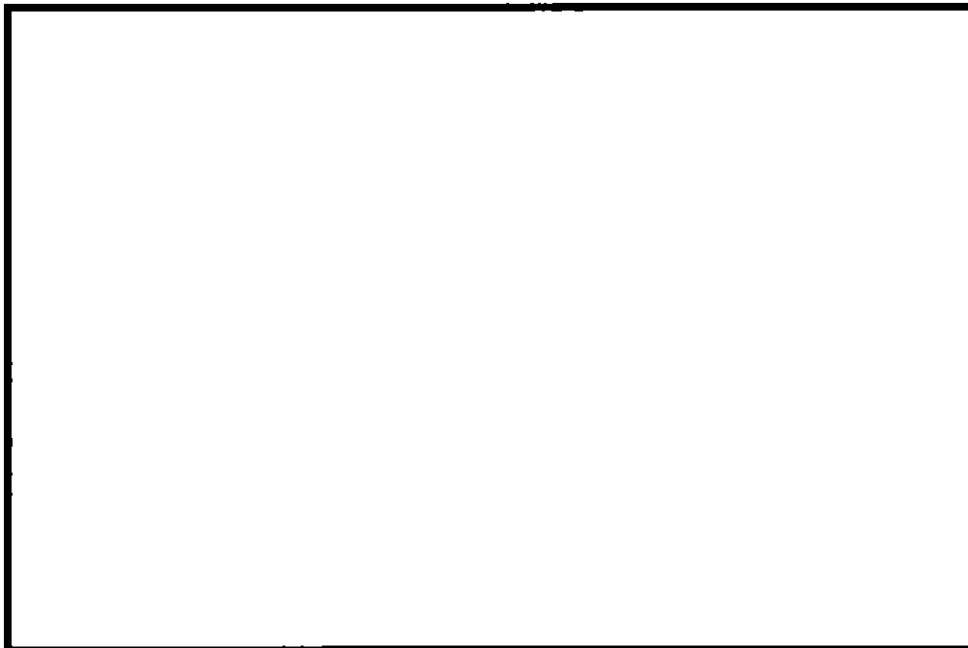
Fecha 02-11-2006

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

2020-F08 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57482 del C.S.J.

As 102.420

3

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-111944-00000-0000
Fec: 2008-11-02 16:44:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYB
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 115

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 96 - 76,635
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	58188663	04/10/2006	32,860,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

X 4

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/108349 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07C 231/02

(21) International Application Number:
PCT/US2005/015333

(22) International Filing Date: 3 May 2005 (03.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/568,043 4 May 2004 (04.05.2004) US
60/607,533 7 September 2004 (07.09.2004) US
11/119,558 2 May 2005 (02.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KIM, Soojin [US/US]; 21 Linden Avenue, West Orange, NJ 07052 (US). LOTZ, Bruce, T. [US/US]; 16 Windsor Lane, Yardville, NJ 08620 (US). MALLEY, Mary, F. [US/US]; 50 Merion Place, Lawrenceville, NJ 08648 (US). GOUGOUTAS, Jack, Z. [US/US]; 101 Westerly Road, Princeton, NJ 08540 (US). DAVIDOVICH, Martha [US/US]; 159 Fern Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). SRIVASTAVA, Sushil, K. [IN/US]; 9 Kayann Drive, Dayton, NJ 08810 (US).

(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING ATAZANAVIR BISULFATE AND NOVEL FORMS

(57) Abstract: A process is provided for preparing the HIV protease inhibitor atazanavir bisulfate wherein a solution of atazanavir free base is reacted with concentrated sulfuric acid in an amount to react with less than about 15% by weight of the free base, seeds of Form A crystals of atazanavir bisulfate are added to the reaction mixture, and as crystals of the bisulfate form, additional concentrated sulfuric acid is added in multiple stages at increasing rates according to a cubic equation, to effect formation of Form A crystals of atazanavir bisulfate. A process is also provided for preparing atazanavir bisulfate as Pattern C material. A novel form of atazanavir bisulfate is also provided which is Form E3 which is a highly crystalline triethanol solvate of the bisulfate salt from ethanol.

WO 2005/108349 A2



LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

PROCESS FOR PREPARING ATAZANAVIR BISULFATE AND NOVEL FORMS

REFERENCE TO OTHER APPLICATIONS

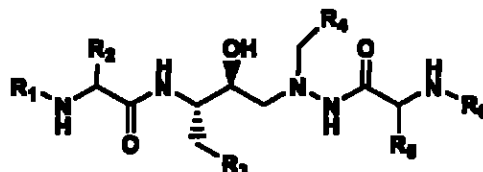
5 The present application takes priority from U.S. provisional application Nos. 60/568,043, filed May 4, 2004, and 60/607,533, filed September 7, 2004, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention relates to a process for preparing the HIV protease inhibitor atazanavir bisulfate and novel forms thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 U.S. Patent No. 5,849,911 to Fässler et al. discloses a series of azapeptide HIV protease inhibitors (which includes atazanavir) which have the structure



wherein

R₁ is lower alkoxy carbonyl,

R₂ is secondary or tertiary lower alkyl or lower alkylthio-lower alkyl,

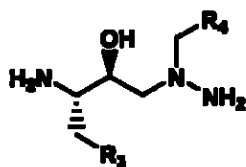
20 R₃ is phenyl that is unsubstituted or substituted by one or more lower alkoxy radicals, or C₄-C₈ cycloalkyl,

R₄ is phenyl or cyclohexyl each substituted in the 4-position by unsaturated heterocyclyl that is bonded by way of a ring carbon atom, has from 5 to 8 ring atoms, contains from 1 to 4 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur, sulfinyl
25 (-SO-) and sulfonyl (-SO₂-) and is unsubstituted or substituted by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl,

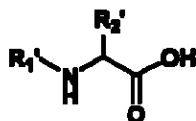
R₅, independently of R₂, has one of the meanings mentioned for R₂, and

R_6 , independently of R_1 , is lower alkoxycarbonyl, or a salt thereof, provided that at least one salt-forming group is present which includes various pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

- 5 Several methods for preparing the azapeptides are provided including preparation of a compound where R_1 and R_6 , and R_2 and R_3 are in each case two identical radicals, wherein a diamino compound of the structure (a)



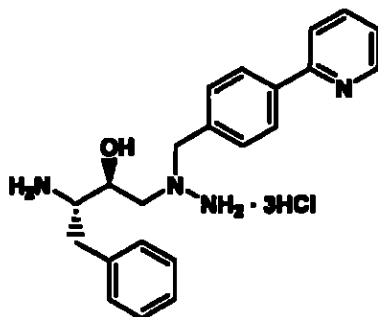
- 10 is condensed with an acid of the structure (b)



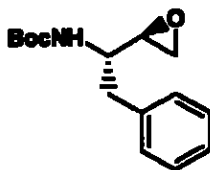
or with a reactive acid derivative thereof, wherein R_1' and R_2' are as defined for R_1 and R_6 , and for R_2 and R_3 , respectively.

15

In forming atazanavir employing the above method the diamino compound (a) which will have the structure

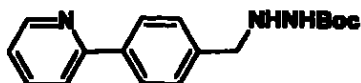


is prepared by coupling the epoxide

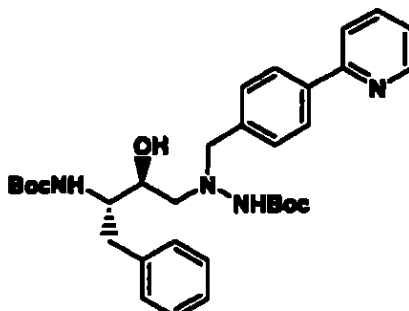


20

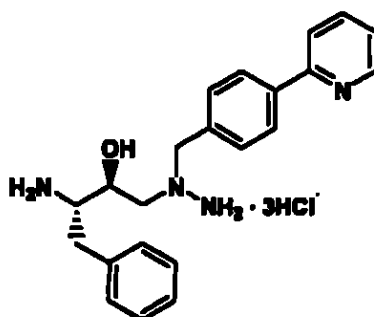
with a hyrazinocarbamate



in the presence of isopropyl alcohol to form the protected diamine

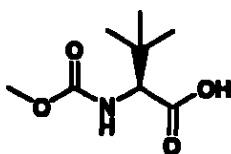


- 5 which is treated with hydrochloric acid in the presence a solvent such as tetrahydrofuran to form the diamine (a)



(a)

The diamine is isolated and used in the next coupling step where it is reacted with an acid (b)



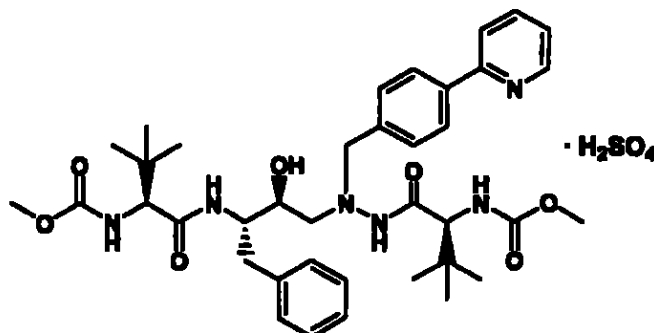
(b)

10

or a reactive ester thereof employing a coupling agent such as O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoro-borate (TPTU).

- 15 It has been found that the diamine free base is unstable and therefore undesirable for use in preparing the free base of atazanavir.

U.S. Patent No. 6,087,383 to Singh et al. discloses the bisulfate salt of the azapeptide HIV protease inhibitor known as atazanavir which has the structure



(also referred to as atazanavir bisulfate or atazanavir sulfate).

Example 3 of Singh et al. describes the preparation of atazanavir bisulfate in the form of Type-II crystals which are a hydrated hygroscopic and crystalline form and Type-I crystals which appear to be an anhydrous/desolvated crystalline form.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, novel forms of atazanavir bisulfate are provided which includes Pattern C material and Form E3. Pattern C material is preferred.

In addition, in accordance with the present invention, a process is provided for preparing atazanavir bisulfate in the form of Form A crystals (bulk drug) (which are referred to as Type I crystals in Example 3 of U.S. Patent No. 6,087,383 to Singh et al). The Form A crystals prepared by the process of the invention have a desired substantially consistent particle size distribution and substantially consistent mean particle size, and are employed in the conversion to Pattern C material, a partially crystalline material, which is formulated with various excipients to prepare the drug product.

The process of the invention for preparing Form A crystals of atazanavir bisulfate salt employs a modified cubic crystallization technique wherein sulfuric acid is added at an increasing rate according to a cubic equation (as described hereinafter), and includes the steps of reacting a solution of atazanavir free base in an organic solvent (in which the atazanavir bisulfate salt is substantially insoluble) with a first portion of concentrated sulfuric acid in an amount to react with less than about 15%, preferably less than about 12%, by weight of the atazanavir free base, adding seeds of

atazanavir bisulfate Form A crystals to the reaction mixture, and as crystals of atazanavir bisulfate form, adding additional concentrated sulfuric acid in multiple stages at increasing rates according to a cubic equation to effect formation of Form A crystals.

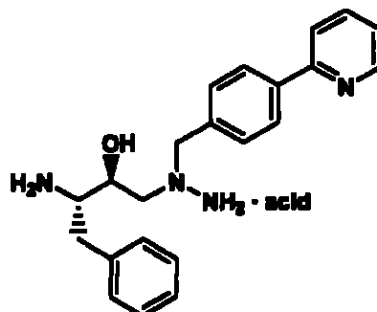
- 5 In addition, in accordance with the present invention, a process is provided for preparing a form of atazanavir which is derived from and includes atazanavir bisulfate, and which is referred to as Pattern C material. Pattern C may be produced by suspending crystals of Form A in water and drying. Alternatively, Pattern C material may be formed by subjecting crystals of Form A to high relative humidity of
10 greater than about 95% RH (water vapor) for at least 24 hours. Pattern C material may also be formed by wet granulating the atazanavir bisulfate or a combination of atazanavir bisulfate and excipients and drying the wet granulation.

- In a preferred embodiment, Form A crystals are mixed with formulating excipients such as one or more bulking agents, for example lactose, one or more
15 disintegrants, such as crospovidone, and wet granulated to directly form Pattern C material in admixture with the excipients.

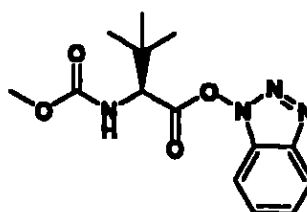
Further in accordance with the present invention, a new form of atazanavir bisulfate is provided, namely, Form E3 which is a highly crystalline form of the triethanolate solvate of atazanavir bisulfate.

- 20 Form E3 is prepared by slurring atazanavir free base in ethanol, treating the slurry with concentrated sulfuric acid, heating and seeding the resulting solution with ethanol wet E3 crystals, treating the mixture with heptane (or other solvent such as toluene or hexane), filtering and drying.

- Still further in accordance with the present invention, a process is provided for
25 preparing Form A crystals of atazanavir bisulfate which includes the steps of preparing a triamine salt of the structure



(preferably the HCl (3 moles) salt) and without isolating the triamine salt, reacting the triamine salt with an active ester, preferably of the structure



- 5 in the presence of a base and organic solvent to form atazanavir free base which, without isolating, is converted to the atazanavir bisulfate via a modified cubic crystallization technique as described herein.

In addition, in accordance with the present invention, a novel atazanavir
10 bisulfate composition is provided which includes atazanavir bisulfate as Form A crystals or Pattern C material, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor. The pharmaceutically acceptable carrier may include fillers, binders, disintegrants, lubricants, and other conventional excipients.

The various forms of atazanavir bisulfate according to the invention may be
15 characterized using various techniques, the operation of which are well known to those of ordinary skill in the art. 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 a form at a fixed analytical temperature. A detailed description of unit cells is provided in Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical
20 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 experimental or observed 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.

- 5 Other means of characterizing the form may be used, such as solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR), differential scanning calorimetry (DSC) and thermal gravimetric analysis (TGA). These parameters may also be used in combination to characterize the subject form.

- 10 Form A crystals may be characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions:

- a = 9.86(5) Å
 b = 29.245(6) Å
15 c = 8.327(2) Å
 α = 93.56(2)°
 β = 114.77(3)°
 γ = 80.49(3)°

Space group 1

- 20 Molecules/asymmetric unit 2

wherein the crystalline form is at about +22°C.

Form A may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 3 and the crystal structure substantially as shown in Figure 2.

- 25 Form A may be characterized by simulated and observed powder X-ray diffraction patterns substantially as shown in Figure 1.

Form A may be characterized by a differential scanning calorimetry (DSC) thermogram having an endotherm with peak onset at about 165.6°C substantially as shown in Figure 3.

Form A may be characterized by a thermal gravimetric analysis (TGA) curve having a negligible weight loss up to about 100°C to 150°C substantially as shown in Figure 4.

Form A may be characterized by the solid-state NMR (SSNMR) chemical shifts substantially as shown in Table 4 and by the spectrum substantially as shown in Figure 5.

Form A may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 5.

Form A salt may be characterized by moisture-sorption isotherms with about 0.1% weight gain in the range from 25 to 75% RH at 25°C.

In one aspect of the present invention, Pattern C may be characterized by the observed powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 5.

In a different aspect of the present invention, Pattern C may be characterized by a differential scanning calorimetry thermogram substantially as shown in Figure 7 having an endotherm typically in the range from about 76.7 to about 96.6°C and from about 156.8 to about 165.9°C.

In a different aspect of the present invention, Pattern C may be characterized by a thermal gravimetric analysis curve having a weight loss of about 2.4% at about 125°C and a weight loss of about 4.4% up to about 190°C substantially as shown in Figure 8.

In accordance with the present invention, Form E3 may be characterized by crystallographic data as shown in Table 5, substantially equal to the following:

$$a = 10.749 \text{ \AA}$$

$$b = 13.450(4) \text{ \AA}$$

$$c = 9.250(2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 98.33(2)^\circ$$

$$\beta = 95.92(3)^\circ$$

$$\gamma = 102.82(3)^\circ$$

Space group P1

Molecules/asymmetric unit 1

when the crystalline form is at about -23°C.

14

In a different aspect of the present invention, Form E3 may be characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 6.

5 In a different aspect of the present invention, Form E3 may be characterized by simulated and observed powder X-ray diffraction patterns substantially as shown in Figure 9.

In a different aspect of the present invention, Form E3 may be characterized by a differential scanning calorimetry thermogram having an endotherm typically within the range from about 89.4 to about 96.6°C substantially as shown in Figure 11.

10 In a different aspect of the present invention, Form E3 may be characterized by a thermal gravimetric analysis curve having a weight loss of about 14.7% at about 150°C substantially as shown in Table 8.

In a different aspect of the invention, Form E3 may be characterized by the crystal structure substantially as shown in Figure 10.

15

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows calculated (simulated) (22°C) and observed (experimental at room temperature) powder X-ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) of Form A;

20 Figure 2 shows the crystal structure of Form A;

Figure 3 shows a differential scanning calorimetry (DSC) thermogram of Form A;

Figure 4 shows a thermal gravimetric analysis curve (TGA) of Form A;

Figure 5 shows a C-13 solid state NMR of Form A;

25 Figure 6 shows an observed (experimental at room temperature) powder X-ray diffraction pattern ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) of Pattern C;

Figure 7 shows a differential scanning calorimetry thermogram of Pattern C;

Figure 8 shows a thermal gravimetric analysis curve of Pattern C;

30 Figure 9 shows calculated (simulated) (22°C) and observed (experimental at room temperature) powder X-ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) of Form E3;

Figure 10 shows the crystal structure of Form E3; and

Figure 11 shows a differential scanning calorimetry (DSC) thermogram of Form E3, and a thermal gravimetric analysis curve of Form E3.

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides, at least in part, forms of atazanavir bisulfate, namely, Form E3 and Pattern C, as novel materials, in particular in pharmaceutically acceptable form. 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. In certain preferred embodiments, crystalline forms of free base I and salts thereof are in substantially pure form. The term "substantially pure", as used herein, means a compound having a purity greater than about 90% including, for example, about 91%, about 92%, about 93%, about 94%, about 95%, about 96%, about 97%, about 98%, about 99%, and about 100%.

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.

As used herein "solvate" refers to a crystalline form of a molecule, atom, and/or ions that further contains molecules of a solvent or solvents incorporated into the crystalline structure. The solvent molecules in the solvate may be present in a regular arrangement and/or a non-ordered arrangement. The solvate may contain either a stoichiometric or nonstoichiometric amount of the solvent molecules. For example, a solvate with a nonstoichiometric amount of solvent molecules may result from partial loss of solvent from the solvate.

Samples of the crystalline forms may be provided with substantially pure phase homogeneity, indicating the presence of a dominant amount of a single crystalline form and optionally minor amounts of one or more other crystalline forms. The presence of more than one crystalline form in a sample may be determined by techniques such as powder X-ray diffraction (PXRD) or solid state nuclear magnetic

16

resonance spectroscopy (SSNMR). For example, the presence of extra peaks in the comparison of an experimentally measured PXRD pattern with a simulated PXRD pattern may indicate more than one crystalline form in the sample. The simulated PXRD may be calculated from single crystal X-ray data. see Smith, D.K., "A
5 *FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns*," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963). Preferably, the crystalline form has substantially pure phase homogeneity as indicated by less than 10%, preferably less than 5 %, and more preferably less than 2 % of the total peak
10 area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern. Most preferred is a crystalline form having substantially pure phase homogeneity with less than 1% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern.

Procedures for the preparation of crystalline forms are known in the art. The
15 crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for 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
20 solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal 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.

Crystals of drugs, including polymorphs, methods of preparation, and characterization of drug crystals are discussed in *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R.
25 Bym, 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.
30 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. Suitable solvents for preparing crystals include polar and nonpolar solvents.

In one method to prepare crystals, atazanavir bisulfate 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 atazanavir bisulfate or a salt thereof, which may also contain an additional amount of atazanavir bisulfate or salt thereof to afford a heterogeneous mixture of atazanavir bisulfate or salt thereof and a solvent at a given temperature. Suitable solvents in this regard include, for example, polar aprotic solvents, and polar protic solvents, and mixtures of two or more of these as disclosed herein.

Seed crystals may be added to any crystallization mixture to promote crystallization. As will be clear to the skilled artisan, seeding is used as a means of controlling growth of a particular crystalline form or as a means of controlling 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 effectively control the growth of crystals in the batch. Seeds of small size may be generated by sieving, milling, or micronizing of larger 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 from the desired crystal form (i.e. change to amorphous or to another polymorph).

A cooled 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 SSNMR, DSC, PXRD, 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 % isolated yield, but preferably greater than 90 weight % based on the weight of atazanavir bisulfate originally employed in the crystallization

14

18

procedure. The product may be comilled 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 step for preparing atazanavir bisulfate. This may be achieved; for
5 example, by employing in the final process step a solvent or mixture of solvents from which atazanavir bisulfate may be crystallized. Alternatively, crystalline forms may be obtained by distillation or solvent addition techniques. Suitable solvents for this purpose include any of those solvents described herein, including protic polar solvents such as alcohols, and aprotic polar solvents such as ketones.

10 By way of general guidance, the reaction mixture may be filtered to remove any undesired impurities, inorganic salts, and the like, followed by washing with reaction or crystallization solvent. The resulting solution may be concentrated to remove excess solvent or gaseous constituents. If distillation is employed, the ultimate amount of distillate collected may vary, depending on process factors
15 including, for example, vessel size, stirring capability, and the like. By way of general guidance, the reaction solution may be distilled to about {fraction (1/10)} the original volume before solvent replacement is carried out. The reaction may be sampled and assayed to determine the extent of the reaction and the wt % product in accordance with standard process techniques. If desired, additional reaction solvent may be added
20 or removed to optimize reaction concentration. Preferably, the final concentration is adjusted to about 50 wt % at which point a slurry typically results.

It may be preferable to add solvents directly to the reaction vessel without distilling the reaction mixture. Preferred solvents for this purpose are those which may ultimately participate in the crystalline lattice as discussed above in connection
25 with solvent exchange. Although the final concentration may vary depending on desired purity, recovery and the like, the final concentration of free base I in solution is preferably about 4% to about 7%. The reaction mixture may be stirred following solvent addition and simultaneously warmed. By way of illustration, the reaction mixture may be stirred for about 1 hour while warming to about 70°C. The reaction is
30 preferably filtered hot and washed with either the reaction solvent, the solvent added or a combination thereof. Seed crystals may be added to any crystallization solution to initiate crystallization.

19



The various forms described herein may be distinguishable from one another through the use of various analytical techniques known to one of ordinary skill in the art. Such techniques include, but are not limited to, solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR) spectroscopy, X-ray powder diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), and/or thermogravimetric analysis (TGA).

One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in a X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed and the shape or morphology of the crystal. 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 0.2% or less, preferably about 0.1% (as discussed hereinafter), 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 instant invention 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 forms that provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

The term "Form" as used herein with respect to Form A and Form E3 refers to a homogeneous crystal structure.

The term "Pattern" as used herein with respect to Pattern C material refers to a characteristic x-ray diffraction pattern.

The term "atazanavir bisulfate" as employed herein refers to atazanavir bisulfate as well as atazanavir sulfate.

In carrying out the process of the invention for preparing Form A crystals of atazanavir bisulfate salt, a modified cubic crystallization technique is employed wherein atazanavir free base is dissolved in an organic solvent in which the atazanavir

X 20

bisulfate salt is substantially insoluble and includes acetone, a mixture of acetone and N-methyl pyrrolidone, ethanol, a mixture of ethanol and acetone and the like, to provide a solution having a concentration of atazanavir free base within the range from about 6.5 to about 9.7% by weight, preferably from about 6.9 to about 8.1% by weight atazanavir free base.

The solution of atazanavir free base is heated at a temperature within the range from about 35 to about 55°C, preferably from about 40 to about 50°C, and reacted with an amount of concentrated sulfuric acid (containing from about 95 to about 100% H₂SO₄) to react with less than about 15%, preferably from about 5 to less than about 12%, more preferably from about 8 to about 10% by weight of the total atazanavir free base. Thus, the starting solution of atazanavir free base will be initially reacted with less than about 15%, preferably from about 5 to about 12%, by weight of the total amount of sulfuric acid to be employed. During the reaction, the reaction mixture is maintained at a temperature within the range from about 35 to about 55°C, preferably from about 40 to about 50°C.

The reaction is allowed to continue for a period from about 12 to about 60 minutes, preferably from about 15 to about 30 minutes.

The reaction mixture is seeded with crystals of Form A atazanavir bisulfate employing an amount of seeds within the range from about 0.1 to about 80% by weight, preferably from about 3 to about 8% by weight, based on the weight of atazanavir free base remaining in the reaction mixture while maintaining the reaction mixture at a temperature within the range from about 35 to about 55°C, preferably from about 40 to about 50°C.

The reaction is allowed to continue until crystallization begins. Thereafter, sulfuric acid is added in multiple stages at an increasing rate according to the cubic equation as described below to form atazanavir bisulfate which upon drying produces Form A crystals.

The crystal particle size and morphology of the atazanavir bisulfate salt formed are dependent on the addition rate of the sulfuric acid, which determines the crystallization rate. It has been found that a modified "cubic" crystallization technique (acid added at an increasing rate according to a cubic equation) provides

relatively larger, more well defined atazanavir bisulfate crystals, along with a narrower particle size range and fewer fines, than a constant addition rate crystallization. The slow initial acid flow rate has been shown to favor crystal growth over secondary nucleation. Thus, as the surface area increases with particle size, the seed bed is able to accept the increasing acid flow rate without inducing secondary nucleation. The slow initial addition rate allows time for the crystals to grow larger, increasing the mean size. The cubic crystallization provides a less compressible filter cake, which aids in effective cake deliquoring and washing, as well as giving a more easily dried product with fewer hard lumps than the constant addition rate crystallized product.

The cubic crystallization method employed is a temperature controlled crystallization derived from Mullin, "Crystallization, 3rd Ed.", 1993, Butterworth-Heinemann, Pubs. and is defined by the following simplified equation:

$$T = T_{\max} - (T_{\max} - T_{\min}) \times \left[\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right]^3 \quad (1)$$

where

- $T_{\max}$ = Starting temperature for crystallization
- $T_{\min}$ = Ending temperature for crystallization
- time = Elapsed time in crystallization
- time_{total} = Total crystallization time.

Since the crystallization of atazanavir bisulfate is controlled by the addition rate of sulfuric acid, the temperature variable is replaced with acid volume in Equation (1). In this equation, the variable representing the minimum volume is removed.

$$V_{\text{time}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right]^3 \quad (2)$$

where

V_{time} = Volume of sulfuric acid added during elapsed time period

V_{total} = Total volume of acid representing the 90% charge

time = Elapsed time in crystallization

time_{total} = Total crystallization time.

5 Equation (2) is referred to as "the cubic equation."

By controlling the crystallization rate using this expression, nucleation is controlled within acceptable limits as the system maintains a constant low level of supersaturation.

10 Form A crystals are identified by powder x-ray diffraction pattern and crystal structure as shown in Figures 1 and 2, respectively.

The Form A crystals of atazanavir bisulfate or the Pattern C material as well as Form E3 prepared as described above are the final atazanavir bisulfate and can be employed as drug products for administration to patients.

15 In accordance with the process of the invention, Pattern C material may be prepared by exposing Form A crystals to water followed by drying.

In another process in accordance with the present invention, Pattern C material may be formed by exposing crystals of Form A to high relative humidity of greater than about 95% RH, preferably from about 95 to about 100% RH (water vapor), for at
20 least 24 hours, preferably from about 24 to about 48 hours.

In another embodiment of the invention, Pattern C material is prepared by wet granulating atazanavir bisulfate Form A to produce granules of atazanavir bisulfate and then drying the granules.

In carrying out the wet granulation process, the atazanavir bisulfate will be
25 granulated in water and dried at a temperature within the range from about 40 to about 80°C, preferably within the range from about 50 to about 60°C. The drying step will be preferably carried out for at least about 2 hours, up to about 20 hours, preferably from about 8 to about 10 hours.

The Pattern C material may also be formed by wet granulating atazanavir
30 bisulfate Form A in the presence of conventional pharmaceutical excipients, for example, one or more bulking agents, preferably lactose, one or more disintegrants,

preferably croscopvidone, and drying as described above to form Pattern C material in admixture with the excipients.

It is the Pattern C material, Form A or Form E3, preferably Pattern C material, which is formulated for administration in the treatment of diseases caused by viruses
5 as described hereinafter.

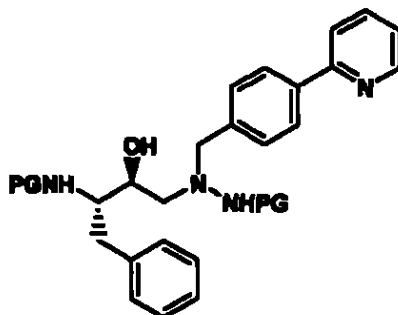
Pattern C material is characterized by its powder x-ray diffraction pattern as shown in Figure 3.

The Form E3 is prepared by slurrying atazanavir free base in ethanol, treating the slurry with concentrated sulfuric acid employing a molar ratio of acid: free base
10 with the range from about 1:1 to about 1.1:1, heating the resulting solution at from about 30 to about 40°C, seeding the solution with ethanol wet E3 crystals of atazanavir sulfate, treating the mixture with heptane (or other solvent such as hexane or toluene), filtering, and drying to yield atazanavir bisulfate Form E3 (triethanol solvate).

The seeding step will employ an amount of seeds to effect formation of E3
15 crystals, for example a molar ratio of atazanavir bisulfate E-3 seeds:free base within the range from about 0.02:1 to about 0.04:1.

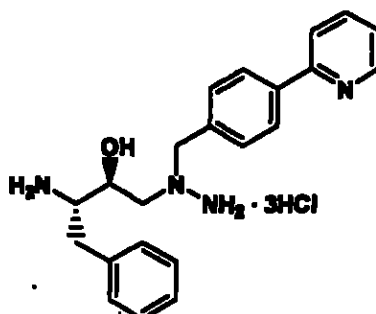
Form E3 is identified by powder x-ray diffraction pattern as shown in Figure 7 and crystal structure as shown in Figure 6.

In accordance with the present invention, the atazanavir in the form of its free
20 base is prepared by treating a solution of a protected triamine salt of the structure

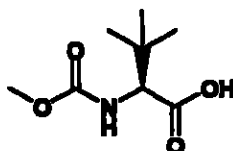


(where PG represents a protecting group such as t-butyloxycarbonyl (Boc) or trifluoroacetyl, preferably Boc, with an acid, preferably hydrochloric acid (where Boc
25 is used), or a base (where trifluoroacetyl is used) in the presence of an organic solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran, or methanol, which solvent is preferably

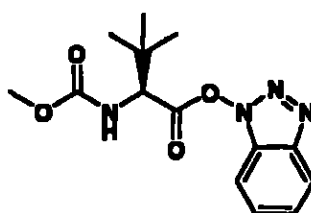
methylene chloride, at a temperature within the range from about 25 to about 50°C, preferably from about 30 to about 40°C, to form the triamine acid salt, preferably the hydrogen chloride salt of the structure



- 5 and without isolating the triamine acid salt, reacting the triamine acid salt with an active ester of an acid of the structure

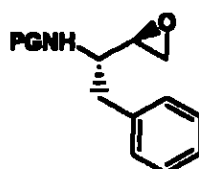


preferably the active ester of the structure

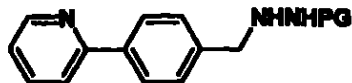


- 10 in the presence of a base such as K_2HPO_4 , diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, sodium carbonate, or potassium carbonate, preferably K_2HPO_4 , in the presence of an organic solvent such as methylene chloride, a mixture of ethyl acetate and butyl acetate, acetonitrile or ethyl acetate, preferably methylene chloride, at a temperature within the range from about 25 to about 50°C, preferably from about
15 30 to about 40°C to form atazanavir free base.

The protected triamine starting material is prepared by reacting the epoxide



where PG is preferably Boc such as N-(tert-butyloxycarbonyl)-2(S)-amino-1-phenyl-3(R)-3,4-epoxy-butane, with the hydrazine carbamate



where PG is preferably Boc in the presence of isopropyl alcohol or other alcohol such as ethanol or butanol.

Atazanavir bisulfate is useful for administration to a warm-blooded animal, especially a human being, for the treatment or prevention of a disease that is responsive to inhibition of a retroviral protease, especially a retroviral aspartate protease, such as HIV-1 or HIV-II gag protease, for example a retroviral disease, such as AIDS or its preliminary stages.

Atazanavir bisulfate, especially Pattern C material, Form A or Form E3, preferably Pattern C material or Form A, may be used in a method of treating diseases caused by viruses, especially by retroviruses, especially AIDS or its preliminary stages, wherein a therapeutically effective amount of atazanavir bisulfate Pattern C material, Form A or Form E3 is administered in a dose that is effective in the treatment of said disease especially to a warm-blooded animal, for example a human being, who on account of one of the mentioned diseases, especially AIDS or its preliminary stages, requires such treatment. The preferred dose to be administered to warm-blooded animals, for example human beings of approximately 70 kg body weight, is from about 3 mg to about 1.5 g, preferably from about 10 mg to about 1.25 g, for example from about 50 mg to about 600 mg per person per day, divided preferably into 1 to 4 single doses which may, for example, be of the same size. Usually, children receive half of the adult dose. It is preferably administered orally.

Atazanavir bisulfate Pattern C material, Form A or Form E3 is employed for the above described pharmaceutical uses. Suitable compositions containing Pattern C material or Form A or Form E3 for oral administration include tablets, powders, capsules, and elixirs. About 10 to 600 mg of active ingredient is compounded with physiologically acceptable vehicle, carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavoring, etc., in a unit dose form as called for by accepted pharmaceutical practice.

26

Pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a resulting mixture, and processing the mixture, if desired or necessary, after the addition of appropriate excipients, into tablets, dragée cores, capsules or powders for oral use. It is also possible for the active ingredients to be incorporated into plastic carriers that allow the active ingredients to diffuse or be released in measured amounts.

The bulking agents or fillers will be present in the pharmaceutical compositions of the invention in an amount within the range from about 0 to about 95% by weight and preferably from about 10 to about 85% by weight of the composition. Examples of bulking agents or fillers suitable for use herein include, but are not limited to, cellulose derivatives such as microcrystalline cellulose or wood cellulose, lactose, sucrose, starch, pregelatinized starch, dextrose, mannitol, fructose, xylitol, sorbitol, corn starch, modified corn starch, inorganic salts such as calcium carbonate, calcium phosphate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, dextrin/dextrates, maltodextrin, compressible sugars, and other known bulking agents or fillers, and/or mixtures of two or more thereof, preferably lactose.

A binder will be optionally present in the pharmaceutical compositions of the invention in an amount within the range from about 0 to about 20% weight, preferably from about 1 to about 10% by weight of the composition. Examples of binders suitable for use herein include, but are not limited to, hydroxypropyl cellulose, corn starch, pregelatinized starch, modified corn starch, polyvinyl pyrrolidone (PVP) (molecular weight ranging from about 5,000 to about 80,000, preferably about 40,000), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), lactose, gum acacia, ethyl cellulose, cellulose acetate, as well as a wax binder such as carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes or microcrystalline wax, as well as other conventional binding agent and/or mixtures by two or more thereof, preferably hydroxypropyl cellulose.

The disintegrant will be optionally present in the pharmaceutical composition of the invention in an amount within the range from about 0 to about 20% by weight, preferably from about 0.25 to about 15% by weight of the composition. Examples of disintegrants suitable for use herein include, but are not limited to, croscarmellose sodium, crospovidone, potato starch, pregelatinized starch, corn starch, sodium starch

27

glycolate, microcrystalline cellulose, or other known disintegrant, preferably croscarmellose sodium.

5 The lubricant will be optionally present in the pharmaceutical composition of the invention in an amount within the range from about 0.1 to about 4% by weight, preferably from about 0.2 to about 2% by weight of the composition. Examples of
10 tableting lubricants suitable for use herein include, but are not limited to, magnesium stearate, zinc stearate, calcium stearate, talc, carnauba wax, stearic acid, palmitic acid, sodium stearyl fumarate or hydrogenated vegetable oils and fats, or other known tableting lubricants, and/or mixtures of two or more thereof, preferably magnesium
15 stearate.

Capsules are hard gelatin capsules and also soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The hard gelatin capsules may include the active ingredient in the form of granules, for example with fillers, such as
20 lactose, binders, such as starches, crospovidone and/or glidants, such as talc or magnesium stearate, and if desired with stabilizers. In soft gelatin capsules the active
15 ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable oily excipients, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it likewise being possible for stabilizers and/or antibacterial agents to be added.

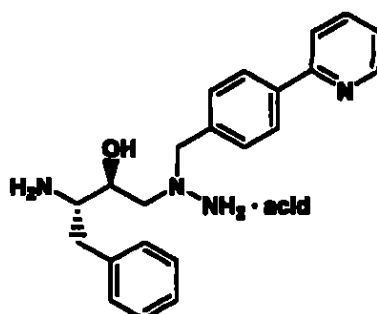
The following examples represent preferred embodiments of the invention.
20

EXAMPLE 1

1-[4-(Pyridin-2-yl)phenyl]-5(S)-2,5-bis([N-(methoxycarbonyl)-L-tert-leucyl]amino)-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane,
Bisulfate salt (Form A) (Atazanavir bisulfate – Form A)

5

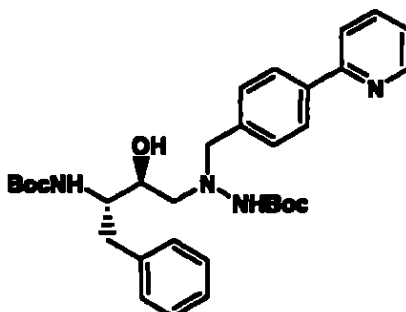
A.



(1-[4-(Pyridin-2-yl)phenyl]-5(S)-2,5-bis[tert-butyloxycarbonyl]amino]-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane.3HCl (Triamine.3HCl Salt))

10

To a 1000 mL, 3-neck, round-bottom flask fitted with mechanical stirrer, nitrogen inlet and temperature probe was added the protected triamine 1-[4-(pyridin-2-yl)phenyl]-5(S)-2,5-bis[tert-butyloxycarbonyl]amino]-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane



15

(100 g, 0.178 mol), and CH_2Cl_2 (500 mL; 5 mL/g of protected triamine input) (prepared as described in Z. Xu et al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) and the resulting slurry was agitated while maintaining the temperature at from about 5 to about 22°C.

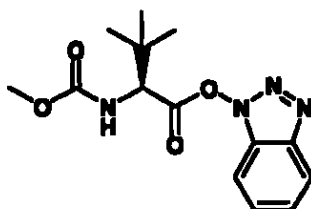
20

Concentrated hydrochloric acid (68 mL, 0.82 mole, 4.6 eq.) was added to the reaction mixture at a rate such that the temperature of the reaction mixture remained

between 5 and 30°C. The reaction mixture was heated to 30 to 40°C and agitated until the reaction was judged complete by HPLC assay.

Water was added (70-210 mL, 0.7-2.1 mL/g protected triamine input) to the reaction mixture, the reaction mixture was agitated for 15 minutes and the phases were allowed to separate. The upper, product (triamine.3HCl salt)-rich aqueous oil was transferred to an addition funnel.

B.



10 (Active Ester of N-methoxycarbonyl-L-tert-leucine ())

To a 3000 mL, 3-neck round bottom flask fitted with mechanical stirrer, addition funnel, nitrogen inlet, and temperature probe was added N-methoxycarbonyl-L-tert-leucine (77.2g, 0.408 mol, 2.30 eq.), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (60.8 g, 0.450 mol, 2.53 eq.), and N-ethyl N'-dimethylaminopropyl carbodiimide (EDAC) (82.0 g, 0.430 mol, 2.42 eq.), followed by CH₂Cl₂ (880 mL; 8.8 mL/g of protected triamine input) and the mixture was stirred at ambient temperature (18-25°C) until formation of the active ester is complete, as judged by HPLC.

20 C. 1-[4-(Pyridin-2-yl)phenyl]-5(S)-2,5-bis[[N-(methoxycarbonyl)-L-tert-leuciny]amino]-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane (atazanavir free base)

Anhydrous dibasic potassium phosphate (K₂HPO₄; 226 g., 1.30 mol, 7.30 eq. wrt protected triamine) was dissolved in 1130 mL of water (11.3 mL/g of protected amine; 5 mL/g of K₂HPO₄).

25 The K₂HPO₄ solution was added to the active ester solution prepared in Part B. To the stirred active ester/aqueous K₂HPO₄ mixture was slowly added the aqueous

31

30

solution of Part A hydrogen chloride salt over a period of 1.5 to 2.0 h while maintaining agitation and a pot temperature between 5 and 20°C.

After the addition of the solution of the Part A hydrogen chloride salt was complete, the reaction mixture (coupling reaction) was heated to 30-40°C and agitated until the coupling reaction was judged complete by HPLC assay.

The coupling mixture was cooled to 15 to 20°C and the lower, product rich organic phase was separated from the upper, spent aqueous phase.

The product rich organic phase was washed with 1M NaH₂PO₄ (880 mL; pH=1.5; 8.8 mL/g of protected triamine input; 5 mole eq. wrt protected triamine), the phases were allowed to separate, and the spent aqueous phase was removed.

The washed product rich organic phase was stirred with 0.5 N NaOH (800 mL; 8 mL/g of protected triamine input) until HPLC assay of the rich organic phase showed the active esters to be below 0.3 I.I. each. The phases were allowed to separate and the spent aqueous phase was removed.

The rich organic phase was washed with 5% NaH₂PO₄ (450 mL, 4.5 mL/g of protected triamine input; pH=4.3), the phases were allowed to separate and the spent aqueous phase was removed.

The rich organic phase was washed with 10 w/v% NaCl (475 mL, 4.75 mL/g of protected triamine input) and the spent aqueous phase was removed.

The concentration of title free base in solution was 120 to 150 mg/mL with an in-process calculated yield of 95-100 mol%.

D. Solvent Exchange from CH₂Cl₂ into Acetone/N-Methylpyrrolidone

To the rich Part C free base solution in a 3000 mL, 3-neck round-bottom flask fitted with mechanical stirrer, temperature probe, and distillation condenser, was added N-methylpyrrolidone (148 mL; 1.25 mL/g of Part C free base based on in-process quantification assay). The solution was concentrated to ca. 360 mL (2.5-3.5 mL/g of Part C free base) using a jacket temperature of 70°C or less; 500 mL of acetone (4-5 mL/g of Part C free base) was added to the concentrated solution and the mixture was distilled to a volume of about 400 mL or less.

The acetone addition and distillation were repeated until in-process assay indicated the CH₂Cl₂ level had reached the target endpoint. At crystallization volume,

the CH₂Cl₂ content in the rich organic solution was 0.77 v/v %. Acetone was added to the concentrated free base solution to reach a total solution of 16 mL/g of free base. The bath temperature was maintained at 40-50°C to prevent crystallization of free base. The solution was polish filtered through a 10-micron or finer filter while
5 maintaining the temperature at 40 to 50°C. The polish filter was rinsed with acetone (125 mL, 1.0 mL/g of free base) and the rinse was added to the rich free base acetone/N-methylpyrrolidone solution which was used in the next step.

**E. 1-[4-(Pyridin-2-yl)phenyl]-5(S)-2,5-bis{[N-(methoxycarbonyl)-L-tert-
10 leuciny]amino}-4(S)-hydroxy-6-phenyl-2-azahexane bisulfate salt**

About 10% (2 g) of the total charge of concentrated sulfuric acid (19 g, 1.10 eq.) was added to the free base acetone/N-methylpyrrolidone solution of Part D, while maintaining the temperature at 40-50°C, via subsurface addition.

The reaction mixture was seeded with 5.0 wt % (wrt calculated free base in
15 solution) of bisulfate salt. The seeded mixture was agitated at 40-50°C for at least 30 minutes during which time the bisulfate salt began crystallizing as evidenced by the mixture increasing in opacity during this time.

The remaining sulfuric acid (17.8 g) was added over ca. 5 h in five stages according to the following protocol, defined by a cubic equation, while keeping the
20 temperature at 40-50°C.

The rate of each addition stage was determined according to the cubic equation described hereinbefore and is shown in the table below.

TABLE 1

Stage	mL/kg/h	mL(H ₂ SO ₄)/h	g(H ₂ SO ₄)/h	Duration (min)
1	4.62	0.579	1.065	60
2	6.93	0.868	1.597	60
3	16.55	2.073	3.814	60
4	30.26	3.790	6.974	60
5	48.47	6.071	11.171	23

25 After addition of H₂SO₄ was complete, the slurry was cooled to 20-25°C for at least 1 h with agitation. The slurry was agitated at 20-25°C for at least 1 h. The

bisulfate salt was filtered and the mother liquor was recycled as needed to effect complete transfer. The filter cake was washed with acetone (5-10 mL/g of free base; 1200 mL acetone). The bisulfate salt was dried at NMT 55°C under vacuum until the LOD <1% to produce a crystalline material.

5 The crystalline product was analyzed by PXRD, DSC and TGA patterns and SSNMR spectrum and found to be (non-solvated) Form A crystals of the title bisulfate (see Figures 1 to 5).

TABLE 2

Table of Crystallographic Data

Form A

T/°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	sg	dcalc	R
+22	9.861(5)	29.245(6)	8.327(2)	93.56(2)	114.77(3)	80.49(3)	2150(2)	2	P1	1.240	0.06

T= temp(°C) for the crystallographic data.

Z' = number of drug molecules per asymmetric unit

TABLE 3

**Table Of Fractional Parameters and Their Estimated Standard Deviations
for Form A**

Atom	x	y	z	B(A ²)
S1	0.3230(4)	0.5467(1)	0.5608(5)	8.0(1)
O100	0.431(1)	0.5060(3)	0.649(1)	11.1(3)
O102	0.335(1)	0.5498(4)	0.383(1)	12.0(4)
O103	0.360(1)	0.5877(4)	0.655(2)	12.0(4)
O104	0.176(1)	0.5384(4)	0.528(1)	11.8(4)
S51	0.6177(4)	0.4505(1)	0.4003(5)	7.2(1)
O150	0.596(1)	0.4430(4)	0.564(1)	12.5(4)
O152	0.518(1)	0.4921(4)	0.317(1)	13.8(4)
O153	0.588(1)	0.4121(3)	0.289(2)	12.2(4)
O154	0.768(1)	0.4587(4)	0.454(1)	12.1(4)
O4	0.6985(7)	0.1753(3)	0.6456(9)	5.7(2)
O7	0.1687(8)	0.1941(3)	0.3411(9)	6.5(2)
O11	-0.0352(7)	0.2482(3)	0.0308(8)	5.7(2)
O14	0.2280(7)	0.1769(3)	-0.233(1)	6.1(2)
O15	0.0399(8)	0.1335(3)	-0.330(1)	6.4(2)
O17	0.6169(7)	0.2821(3)	0.963(1)	7.1(2)

36

33

Atom	x	y	z	B(A ²)
O18	0.3750(7)	0.2905(3)	0.9136(9)	6.2(2)
N2	0.5015(9)	0.2182(3)	0.902(1)	4.5(2)
N5	0.4642(8)	0.1647(3)	0.6001(9)	4.2(2)
N9	0.2317(9)	0.2788(3)	0.256(1)	5.1(2)
N10	0.1820(9)	0.2760(3)	0.069(1)	4.6(2)
N13	-0.0148(8)	0.2083(3)	-0.280(1)	4.6(2)
N39	-0.087(1)	0.5265(3)	0.272(1)	6.1(3)
C1	0.491(1)	0.2627(4)	0.924(1)	5.5(3)
C3	0.6381(9)	0.1908(3)	0.892(1)	4.0(2)
C4	0.600(1)	0.1764(4)	0.702(1)	4.6(3)
C6	0.420(1)	0.1551(4)	0.403(1)	5.1(3)
C7	0.295(1)	0.1936(4)	0.297(1)	5.1(3)
C8	0.357(1)	0.2400(4)	0.346(2)	5.4(3)
C11	0.051(1)	0.2592(4)	-0.028(1)	4.9(3)
C12	0.024(1)	0.2531(4)	-0.223(1)	4.5(3)
C14	0.094(1)	0.1732(4)	-0.280(1)	4.7(3)
C16	0.146(2)	0.0943(5)	-0.342(2)	10.9(5)
C19	0.616(1)	0.3313(4)	0.996(2)	8.1(4)
C20	0.701(1)	0.1485(4)	1.025(1)	5.8(3)
C21	0.842(1)	0.1219(5)	1.007(2)	7.9(4)
C22	0.583(2)	0.1160(5)	0.997(2)	8.0(4)
C23	0.748(2)	0.1713(5)	1.215(1)	8.2(4)
C24	0.365(1)	0.1079(4)	0.356(2)	6.6(4)
C25	0.484(1)	0.0691(4)	0.470(1)	6.5(3)
C26	0.643(2)	0.0684(5)	0.520(2)	8.4(5)
C27	0.753(2)	0.0293(6)	0.622(2)	11.4(6)
C28	0.709(3)	-0.0044(7)	0.691(3)	15.0(9)
C29	0.553(2)	-0.0032(5)	0.644(2)	14.2(7)
C30	0.441(2)	0.0343(5)	0.534(2)	10.8(4)
C31	0.291(1)	0.3229(4)	0.311(2)	5.7(3)
C32	0.177(1)	0.3650(4)	0.259(1)	5.4(3)
C33	0.224(1)	0.4064(4)	0.262(2)	6.3(3)
C34	0.122(1)	0.4487(5)	0.233(2)	6.9(4)
C35	-0.031(1)	0.4469(4)	0.189(1)	4.8(3)
C36	-0.081(1)	0.4043(4)	0.180(1)	5.6(3)
C37	0.019(1)	0.3629(4)	0.218(1)	5.4(3)
C38	-0.136(1)	0.4918(4)	0.170(1)	5.3(3)
C40	-0.170(1)	0.5683(4)	0.279(2)	7.8(4)
C41	-0.318(2)	0.5736(5)	0.158(2)	9.1(5)
C42	-0.376(2)	0.5403(5)	0.035(2)	9.0(5)
C43	-0.283(1)	0.4964(5)	0.039(2)	8.1(4)
C44	-0.096(1)	0.2937(4)	-0.345(1)	6.2(3)
C45	-0.258(1)	0.2901(5)	-0.366(2)	8.5(4)
C46	-0.085(2)	0.2890(6)	-0.530(2)	10.8(5)

34

34

Atom	x	y	z	B(A ²)
C47	-0.057(2)	0.3393(5)	-0.265(2)	8.9(5)
O54	0.2347(7)	0.8167(3)	0.8392(8)	5.3(2)
O57	0.7713(8)	0.7950(3)	1.0561(9)	5.9(2)
O61	0.9725(7)	0.7436(3)	0.9141(8)	5.3(2)
O64	0.7062(7)	0.8164(3)	0.427(1)	5.9(2)
O65	0.8911(8)	0.8598(2)	0.535(1)	6.1(2)
O67	0.3150(8)	0.7090(3)	1.184(1)	6.4(2)
O68	0.5587(9)	0.6986(3)	1.377(1)	6.6(2)
N52	0.4313(9)	0.7713(3)	1.271(1)	4.9(2)
N55	0.4709(8)	0.8265(3)	1.0332(9)	4.2(2)
N60	0.7555(8)	0.7179(3)	0.728(1)	4.6(2)
N63	0.9491(8)	0.7852(3)	0.601(1)	4.4(2)
N89	1.026(1)	0.4719(3)	0.711(1)	6.0(3)
C51	0.442(1)	0.7247(4)	1.282(1)	5.4(3)
C53	0.296(1)	0.7996(4)	1.141(1)	5.1(3)
C54	0.3347(9)	0.8159(3)	0.989(1)	4.1(3)
C56	0.519(1)	0.8353(4)	0.887(1)	4.7(3)
C57	0.644(1)	0.7959(4)	0.886(1)	4.5(3)
C58	0.587(1)	0.7494(4)	0.854(1)	5.2(3)
C61	0.884(1)	0.7334(4)	0.766(1)	4.2(3)
C62	0.914(1)	0.7392(4)	0.603(1)	4.4(3)
C64	0.839(1)	0.8196(4)	0.513(1)	4.6(3)
C66	0.785(2)	0.8996(5)	0.433(3)	12.1(7)
C69	0.323(1)	0.6588(4)	1.202(2)	8.8(5)
C70	0.237(1)	0.8409(4)	1.232(1)	5.6(3)
C71	0.092(1)	0.8701(5)	1.080(2)	7.6(4)
C72	0.352(1)	0.8744(4)	1.328(2)	7.1(4)
C73	0.187(1)	0.8195(6)	1.362(1)	8.9(4)
C74	0.570(1)	0.8825(4)	0.907(2)	6.4(3)
C75	0.450(1)	0.9206(4)	0.919(1)	6.3(3)
C76	0.296(2)	0.9236(5)	0.813(2)	8.1(4)
C77	0.188(2)	0.9614(6)	0.826(2)	11.2(5)
C78	0.244(2)	0.9942(6)	0.960(2)	15.2(7)
C79	0.405(3)	0.9935(6)	1.062(2)	13.9(7)
C80	0.504(2)	0.9552(4)	1.043(2)	9.3(5)
C81	0.644(1)	0.6672(4)	0.832(2)	6.2(3)
C82	0.762(1)	0.6266(3)	0.839(1)	4.7(3)
C83	0.723(1)	0.5934(4)	0.696(2)	6.1(3)
C84	0.822(1)	0.5547(4)	0.695(2)	5.9(3)
C85	0.967(1)	0.5478(4)	0.828(1)	5.0(3)
C86	1.009(1)	0.5783(4)	0.971(2)	6.6(4)
C87	0.908(1)	0.6184(4)	0.971(2)	6.4(4)
C88	1.076(1)	0.5070(4)	0.827(1)	5.5(3)
C90	1.111(1)	0.4326(4)	0.690(2)	7.4(4)

Atom	x	y	z	B(A ²)
C91	1.258(2)	0.4262(5)	0.792(2)	7.8(4)
C92	1.324(2)	0.4578(5)	0.918(2)	8.7(5)
C93	1.230(1)	0.4994(5)	0.936(2)	6.9(4)
C94	1.038(1)	0.7005(4)	0.584(1)	4.8(3)
C95	1.196(1)	0.7055(4)	0.717(2)	6.7(4)
C96	1.021(2)	0.7049(5)	0.392(2)	8.9(4)
C97	0.998(1)	0.6536(4)	0.614(2)	7.6(4)
N59	0.7084(8)	0.7114(3)	0.866(1)	5.1(2)
H391	0.047	0.523	0.383	6.0*
H891	0.931	0.477	0.646	5.8*
H15'	0.491	0.471	0.600	3.8*
H15''	0.440	0.512	0.322	4.6*

Most hydrogens have been omitted; only the hydrogens on N9 and the acid are included.

- 5 Anisotropically refined atoms are given in the form of the isotropic equivalent displacement parameter defined as: $(4/3) * [a^2 * B(1,1) + b^2 * B(2,2) + c^2 * B(3,3) + ab(\cos \gamma) * B(1,2) + ac(\cos \beta) * B(1,3) + bc(\cos \alpha) * B(2,3)]$.

- 10 Form A is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram having an endotherm typically within the range from about 165.6°C to about 200.9°C as shown in Figure 3.

Form A is also characterized by a thermal gravimetric analysis curve having a negligible weight loss up to about 100 to 150°C.

- 15 The crystals produced by cubic crystallization where H₂SO₄ is added at an increasing rate according to the cubic equation described above were relatively larger and more well-defined, and had a narrower particle size range and fewer fines, than crystals obtained employing constant addition rate crystallization.

- 20 The filter cake obtained using the cubic crystallization technique was less compressible than that obtained using constant addition rate crystallization, which aided in effective cake deliquoring and washing and produced a homogeneous product.

37

36

TABLE 4
Carbon-13 SSNMR Chemical Shifts for Form A, measured relative to TMS
(tetramethyl silane)

δ/ppm
26.9
27.5
33.9
37.7
49.2
53.5
62.7
63.3
66.0
69.2
69.5
122.6
123.7
125.3
126.1
127.6
128.5
129.4
131.1
134.4
138.8
139.7
140.6
143.2
143.9
149.9
150.3
153.9
159.3
172.0

EXAMPLE 2**Atazanavir Bisulfate – Pattern C Material****Method A:**

Form A crystals of atazanavir bisulfate (prepared as described in Example 1)
5 (25.33 g) were suspended in 200 mL of water and the mixture was stirred mechanically to produce a thick gel which was dried.

The dried mixture was ground with a spatula to produce Pattern C material. A powder X-ray diffraction pattern of Pattern C material is shown in Figure 6.

10 Method B:

Form A crystals of atazanavir bisulfate was wet granulated using a sufficient amount of water (about 40% w/w) in a suitable mixer-granulator. The wet mass was dried in an oven. The product was sized using a suitable screen. The x-ray diffraction pattern of the resultant product is consistent with Pattern C material as shown in
15 Figure 6.

Pattern C is characterized by the differential scanning calorimetry thermogram shown in Figure 7 having an endotherm typically in the range from about 76.7 to about 96.6°C and from about 156.8 to about 165.9°C.

Pattern C is also characterized by a thermal gravimetric analysis curve having
20 a weight loss of about 2.4% at about 125°C and about 4.4% at about 190°C as shown in Figure 8.

EXAMPLE 3**Atazanavir Bisulfate – Form E3 (Triethanol Solvate)**

25 Atazanavir free base (prepared as described in Example 1, Part C) (3.0 g, 4.26 mmol) was slurried in dry, 200 proof ethanol (20.25 mL, 6.75 mL/g of free base) in a 100 mL, 3-neck round-bottom flask fitted with a mechanical stirrer, temperature probe, and a pressure-equalizing liquid addition funnel.

Concentrated H₂SO₄ (0.25 mL, 0.46 g, 4.69 mmol, 1.1 eq.) was added to the
30 slurry of atazanavir free base which was maintained at 20-25°C. The resulting solution (KF of 0.2 to 1.0% water) was polish filtered (Whatman #1 paper), the filter rinsed with 2.25 mL of absolute ethanol and the rinse added to the filtered solution.

The solution was heated to 37°C and seeded with 10 mg of amorphous atazanavir bisulfate derived from Form E3 crystals (by exposing Form E3 crystals to ambient temperature), and the mixture was agitated for 15 min. Heptane (380 mL, 8.25 mL/g of free base) was added over 1 hour. The resulting crystallization mixture was
5 agitated for 8 h at 15-25°C. Crystallized atazanavir bisulfate was filtered on a Büchner funnel. The product cake was washed with 184 mL (4 mL/g of free base) of 1:1 ethanol : heptane. The product cake was washed with 46 mL (1 mL/g of free base) of heptane. The resulting product was dried under vacuum at 40-50°C until it
10 had an LOD = 0.97%. The yield of product was 47.7 g (0.0594 mol, 74.3 mol %) of atazanavir bisulfate Form E3 (triethanol solvate) with HPLC HI=100.0 (see Figures 9 and 10).

TABLE 5
Table of Crystallographic Data
Form E3

T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	sg	dcalc	R
-23	10.749(5)	13.450(4)	9.250(2)	98.33(2)	95.92(3)	102.82(3)	1277(2)	1	P1	1.223	0.06

T= temp(°C) for the crystallographic data.
Z' = number of drug molecules per asymmetric unit

TABLE 6
Table of Fractional Parameters and Their Estimated Standard Deviations
for Form E3

Atom	x	y	z	B(Å ²)	Occupany if not equal to 1
S99	0.5568(1)	0.0760(1)	0.5936(1)	3.45(2)	
O1	0.4200(5)	0.5541(4)	0.8496(5)	6.9(1)	
O2	0.2889(5)	0.6016(4)	1.0066(6)	8.1(1)	
O4	0.7004(4)	0.4509(3)	1.0233(4)	4.23(8)	
O8	0.2913(4)	0.2932(3)	1.1074(4)	4.23(8)	
O12	0.1057(4)	0.1088(3)	0.9299(4)	4.16(8)	
O15'	0.329(1)	-0.0602(9)	1.064(1)	4.8(3)*	.3
O15"	0.324(2)	-0.156(1)	1.003(2)	3.2(3)*	.17

40 39

Atom	x	y	z	B(A2)	Occupany if not equal to 1
O15	0.3312(7)	-0.1150(6)	1.0380(8)	4.9(1)*	.53
O16	0.1810(5)	-0.1433(3)	1.1819(4)	5.7(1)	
O86	0.391(1)	0.6646(7)	0.6196(9)	11.5(4)	
O89	0.3714(7)	0.5646(5)	0.3408(6)	6.5(2)	
O90	0.7502(4)	0.2721(3)	0.8957(5)	4.99(9)	
O95	0.4984(4)	0.0446(3)	0.7188(4)	4.50(8)	
O96	0.6644(4)	0.0315(3)	0.5660(4)	4.83(8)	
O97	0.4651(4)	0.0667(3)	0.4636(4)	5.08(9)	
O98	0.6112(5)	0.1957(3)	0.6332(5)	5.9(1)	
N2	0.4938(5)	0.6229(3)	1.0921(5)	4.8(1)	
N5	0.5365(4)	0.4385(3)	1.1609(4)	3.16(8)	
N10	0.2952(4)	0.2239(3)	0.8056(4)	3.17(8)	
N11	0.2716(4)	0.1163(3)	0.7961(4)	3.08(8)	
N14	0.1336(5)	-0.0874(4)	0.9743(5)	4.9(1)	
N38	-0.2764(4)	0.0574(3)	0.2878(4)	3.24(8)	
C1	0.4011(6)	0.5893(4)	0.9712(7)	5.3(1)	
C3	0.6225(5)	0.6026(4)	1.0813(5)	3.9(1)	
C4	0.6231(5)	0.4896(3)	1.0873(5)	3.19(9)	
C6	0.5220(5)	0.3284(3)	1.1691(5)	3.14(9)	
C8	0.4026(5)	0.2632(3)	1.0653(5)	3.21(9)	
C9	0.4165(5)	0.2747(4)	0.9050(5)	3.6(1)	
C12	0.1740(5)	0.0661(4)	0.8596(5)	3.4(1)	
C13	0.1592(5)	-0.0523(4)	0.8367(5)	3.8(1)	
C15	0.2248(6)	-0.1124(5)	1.0627(6)	4.6(1)	
C17	0.2720(9)	-0.1732(6)	1.2842(7)	7.3(2)	
C18	0.1818(9)	0.5715(9)	0.894(1)	11.2(3)	
C19	0.7292(7)	0.6818(4)	1.1928(7)	5.8(2)	
C20	0.725(1)	0.7914(6)	1.169(1)	10.7(3)	
C21	0.8613(9)	0.6645(8)	1.165(1)	10.5(3)	
C22	0.710(1)	0.6694(7)	1.3507(8)	10.2(3)	
C23	0.5158(5)	0.3135(4)	1.3298(5)	3.8(1)	
C24	0.6305(6)	0.3765(4)	1.4359(5)	4.0(1)	
C25	0.7519(7)	0.3708(6)	1.4192(7)	6.1(2)	
C26	0.8581(7)	0.4279(7)	1.5213(9)	7.9(2)	
C27	0.8398(8)	0.4935(6)	1.6375(8)	8.6(2)	
C28	0.715(1)	0.5002(6)	1.6576(7)	8.0(2)	
C29	0.6112(8)	0.4430(5)	1.5589(6)	6.0(2)	
C30	0.3043(5)	0.2519(4)	0.6582(5)	3.6(1)	
C31	0.1813(5)	0.2051(4)	0.5532(5)	3.4(1)	
C32	0.0645(5)	0.2123(4)	0.5934(5)	3.9(1)	
C33	-0.0489(5)	0.1725(4)	0.4957(5)	3.8(1)	
C34	-0.0441(5)	0.1243(4)	0.3503(5)	3.16(9)	
C35	0.0756(5)	0.1176(4)	0.3097(5)	3.9(1)	

41

40

Atom	x	y	z	B(A2)	Occupany if not equal to 1
C36	0.1867(5)	0.1568(4)	0.4095(5)	3.9(1)	
C37	-0.1615(5)	0.0853(4)	0.2417(4)	3.11(9)	
C39	-0.3885(5)	0.0247(4)	0.1969(5)	3.9(1)	
C40	-0.3891(5)	0.0200(4)	0.0470(5)	4.2(1)	
C41	-0.2737(6)	0.0469(4)	-0.0057(5)	4.1(1)	
C42	-0.1596(5)	0.0781(4)	0.0890(5)	3.7(1)	
C43	0.0488(6)	-0.1114(4)	0.7094(6)	4.6(1)	
C44	-0.0819(7)	-0.0958(6)	0.7378(9)	6.8(2)	
C45	0.0496(9)	-0.2266(5)	0.6929(9)	7.8(2)	
C46	0.0797(8)	-0.0738(5)	0.5667(7)	6.2(2)	
C84	0.569(1)	0.7880(9)	0.725(1)	6.3(3)	
C85	0.448(1)	0.7726(9)	0.673(2)	8.4(4)	
C87	0.204(1)	0.449(1)	0.405(2)	10.6(4)	
C88	0.240(1)	0.517(1)	0.316(1)	8.6(3)	
C91	0.8826(7)	0.2919(5)	0.8896(8)	5.8(2)	
C92	0.9613(7)	0.3439(6)	1.035(1)	7.8(2)	
H381	-0.275	0.053	0.403	3.2	
H891	0.397	0.602	0.446	6.6	
H981	0.658	0.219	0.717	6.6	

Most hydrogens have been omitted; only the hydrogens on N9 and the acid are included.

- 5 Anisotropically refined atoms are given in the form of the isotropic equivalent displacement parameter defined as: $(4/3) * [a^2*B(1,1) + b^2*B(2,2) + c^2*B(3,3) + ab(\cos \gamma)*B(1,2) + ac(\cos \beta)*B(1,3) + bc(\cos \alpha)*B(2,3)]$.

- 10 Form E3 is characterized by the differential scanning calorimetry thermogram having an endotherm typically within the range from about 89.4 to about 96.6 as shown in Figure 11.

Form E3 is also characterized by a thermal gravimetric analysis curve having a weight loss of about 14.7% at about 150°C as shown in Figure 11.

15

EXAMPLE 4

Atazanavir bisulfate Pattern C capsule formulations having the following compositions were prepared as described below.

Ingredient	Stock Granulation ^a (% w/w)	50-mg Capsule (mg/Capsule)	100-mg Capsule (mg/Capsule)	200-mg Capsule (mg/Capsule)
Atazanavir bisulfate	63.2	56.84 ^b	113.67 ^b	227.34 ^b
Lactose, Monohydrate, NF	30.4	27.33 ^c	54.69 ^c	109.35 ^c
Croscopovidone, NF	6.0	5.39	10.79	21.58
Magnesium Stearate, NF	0.4	0.36 ^d	0.72 ^d	1.44 ^d
Purified Water, USP or Water for Injection, USP	q.s. ^e	q.s. ^e	q.s. ^e	q.s. ^e
Size #4 Capsule	—	1 Each	—	—
Size #2 Capsule	—	—	1 Each	—
Size #0 Capsule	—	—	—	1 Each
Total Fill Weight	100.0	89.9	179.9	359.7

5

^a Atazanavir bisulfate Stock Granulation for Capsules (55.5% w/w as the Free Base) was used to manufacture the 50 mg, 100 mg, and 200 mg capsules.

^b This amount is expressed in terms of atazanavir bisulfate at 100% potency, and is equal to 55.5% w/w as the Free Base.

10

^c The amount of lactose, hydrous will vary depending on the purity of atazanavir bisulfate and the amount of magnesium stearate used.

^d The amount of magnesium stearate used may vary from 0.4% w/w to 0.8% w/w.

15

^e This is used for processing only and is removed by drying.

20 The stock granulation of atazanavir bisulfate was prepared as follows, in which Pattern C material was formed.

Atazanavir bisulfate Form A, lactose hydrous, and a portion of croscopovidone (3 % by weight of total croscopovidone present) were mixed in a planetary mixer. The resulting blend was wet granulated with purified water to convert Form A to Pattern C material. The wet granulation was dried in a tray dryer and was sized using a hammer

25

43

42

mill. The remaining crospovidone was added to the milled granulation and the mixture was mixed in a PK V-blender. Magnesium stearate was added and the mixture was mixed until a substantially uniform stock granulation was formed.

The appropriate weight of stock granulations were filled into capsules to
5 produce 50 mg, 100 mg and 200 mg capsules containing atazanavir bisulfate.

EXAMPLE 5

Atazanavir bisulfate Form A material powder for oral use formulation having the following composition is prepared as described below.

10

Ingredients	Amount (% w/w)
Atazanavir Bisulfate Form A	3.79
Aspartame, NF	10.00
Sucrose, NF	81.21
Orange vanilla flavor	5.00

Atazanavir bisulfate Form A is mixed with aspartame, orange vanilla flavor and sucrose in a suitable mixer. The mixture is milled using a hammer mill, followed by a second mixing operation to obtain a uniform mixture. The product is filled into
15 high density polyethylene bottles.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing atazanavir bisulfate in the form of Form A crystals, which comprises reacting a solution of atazanavir free base in an organic solvent, in which the bisulfate salt of atazanavir is substantially insoluble, with a first portion of concentrated sulfuric acid in an amount to react with less than about 15% by weight of the atazanavir free base, adding seeds of Form A crystals of atazanavir bisulfate to the reaction mixture, as crystals of atazanavir bisulfate form, adding additional concentrated sulfuric acid in multiple stages to effect formation of atazanavir bisulfate crystals, and drying the atazanavir bisulfate to form Form A crystals.
2. The process as defined in Claim 1 wherein the solution of atazanavir free base is initially reacted with from about 5 to about 15% by weight of the total amount of sulfuric acid employed.
3. The process as defined in Claim 1 wherein the solution of atazanavir free base is initially reacted with from about 8 to about 12% by weight of the total amount of sulfuric acid employed.
4. The process as defined in Claim 1 wherein the atazanavir free base is reacted with the first portion of sulfuric acid at a temperature within the range from about 35 to about 55°C.
5. The process as defined in Claim 1 wherein the solution of atazanavir free base is heated to a temperature within the range from about 35 to about 55°C before it is reacted with sulfuric acid.
6. The process as defined in Claim 1 wherein the reaction mixture of atazanavir free base and sulfuric acid is seeded with from about 0.1 to about 80 weight % of Form A crystals based on the weight of atazanavir free base.

- 45 44
7. The process as defined in Claim 1 wherein the seeded reaction mixture is heated at a temperature within the range from about 35 to about 55°C.
8. The process as defined in Claim 1 wherein the organic solvent for the atazanavir free base is acetone, a mixture of acetone and N-methyl pyrrolidone, ethanol, or a mixture of ethanol and acetone.
9. Atazanavir bisulfate Pattern C material.
10. The compound as defined in Claim 9 which is Pattern C material atazanavir bisulfate characterized by the powder x-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 6.
11. The compound as defined in Claim 9 which is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram substantially in accordance with that shown in Figure 7.
12. The compound as defined in Claim 9 which is characterized by a thermal gravimetric analysis curve substantially in accordance with that shown in Figure 8.
13. The compound as defined in Claim 9 prepared by suspending Form A crystals of atazanavir bisulfate in water or subjecting Form A crystals of atazanavir bisulfate to a relatively high humidity of at least about 95 % RH for at least 24 hours or wet granulating Form A crystals of atazanavir bisulfate and then drying.
14. Pattern C prepared by the process of Claim 24.
15. The compound as defined in Claim 9 in the form of a pharmaceutical composition prepared by mixing Form A crystals of atazanavir bisulfate with one or more formulating excipients and water followed by drying.

- 45
16. Form E3 of atazanavir bisulfate.
17. The compound as defined in Claim 16 prepared as a triethanolate solvate of atazanavir bisulfate.
- 5 18. The compound as defined in Claim 16 as characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially in accordance with that shown in Figure 9.
- 10 19. The compound as defined in Claim 16 having the crystal structure substantially shown in Figure 10.
20. The compound as defined in Claim 16 which is characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 6.
- 15 21. The compound as defined in Claim 16 which is characterized by crystallographic data substantially equal to the following:
- Cell dimensions:
- 20 $a = 10.749(5) \text{ \AA}$
 $b = 13.450(4) \text{ \AA}$
 $c = 9.250(2) \text{ \AA}$
 $\alpha = 98.33(2)^\circ$
 $\beta = 95.92(3)^\circ$
 $\gamma = 102.82(3)^\circ$
- 25 Space group $P1$
Molecules/asymmetric unit 1
wherein said crystalline form is at about -23°C .
- 30 22. The compound as defined in Claim 16 which is characterized by a differential scanning calorimetry thermogram data substantially in accordance with that shown in Figure 11.

46

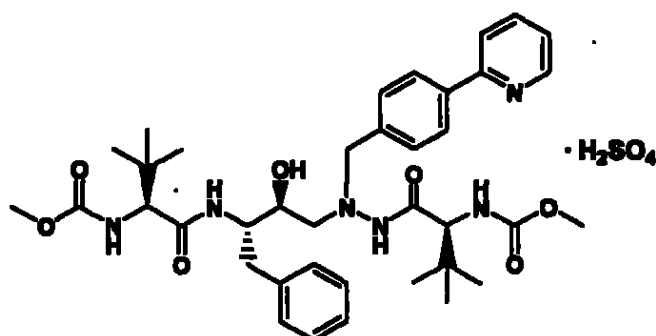
23. The compound as defined in Claim 16 which is characterized by a thermal gravimetric analysis curve substantially in accordance with that shown in Figure 11.

5

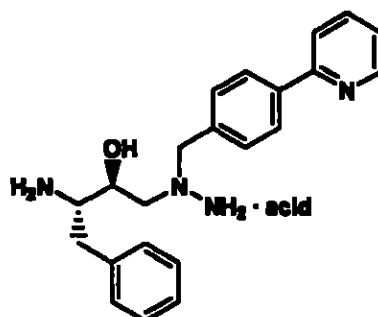
24. A process for preparing atazanavir bisulfate Pattern C material as defined in Claim 9, which comprises

- (a) suspending crystals of Form A atazanavir bisulfate in water and drying the suspension to form Pattern C material; or
- 10 (b) subjecting crystals of Form A atazanavir bisulfate to high relative humidity of greater than 95% RH for at least 24 hours to form Pattern C material; or
- (c) wet granulating atazanavir bisulfate and drying the wet granulation to form Pattern C material; or
- (d) mixing Form A crystals with one or more formulating excipients and
- 15 wet granulating the resulting mixture to directly form Pattern C material in admixture with the excipients.

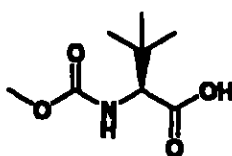
25. A process for preparing atazanavir bisulfate



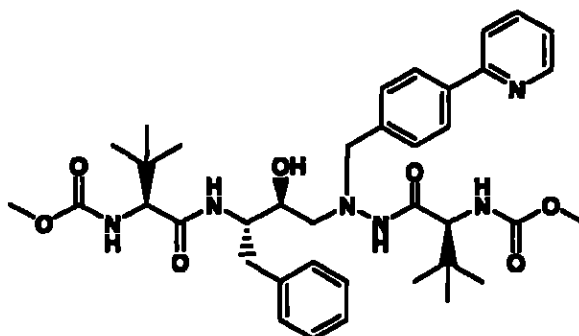
20 in the form of Form A crystals, which comprises preparing a triamine salt of the structure



and without isolating the triamine salt, reacting the triamine salt with an active ester of an acid of the structure

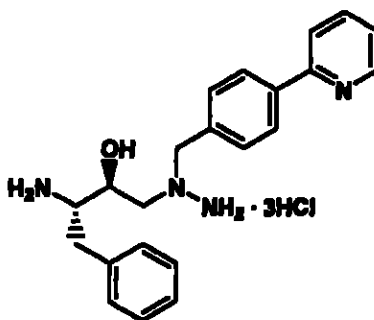


- 5 and a base in the presence of an organic solvent to form a solution of the atazanavir free base of the structure



and converting the free base to the corresponding bisulfate salt.

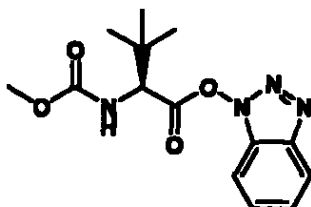
- 10 26. The process as defined in Claim 25 where the triamine salt is the hydrochloride salt



~~48~~

48

27. The process as defined in Claim 25 wherein the active ester of the acid has the structure



5 28. The process as defined in Claim 25 wherein the base is an alkali metal hydroxide, an alkaline earth metal hydroxide, an alkali metal carbonate, an alkaline earth metal carbonate, an alkali metal phosphate, an alkaline earth metal phosphate or an organic base.

10 29. The process, as defined in Claim 27 wherein the base is NaOH, KOH, Mg(OH)₂, K₂HPO₄, MgCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, triethylamine, diisopropylethylamine or N-methylmorpholine and the organic solvent is methylene chloride, ethyl acetate, dichloroethane, tetrahydrofuran, acetonitrile or N,N-dimethylformamide.

15 30. The process as defined in Claim 25 wherein the triamine salt and the active ester are reacted at a temperature within the range from about 30 to about 40°C.

20 31. The process as defined in Claim 30 wherein the triamine salt and the active ester are reacted in the presence of K₂HPO₄ as the base and methylene chloride as the solvent.

25 32. The process as defined in Claim 25 wherein the free base is converted to the corresponding bisulfate salt by treating a solution of free base in methylene chloride with N-methyl pyrrolidone and acetone, heating the above mixture to remove methylene chloride and treating the above mixture with sulfuric acid to form the bisulfate salt of the free base.

30

49

33. The process as defined in Claim 32 including the step of seeding the mixture of free base, acetone and N-methylpyrrolidone with crystals of atazanavir bisulfate.

5 34. The process as defined in Claim 25 wherein the sulfuric acid is added at an increasing rate according to the following equation

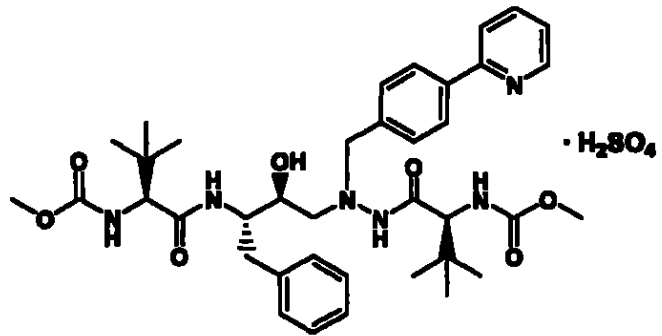
$$V_{\text{time}} = V_{\text{total}} \times \left(\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right)^3$$

10

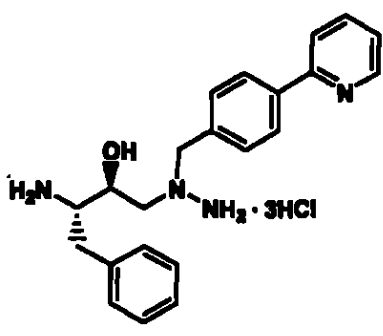
where

- V_{time} = Volume of sulfuric acid added during elapsed time period
- V_{total} = Total volume of acid representing the 90% charge
- time = Elapsed time in crystallization
- 15 $\text{time}_{\text{total}}$ = Total crystallization time or total time for acid charging

35. A process for preparing atazanavir bisulfate



which comprises preparing a triamine hydrogen chloride salt of the structure



20

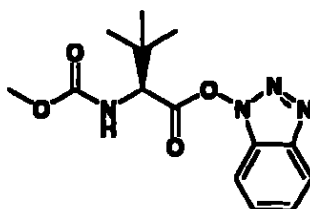
reacting the triamine hydrogen chloride salt with an active ester of structure

5

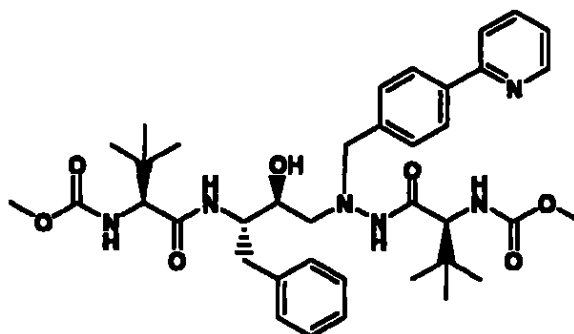
50

WO 2005/108349

PCT/US2005/015333



and K_2HPO_4 in the presence of methylene chloride to form a solution of the free base of the structure



5 in methylene chloride, and converting the free base to the corresponding bisulfate salt via a cubic crystallization technique.

36. A pharmaceutical formulation comprising atazanavir bisulfate
Pattern C material as defined in Claim 9 and a pharmaceutically acceptable carrier
10 therefor.

37. The formulation as defined in Claim 36 comprising atazanavir
bisulfate Pattern C material, one or more fillers, one or more disintegrants, optionally
one or more binders, and optionally one or more glidants or lubricants.
15

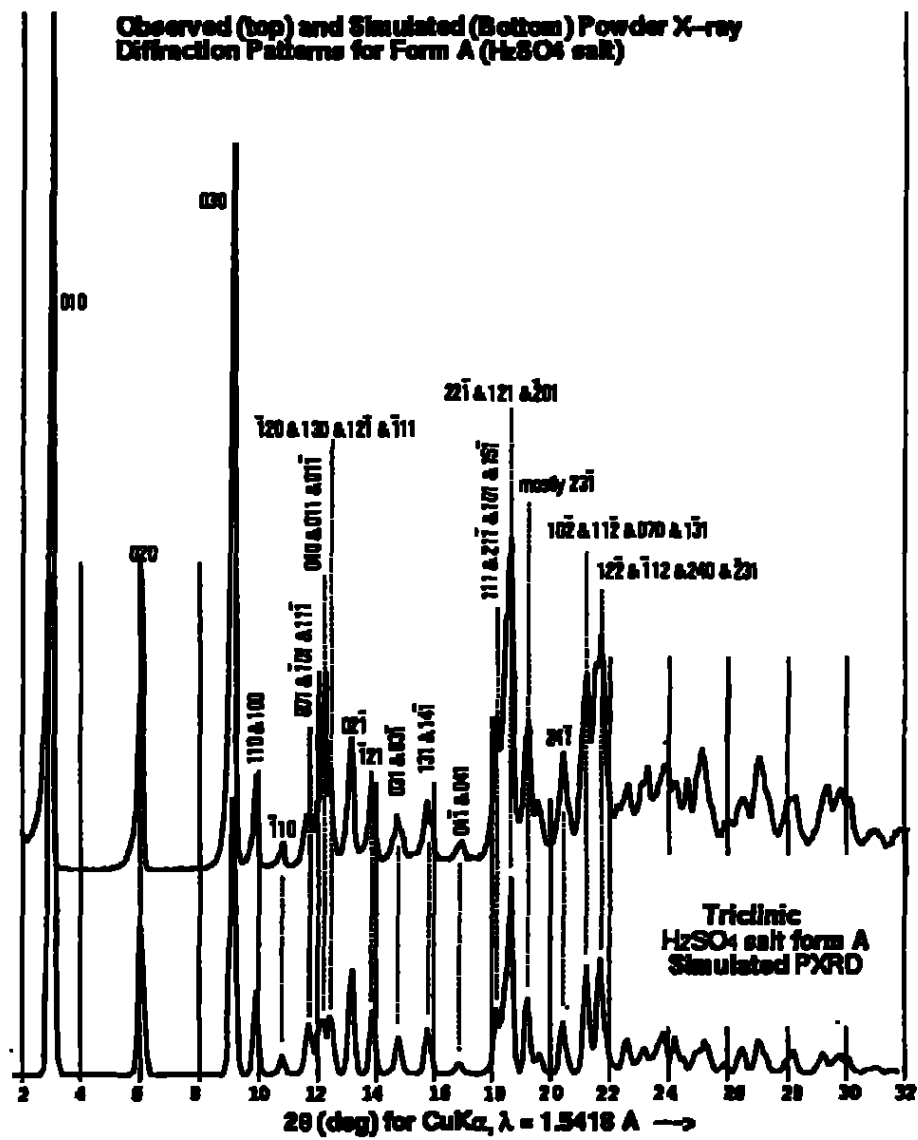
38. The formulation as defined in Claim 36 comprising atazanavir
bisulfate Pattern C material, lactose, crospovidone, and magnesium stearate.

39. A pharmaceutical formulation comprising Form E3 of atazanavir
20 bisulfate as defined in Claim 16 or Form A of atazanavir bisulfate and a
pharmaceutical acceptable carrier therefor.

40. A method of treating diseases caused by retroviruses, which comprises administering to a human patient in need of treatment a therapeutically effective amount of atazanavir bisulfate Pattern C material as defined in Claim 9 or Form A or Form E3.

5

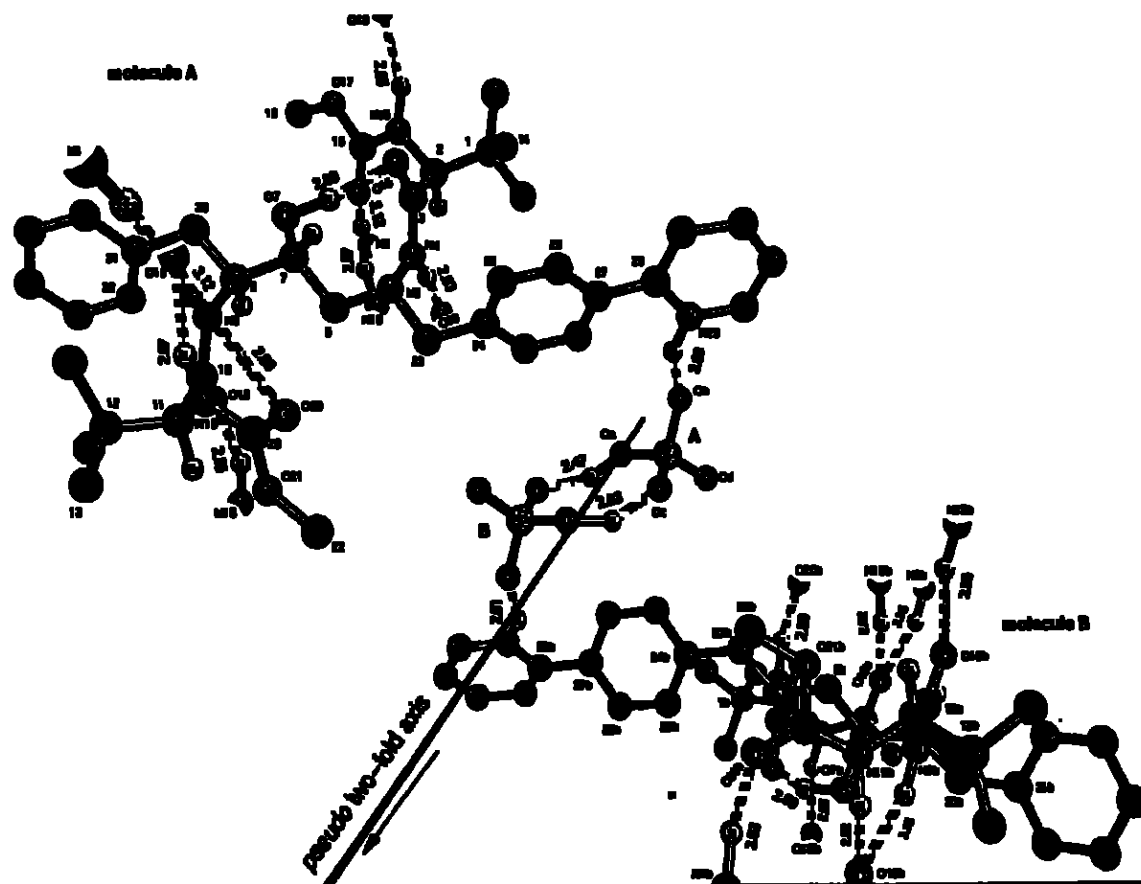
FIG. 1



2/11

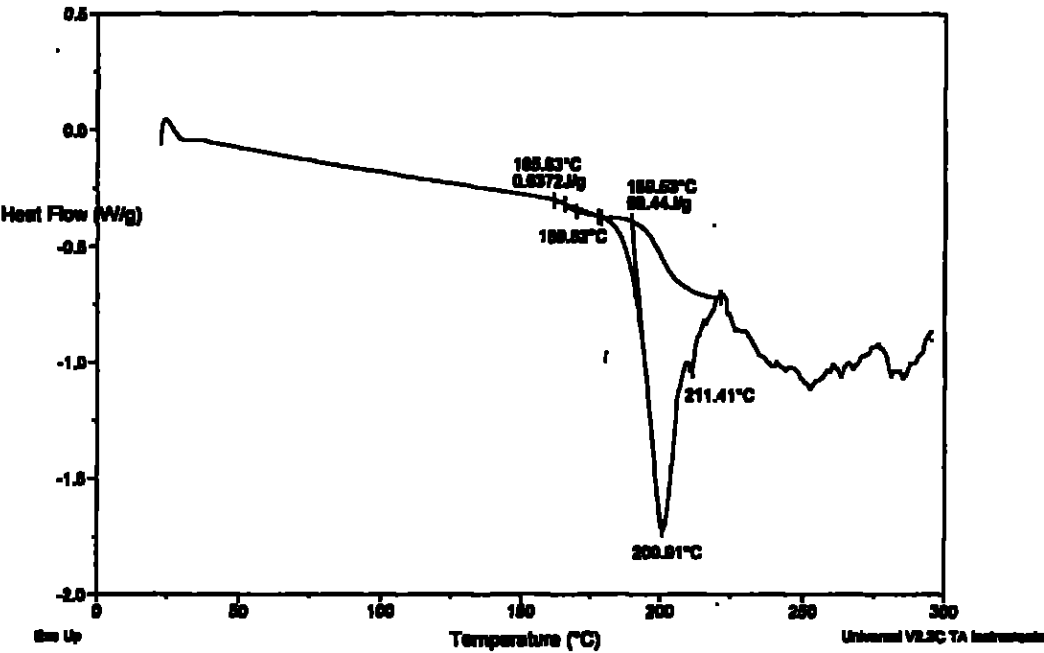
FIG. 2

Crystal structure of atazanavir Form A



3/11

FIG. 3
DSC

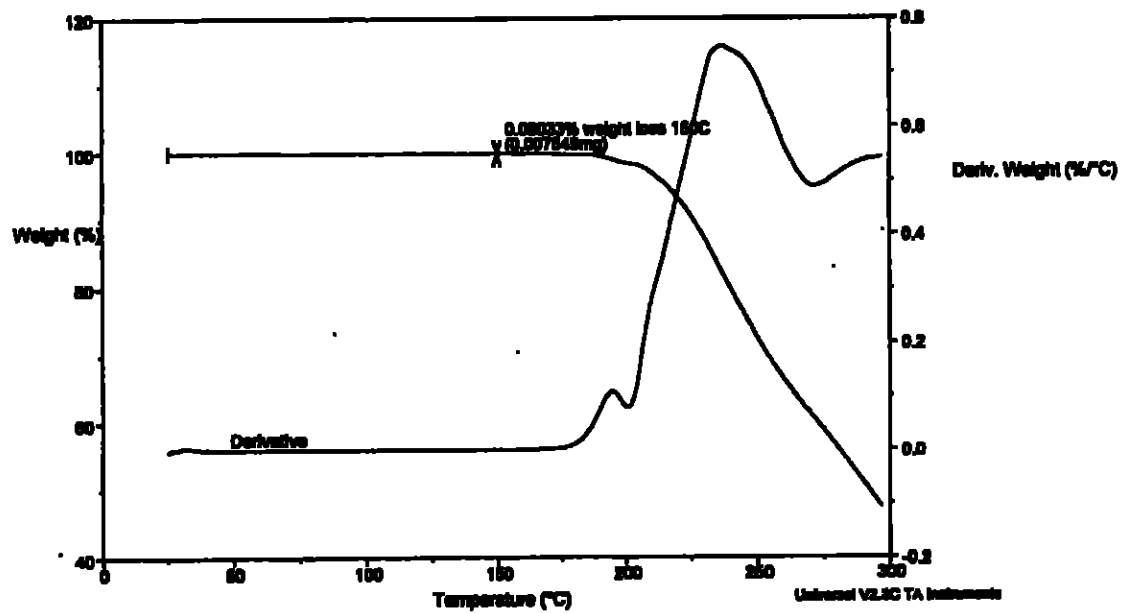


DSC Form A

4/11

FIG. 4

TGA



TGA Form A

27

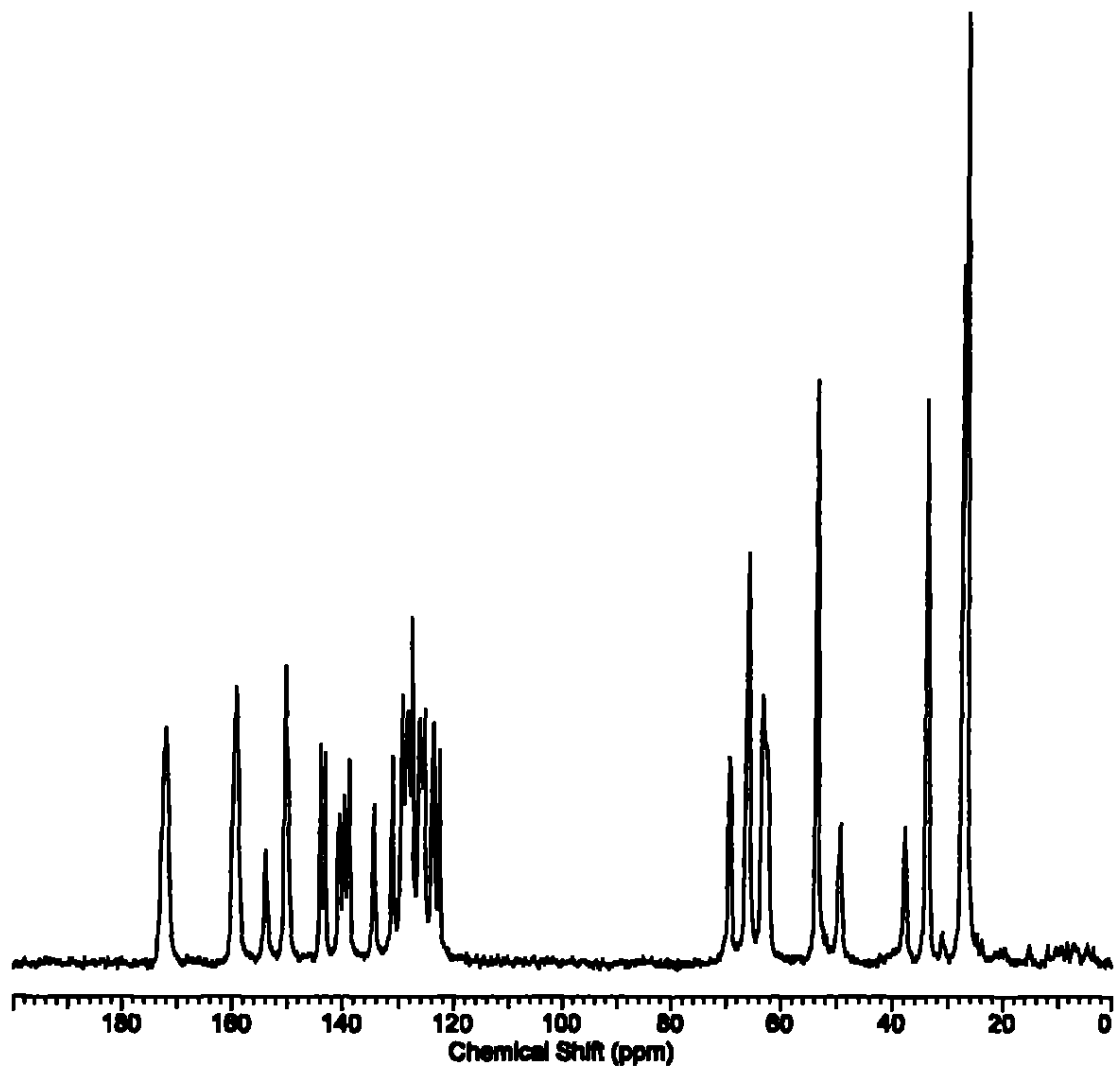
56

WO 2005/108349

PCT/US2005/015333

5/11

FIG. 5



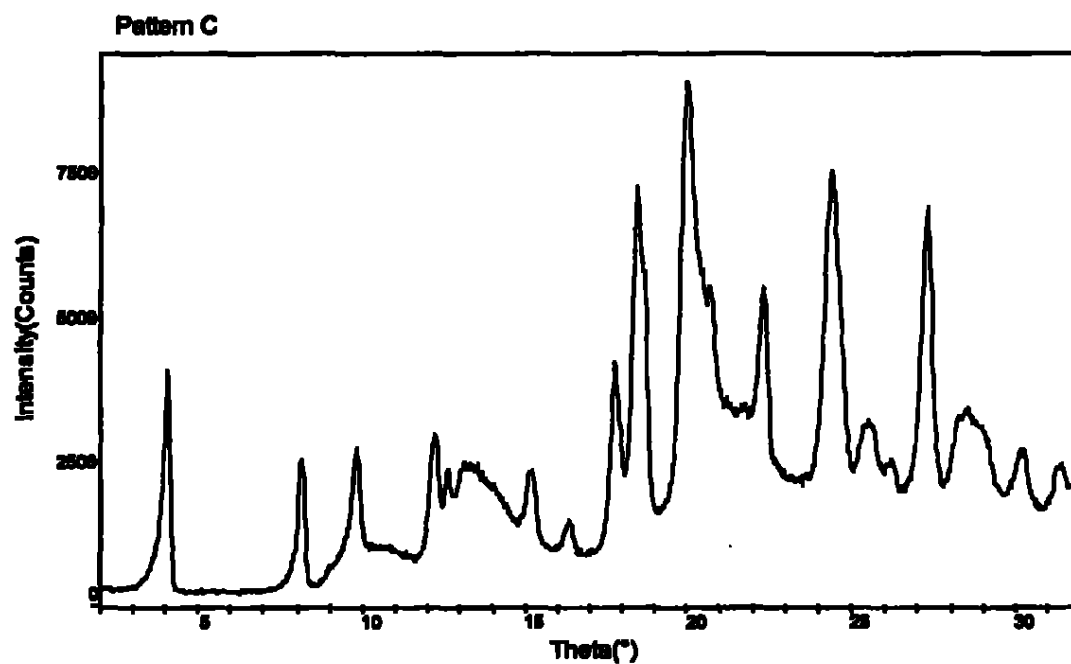
Carbon-13 SSNMR of FORM A

57

6/11

FIG. 6

Powder x-ray diffraction pattern of atazanavir Pattern C

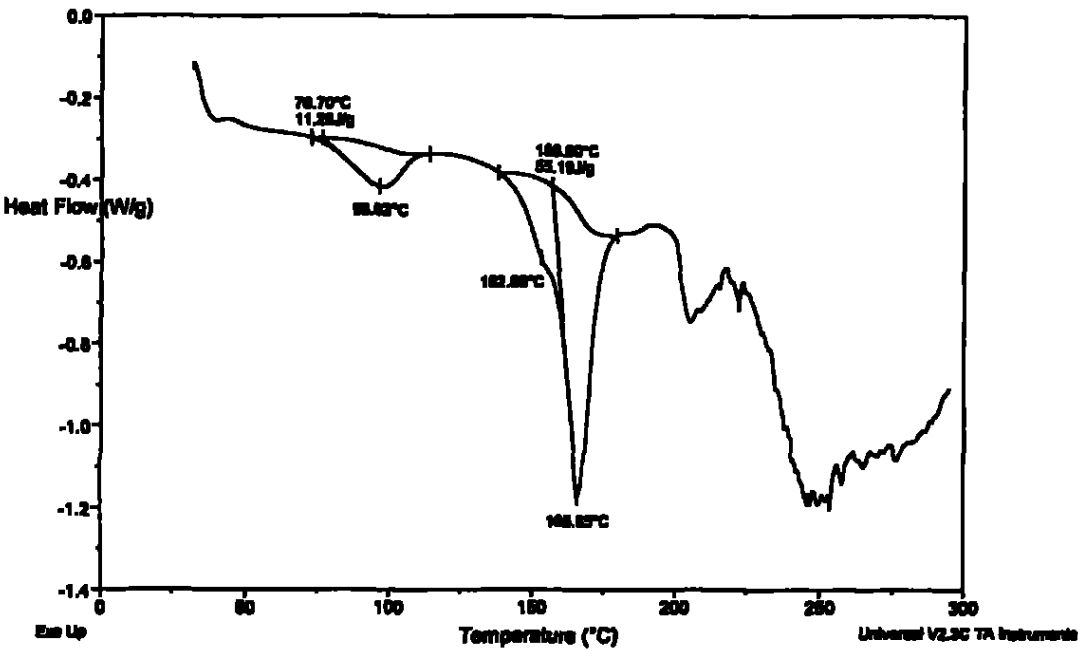


81

58

7/11

FIG. 7
DSC



DSC Pattern C

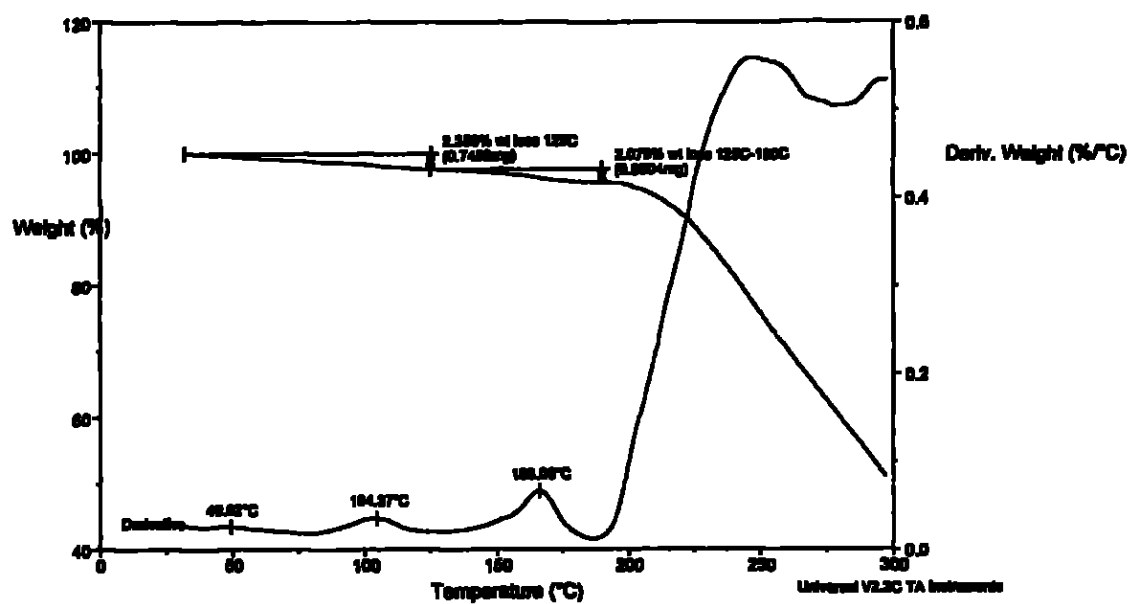
60

59

8/11

FIG. 8

TGA

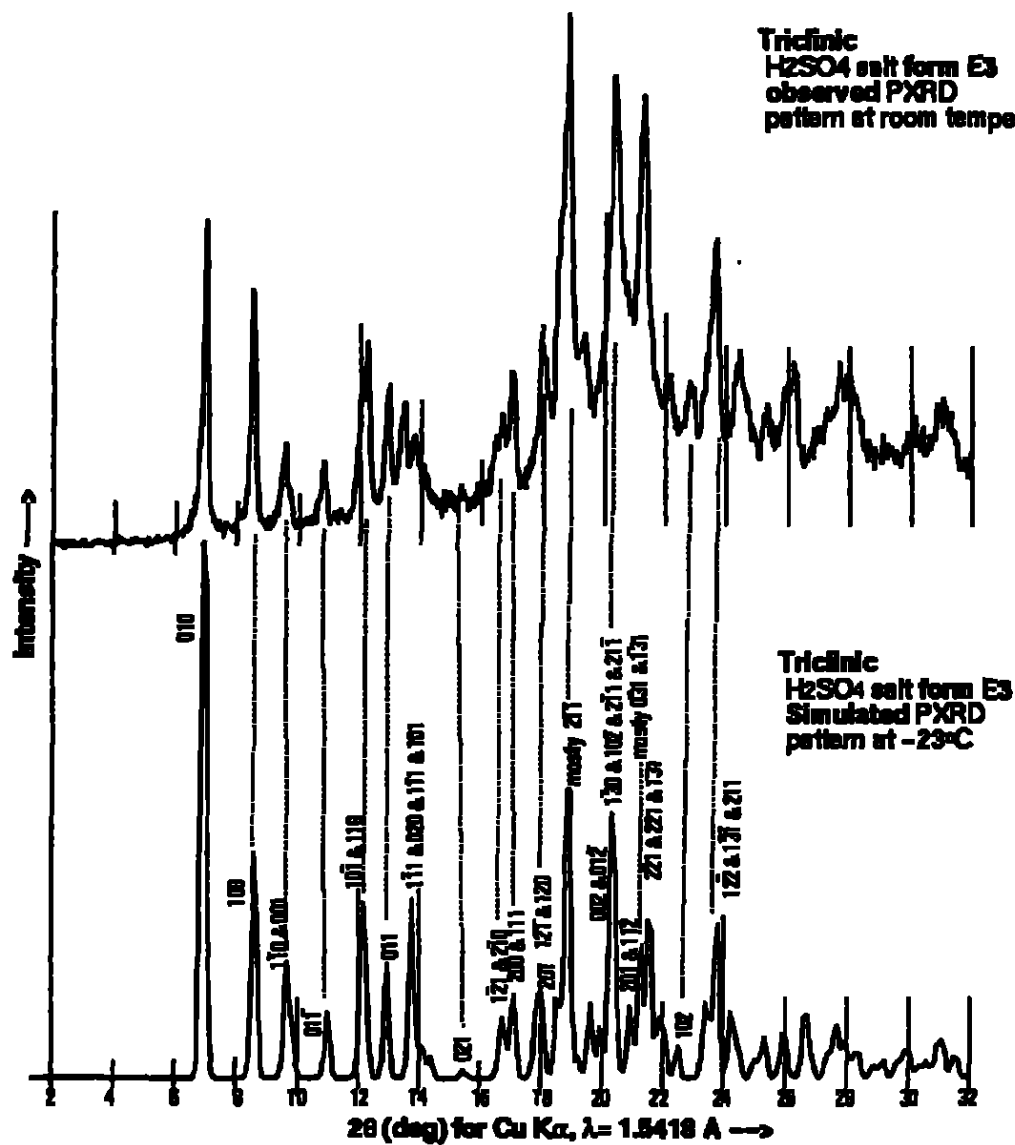


TGA Pattern C

9/11

FIG. 9

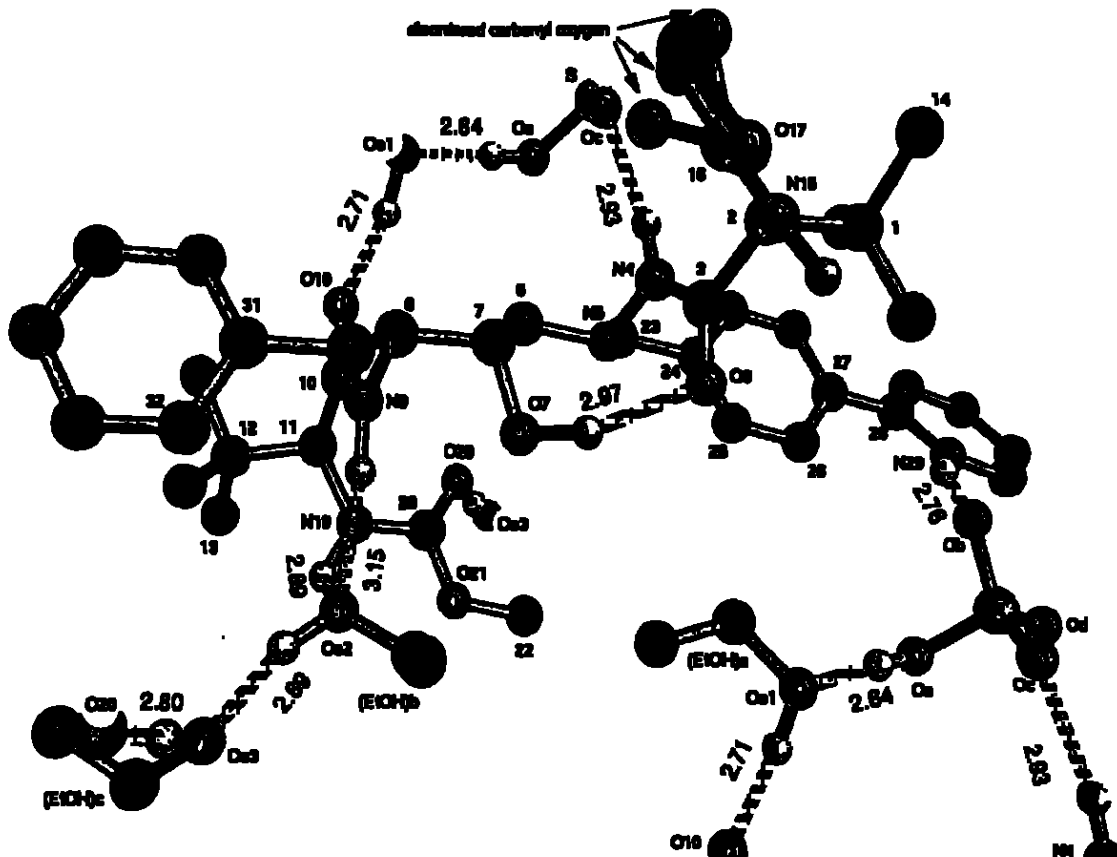
**Triclinic
H₂SO₄ salt form E3
observed PXRD
pattern at room temperature**



10/11

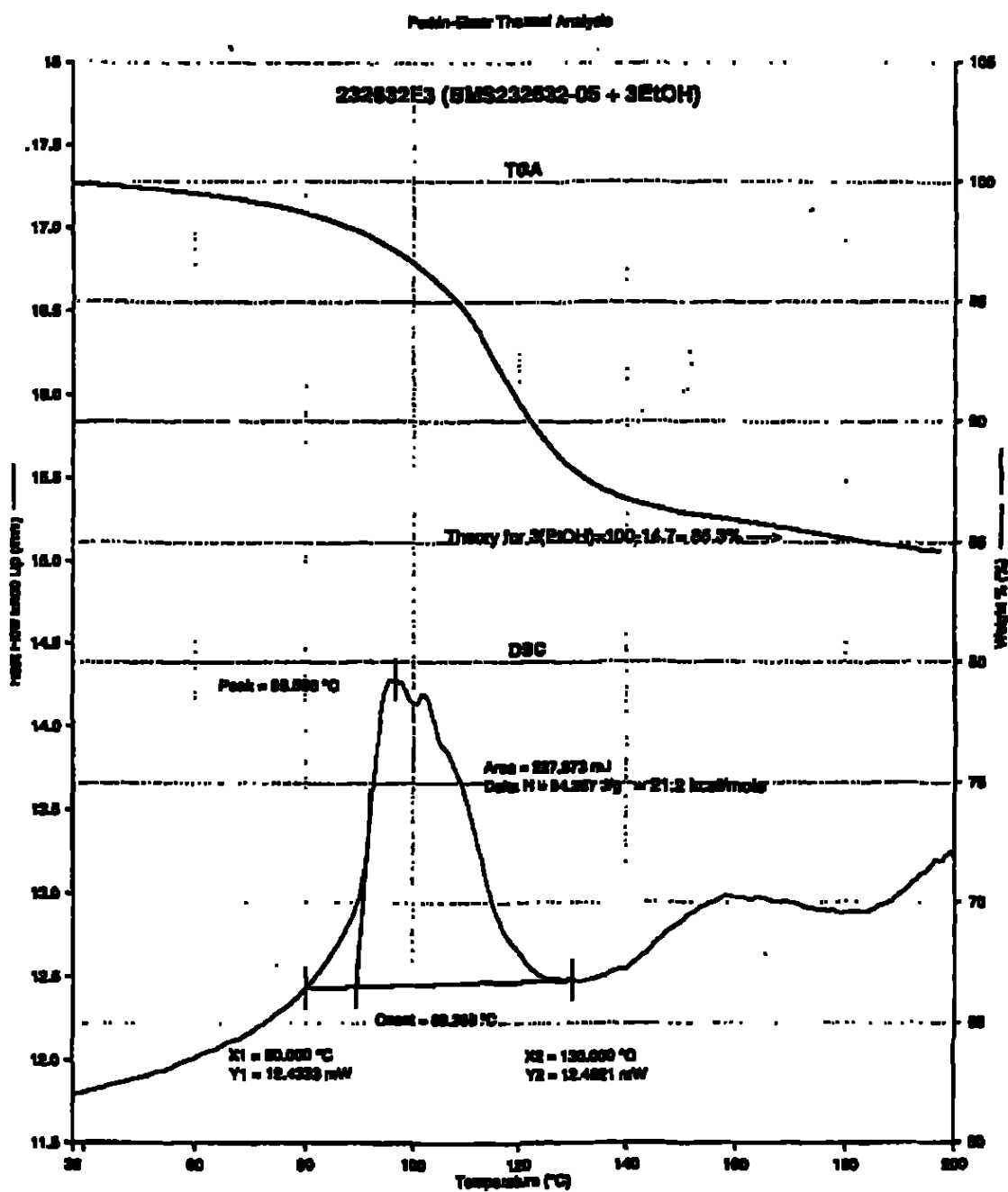
FIG. 10

Crystal structure of atazanavir Form E3



11/11

FIG. 11



DSC and TGA Form E3

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(LOGOTIPO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de publicación internacional:
17 de noviembre de 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/108349 A2(51) Clasificación⁷ de Patente Internacional: C07C 213/02

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/015333

(22) Fecha de presentación internacional: 3 de mayo de 2005 (03.05.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/568,043 4 de mayo de 2004 (04.05.2004) US

60/607,533 7 de septiembre de 2004 (07.09.2004) US

11/119,558 2 de mayo de 2005 (02.05.2005) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(73) Inventores/Solicitantes (solo para US): KIM, Soojin [US/US]; 21 Linden Avenue, West Orange, NJ 07052 (US). LOTZ, Bruce, T. [US/US]; 16 Windsor Lane, Yardville, NJ 08620 (US). MALLEY, Mary, F. [US/US]; 50 Marion Place, Lawrenceville, NJ 08648 (US). GOUGOUTAS, Jack, Z. [US/US]; 101 Westerly Road, Princeton, NJ 08540 (US). DAVIDOVICH, Martha [US/US]; 159 Fern Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). SRIVASTAVA, Sushil, K. [IN/US]; 9 Kayann Drive, Dayton, NJ 08810 (US).

(74) Agente: RODNEY, Burton; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados designados (a menos que de otra manera se indique, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que de otra manera se indique, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante a solicitar y otorgar una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— en cuanto al derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada

— sin reporte de búsqueda internacional y para volver a publicar durante la recepción de tal reporte

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, se refiere a las "Notas Guía en Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada edición regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMAS

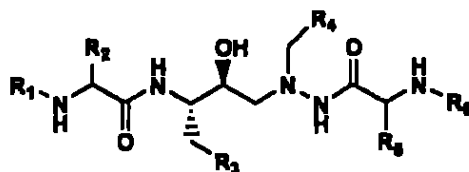
(57) Resumen: La presente invención se refiere a un proceso para preparar el bisulfato de atazanavir inhibidor de proteasa del VIH, en donde una solución de base libre de atazanavir se hace reaccionar con ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de aproximadamente 15% en peso de la base libre, se agregan semillas de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, y como cristales de la forma de bisulfato, se agrega ácido sulfúrico concentrado adicional en etapas múltiples a velocidades incrementadas de acuerdo con una ecuación cúbica, para efectuar la formación de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir. También se proporciona un proceso para preparar bisulfato de atazanavir como material de Configuración C. Una nueva forma de bisulfato de atazanavir también se proporciona la cual es la Forma I33, la cual es un solvato de trietanolato altamente cristalino de la sal de bisulfato de etanol.

PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMASCAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para
5 preparar el inhibidor de proteasa del VIH bisulfato de
atazanavir y nuevas formas del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Patente Norteamericana No. 5,849,911 de Fässler
et al., describe una serie de azapéptidos inhibidores de
10 proteasa del VIH (la cual incluye atazanavir) los cuales
tienen la estructura



15 en donde

R₁ es alcóxicarbonilo inferior,

R₂ es alquiltio inferior-alquilo inferior o alquilo
inferior secundario o terciario,

R₃ es fenilo que es insustituido o sustituido por
20 uno o más radicales de alcoxi inferior, o cicloalquilo de

C₄-C₈,

R₄ es fenilo o ciclohexilo cada uno sustituido en
la posición 4 por heterociclilo insaturado que se une por vía
25 de un átomo de carbono del anillo, tiene de 5 a 8 átomos en

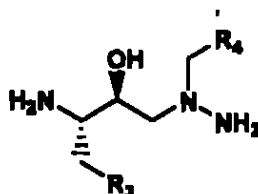
el anillo, contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfinilo (-SO-) y sulfonilo (-SO₂-) y es insustituido o sustituido por alquilo inferior o por fenil-alquilo inferior,

5 R₅, independientemente de R₂, tiene uno de los significados mencionados para R₂, y

 R₆, independientemente de R₁, es alcóxicarbonilo inferior, o una sal del mismo, siempre que al menos un grupo formador de sal esté presente, el cual incluye varias sales
10 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

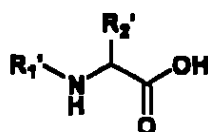
Diversos métodos para preparar los azapéptidos se proporcionan incluyendo la preparación de un compuesto donde R₁ y R₆, y R₂ y R₅ son en cada caso dos radicales idénticos, en donde un compuesto diamino de la estructura

15 (a)



se condensa con un ácido de la estructura

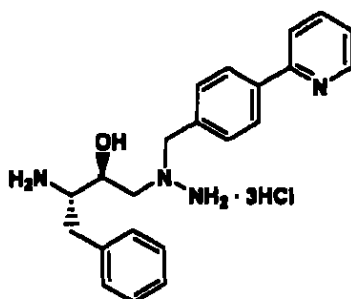
20 (b)



o con un derivado de ácido reactivo del mismo, en donde R₁ y R₂ son como se definieron para R₁ y R₆, y para R₂ y R₅,
25 respectivamente.

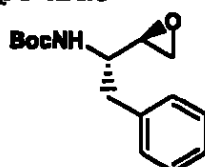
En la formación de atazanavir utilizando el método anterior el compuesto diamino (a) el cual tendrá la estructura

5

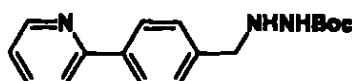


se prepara acoplando el epóxido

10

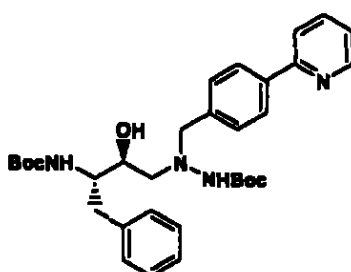


con un hidrazinocarbamato



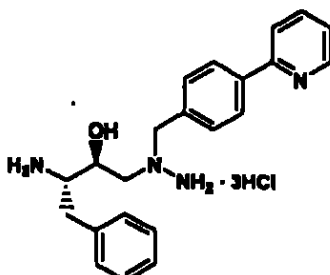
en presencia de alcohol isopropílico para formar la diamina protegida

15



la cual se trata con ácido clorhídrico en presencia de un solvente tal como tetrahidrofurano para formar la diamina (a)

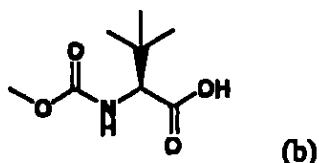
20



25

La diamina se aísla y se usa en la siguiente etapa de

acoplamiento donde se hace reaccionar con un ácido (b)

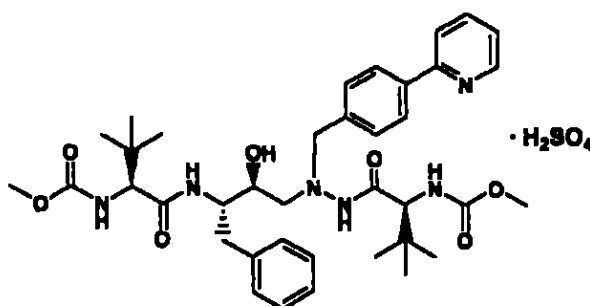


5 o un éster reactivo del mismo utilizando un agente de acoplamiento tal como O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N¹,N¹-tetrametiluronio-tetrafluoro-borato (TPTU).

10 Se ha encontrado que la base libre de diamina es inestable y por lo tanto indeseable para el uso en la preparación de la base libre de atazanavir.

La Patente Norteamericana No. 6,087,383 de Singh et al., describe la sal bisulfato del azapéptido inhibidor de proteasa del VIH conocido como atazanavir el cual tiene la estructura

15



20 (también referido como bisulfato de atazanavir o sulfato de atazanavir).

El ejemplo 3 de Singh et al. describe la preparación de bisulfato de atazanavir en la forma de cristales Tipo II los cuales son una forma cristalina e
25 higroscópica hidratada y cristales Tipo I los cuales parecen

ser una forma cristalina anhidra/desolvatada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo a la presente invención, se proporcionan nuevas formas de bisulfato de atazanavir las cuales incluyen material de Configuración C y Forma E3. El material de Configuración C es preferido.

Además, de acuerdo a la presente invención, se proporciona un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A (fármaco volumétrico) (los cuales son referidos como cristales Tipo I en el Ejemplo 3 de la Patente Norteamericana No. 6,087,383 de Singh et al.). Los cristales de Forma A preparados por el proceso de la invención tienen una distribución de tamaño de partícula sustancialmente consistente y tamaño de partícula promedio sustancialmente consistente deseados, y se utilizan en la conversión a material de Configuración C, un material parcialmente cristalino, el cual se formula con varios excipientes para preparar el producto de fármaco.

El proceso de la invención para preparar los cristales de Forma A de sal de bisulfato de atazanavir utiliza una técnica de cristalización cúbica modificada en donde se agrega ácido sulfúrico a una velocidad incrementada de acuerdo con una ecuación cúbica (como se describe en lo sucesivo), e incluye las etapas de hacer reaccionar una solución de base libre de atazanavir en un solvente orgánico

(en el cual la sal de bisulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble) con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de aproximadamente 15%, preferiblemente menos de aproximadamente 12%, en peso de la base libre de atazanavir, 5 agregar semillas cristalinas de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, y como cristales de forma de bisulfato de atazanavir, agregar ácido sulfúrico concentrado adicional en etapas múltiples a velocidades incrementadas de acuerdo con una ecuación cúbica para 10 efectuar la formación de cristales de Forma A.

Además, de acuerdo a la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una forma de atazanavir la cual se deriva de e incluye bisulfato de atazanavir, y la 15 cual es referida como material de Configuración C. La Configuración C se puede producir suspendiendo cristales de Forma A en agua y secando. Alternativamente, el material de Configuración C se puede formar sometiendo los cristales de Forma A a alta humedad relativa de mayor de aproximadamente 20 95% de HR (vapor de agua) por al menos 24 horas. El material de Configuración C también se puede formar por granulación húmeda del bisulfato de atazanavir o una combinación de bisulfato de atazanavir y excipientes y secado de la granulación húmeda.

25 En una modalidad preferida, los cristales de Forma A se

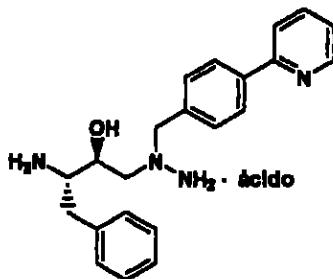
mezclan con excipientes de formulación tales como uno o más agentes volumétricos, por ejemplo lactosa, uno o más desintegrantes, tal como crospovidona, y se granulan en húmedo para formar directamente el material de Configuración C en mezcla con excipientes.

5 Además de acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva forma de bisulfato de atazanavir, específicamente, Forma E3 la cual es una forma altamente cristalina del solvato de trietanolato de bisulfato de atazanavir.

10 La Forma E3 se prepara por formación de una suspensión de base libre de atazanavir en etanol, tratamiento de la suspensión con ácido sulfúrico concentrado, calentamiento y siembra de la solución resultante con cristales E3 húmedos con etanol, tratamiento de la mezcla con heptano (u otro solvente tal como tolueno o hexano), filtración y secado.

15 Aún adicionalmente de acuerdo a la presente invención, se proporciona un proceso para preparar cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir el cual incluye las etapas de preparar una sal de triamina de la estructura

20

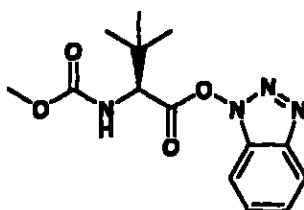


25

(preferiblemente la sal de HCl (3 moles)) y sin aislamiento de la sal de triamina, hacer reaccionar la sal de triamina con un éster activo, preferiblemente de la estructura

~~72~~

71



en presencia de una base y solvente orgánico para formar base
5 libre de atazanavir la cual, sin aislamiento, se convierte al
bisulfato de atazanavir vía una técnica de cristalización
cúbica modificada como se describe en la presente.

Además, de acuerdo a la presente invención, se
proporciona una nueva composición de bisulfato de atazanavir
10 la cual incluye bisulfato de atazanavir como cristales de
Forma A o material de Configuración C, y un portador
farmacéuticamente aceptable del mismo. El portador
farmacéuticamente aceptable puede incluir rellenos,
aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, y otros
15 excipientes convencionales.

Las diversas formas de bisulfato de atazanavir de
acuerdo con la invención se pueden caracterizar usando varias
técnicas, la operación de las cuales son bien conocidas por
aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Las formas
20 se pueden caracterizar y distinguir usando difracción de
rayos X de cristales única, la cual se basa en mediciones de
celdas unitarias de un cristal único de una forma a una
temperatura analítica fija. Una descripción detallada de las
celdas unitarias se proporciona en Stout & Jensen, X-Ray
25 Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co.,



72

New York (1968), Capítulo 3, la cual se incorpora en la presente para referencia. Alternativamente, el arreglo único de átomos en relación espacial dentro de la red cristalina se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio de caracterización de la estructura cristalina es por análisis de difracción de rayos X en polvo en el cual el perfil de difracción experimental u observado se compara con un perfil simulado que representa material en polvo puro, ambos realizados a la misma temperatura analítica, y mediciones para la forma objeto caracterizadas como una serie de valores 2θ .

Se pueden usar otros medios para caracterizar la forma, tales como resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES), calorimetría de exploración diferencial (CED) y análisis gravimétrico termal (AGT). Estos parámetros también se pueden usar en combinación para caracterizar la forma objeto.

Los cristales de Forma A se pueden caracterizar por parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

$$a = 9.86(5) \text{ \AA}$$

$$b = 29.245(6) \text{ \AA}$$

$$c = 8.327(2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 93.56(2)^\circ$$

71 73

$$\beta = 114.77(3)^{\circ}$$

$$\gamma = 80.49(3)^{\circ}$$

Grupo espacial 1

Moléculas/unidad asimétrica 2

5 en donde la forma cristalina es a aproximadamente +22°C.

La Forma A se puede caracterizar por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se listan en la Tabla 3 y la estructura cristalina sustancialmente según lo mostrado en la Figura 2.

10 La Forma A se puede caracterizar por configuraciones de difracción de rayos X en polvo observadas y simuladas sustancialmente según lo mostrado en la Figura 1.

La Forma A se puede caracterizar por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (CED) que tiene
15 una endoterma con principio de pico a aproximadamente 165.6°C sustancialmente según lo mostrado en la Figura 3.

La Forma A se puede caracterizar por una curva de análisis gravimétrico termal (AGT) que tiene una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100°C a 150°C
20 sustancialmente según lo mostrado en la Figura 4.

La Forma A se puede caracterizar por desplazamientos químicos de RMN en estado sólido (RMNES) sustancialmente según lo mostrado en la Tabla 4 y por el espectro sustancialmente según lo mostrado en la Figura 5.

25 La Forma A se puede caracterizar por coordenadas



atómicas fraccionales sustancialmente como se lista en la Tabla 5.

La sal de Forma A se puede caracterizar por isotermas de humedad-absorción con aproximadamente 0.1% de ganancia de peso en el intervalo de 25 a 75% de HR a 25°C.

En un aspecto de la presente invención, la Configuración C se puede caracterizar por la configuración de difracción de rayos X en polvo observada sustancialmente según lo mostrado en la Figura 5.

En un aspecto diferente de la presente invención, la Configuración C se puede caracterizar por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente según lo mostrado en la Figura 7 que tiene una endoterma normalmente en el intervalo de aproximadamente 76.7 a aproximadamente 96.6°C y de aproximadamente 156.8 a aproximadamente 165.9°C.

En un aspecto diferente de la presente invención, la Configuración C se puede caracterizar por una curva de análisis gravimétrico termal que tiene una pérdida de peso de aproximadamente 2.4% a aproximadamente 125°C y una pérdida de peso de aproximadamente 4.4% hasta aproximadamente 190°C sustancialmente según lo mostrado en la Figura 8.

De acuerdo a la presente invención, la Forma E3 se puede caracterizar por datos cristalográficos según lo mostrado en la Tabla 5, sustancialmente iguales a los

~~7/10~~ 15

siguientes:

$$a = 10.749 \text{ \AA}$$

$$b = 13.450(4) \text{ \AA}$$

$$c = 9.250(2) \text{ \AA}$$

5 $\alpha = 98.33(2)^\circ$

$$\beta = 95.92(3)^\circ$$

$$\gamma = 102.82(3)^\circ$$

Grupo espacial P1

Moléculas/unidad asimétrica 1

10 cuando la forma cristalina es de aproximadamente -23°C .

En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma E3 se puede caracterizar por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se lista en la Tabla 6.

15 En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma E3 se puede caracterizar por configuraciones de difracción de rayos X en polvo observadas y simuladas sustancialmente según lo mostrado en la Figura 9.

20 En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma E3 se puede caracterizar por un termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene una endoterma normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 89.4 a aproximadamente 96.6°C sustancialmente según lo mostrado en la Figura 11.

25 En un aspecto diferente de la presente invención, la Forma E3 se puede caracterizar por una curva de análisis



gravimétrico termal que tiene una pérdida de peso de aproximadamente 14.7% a aproximadamente 150°C sustancialmente según lo mostrado en la Tabla 8.

5 En un aspecto diferente de la invención, la Forma E3 se puede caracterizar por la estructura cristalina sustancialmente según lo mostrado en la Figura 10.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 La Figura 1 muestra configuraciones de difracción de rayos X en polvo calculadas (simuladas) (22°C) y observadas (experimentales a temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) de la Forma A;

La Figura 2 muestra la estructura cristalina de la Forma A;

15 La Figura 3 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (CED) de la Forma A;

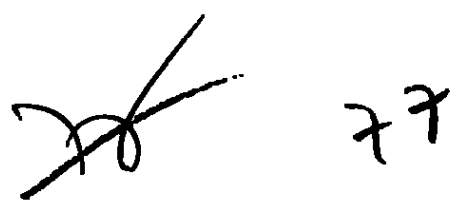
La Figura 4 muestra una curva de análisis gravimétrico termal (AGT) de la Forma A;

La Figura 5 muestra una RMN en estado sólido de C-13 de la Forma A;

- 20 La Figura 6 muestra una configuración de difracción de rayos X en polvo observada (experimental a temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) de la Configuración C;

La Figura 7 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial de la Configuración C;

25 La Figura 8 muestra una curva de análisis



gravimétrico termal de la Configuración C;

La Figura 9 muestra configuraciones de difracción de rayos X en polvo calculadas (simuladas) (22°C) y observadas (experimentales a temperatura ambiente) (CuK α λ = 1.5418 Å) de la Forma E3;

La Figura 10 muestra la estructura cristalina de la Forma E3; y

La Figura 11 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (CED) de la Forma E3, y una curva de análisis gravimétrico termal de la Forma E3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, al menos en parte, formas de bisulfato de atazanavir, específicamente, Forma E3 y Configuración C, como nuevos materiales, en particular en forma farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico expresado, adecuadas para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones de problemas en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. En ciertas modalidades preferidas, las formas cristalinas de la base libre I y sales de la misma están en forma sustancialmente pura. El término "sustancialmente

78

pura", como se usa en la presente, significa un compuesto que tiene una pureza mayor que aproximadamente 90% incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 5 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, y aproximadamente 100%.

Como se usa en la presente, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química 10 pero diferentes arreglos espaciales de las moléculas, átomos, y/o iones que forman el cristal.

Como se usa en la presente "solvato" se refiere a una forma cristalina de una molécula, átomo, y/o iones que adicionalmente contiene moléculas de un solvente o solventes 15 incorporadas en la estructura cristalina. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en un arreglo regular y/o arreglo no ordenado. El solvato puede contener ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. Por ejemplo, un solvato con una 20 cantidad no estequiométrica de moléculas de solvente puede resultar de la pérdida parcial de solvente del solvato.

Las muestras de las formas cristalinas se pueden proporcionar con homogeneidad en fase sustancialmente pura, indicando la presencia de una cantidad dominante de una forma 25 cristalina única y opcionalmente cantidades menores de una o

más de otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra se puede determinar por técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (DRXP) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de una configuración de DRXP experimentalmente medida con una configuración de DRXP simulada puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. La DRXP simulada se puede calcular a partir de datos de rayos X en cristal único. Ver Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (Abril 1963). Preferiblemente, la forma cristalina tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, y más preferiblemente menos de 2% del área de pico total en la configuración de DRXP experimentalmente medida que surge de los picos extra que están ausentes de la configuración de DRXP simulada. Más preferida es una forma cristalina que tiene homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de 1% del área de pico total en la configuración de DRXP experimentalmente medida que surge de los picos extra que están ausentes de la configuración de DRXP simulada.

Los procedimientos para la preparación de formas cristalinas son conocidos en la técnica. Las formas



cristalinas se pueden preparar por una variedad de métodos, incluyendo por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un solvente adecuado, sublimación, crecimiento de una fusión, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y pulverización por chorros. Las técnicas de cristalización o recristalización para cristalizar formas a partir de una mezcla de solvente incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, disminución de la temperatura de la mezcla de solvente, siembra de cristal en una mezcla de solvente supersaturada de la molécula y/o sal, secado por congelamiento de la mezcla de solvente, y adición de antisolventes (contrasolventes) a la mezcla de solvente.

Los cristales de fármaco, incluyendo polimorfos, métodos de preparación, y caracterización de cristales de fármaco se discuten en *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2a Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para técnicas de cristalización que utilizan solvente, la elección del solvente o solventes normalmente es dependiente de uno o más factores, tal como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización, y presión de vapor del solvente. Se pueden utilizar combinaciones de solventes, por ejemplo, el compuesto se puede solubilizar en un primer solvente para proporcionar una solución, seguido por la



adición de un antisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antisolvente es un solvente en el cual el compuesto tiene baja solubilidad. Los solventes adecuados para preparar cristales incluyen solventes polares y no polares.

En un método para preparar cristales, bisulfato de atazanavir se suspende y/o agita en un solvente adecuado para proporcionar una suspensión, la cual se puede calentar para promover la disolución. El término "suspensión", como se usa en la presente, significa una solución saturada de bisulfato de atazanavir o una sal del mismo, la cual también puede contener una cantidad adicional de bisulfato de atazanavir o sal del mismo para proporcionar una mezcla heterogénea de bisulfato de atazanavir o sal del mismo y un solvente a una temperatura dada. Los solventes adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, solventes apróticos polares, y solventes próticos polares, y mezclas de dos o más de estos como se describe en la presente.

Las semillas cristalinas se pueden adicionar a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será claro para el experto, la siembra se usa como un medio para controlar el crecimiento de una forma cristalina particular o como un medio para controlar la distribución de tamaño de partícula del producto cristalino.

82

Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesaria depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science* (1971) 26:369-377. En general, las semillas de tamaño pequeño son necesarias para controlar efectivamente el crecimiento de cristales en el lote. Las semillas de tamaño pequeño se pueden generar por cribado, molienda, o micronización de cristales grandes, o por microcristalización de soluciones. Se deberá tomar cuidado que la molienda o micronización de cristales no resulte en algún cambio en la cristalinidad de la forma de cristal deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada se puede filtrar bajo vacío y los sólidos aislados se pueden lavar con un solvente adecuado, tal como solvente de recristalización frío, y secar bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar por una técnica analítica o espectroscópica adecuada, tal como RMNES, CED, DRXP, o similar, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante normalmente se produce en una cantidad mayor que aproximadamente 70% en peso de rendimiento aislado, pero preferiblemente mayor que 90% en peso basado en el peso

~~186~~

83

de bisulfato de atazanavir utilizado originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto se puede comoler o hacerlo pasar a través de un tamiz de malla para desaglutinar el producto, si es necesario.

5 Las formas cristalinas se pueden preparar directamente del medio de reacción de la etapa de proceso final para preparar bisulfato de atazanavir. Esto se puede lograr, por ejemplo, utilizando en la etapa de proceso final un solvente o mezcla de solventes de la cual el bisulfato de
10 atazanavir se puede cristalizar. Alternativamente, las formas cristalinas se pueden obtener por técnicas de destilación o adición de solvente. Los solventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de aquellos solventes descritos en la presente, incluyendo solvente polares
15 próticos tales como alcoholes, y solventes polares apróticos tales como cetonas.

Por vía de guía general, la mezcla de reacción se puede filtrar para eliminar cualquier impureza, sales inorgánicas indeseadas, y similares, seguido por lavado con
20 solvente de cristalización o reacción. La solución resultante se puede concentrar para eliminar el exceso de constituyentes gaseosos o solvente. Si se utiliza la destilación, la cantidad final de destilado colectada puede variar, dependiendo de los factores de proceso incluyendo,
25 por ejemplo, tamaño de recipiente, capacidad de agitación, y

~~84~~ 84.

similares. Por vía de guía general, la solución de reacción se puede destilar a aproximadamente {fracción (1/10)} el volumen original antes de que se realice el reemplazo del solvente. La reacción se puede muestrear y someter a ensayo para determinar el grado de la reacción y el % en peso de producto de acuerdo a las técnicas de proceso estándar. Si se desea, se puede agregar o eliminar reacción adicional para optimizar la concentración de la reacción. Preferiblemente, la concentración final se ajusta a aproximadamente 50% en peso, en este punto normalmente resulta una suspensión.

Puede ser preferible agregar solventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los solventes preferidos para este propósito son aquellos los cuales pueden participar finalmente en la red cristalina como se discutió anteriormente en conexión con el intercambio de solvente. Aunque la concentración final puede variar dependiendo de la pureza, recuperación y similares deseadas, la concentración final de la base libre I en solución preferiblemente es aproximadamente 4% a aproximadamente 7%. La mezcla de reacción se puede agitar después de la adición de solvente y simultáneamente calentar. Por vía de ilustración, la mezcla de reacción se puede agitar por aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70°C. La reacción preferiblemente se filtra en caliente y se



lava ya sea con el solvente de reacción, el solvente agregado o una combinación de los mismos. Las semillas cristalinas se pueden agregar a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.

5 Las diversas formas descritas en la presente pueden ser distinguibles entre sí a través del uso de varias técnicas analíticas conocidas por un experto en la técnica. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES),
10 difracción en polvo de rayos X (DRXP), calorimetría de exploración diferencial (CED), y/o análisis termogravimétrico (AGT).

Un experto en la técnica apreciará que una configuración de difracción de rayos X se puede obtener con
15 un error de medición que es dependiente de las condiciones de medición utilizadas. En particular, generalmente es conocido que las intensidades en una configuración de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición utilizadas y la forma o morfología del cristal. Se
20 deberá entender adicionalmente que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, el orden exacto de intensidad no se deberá tomar en cuenta. Adicionalmente, un
25 error de medición del ángulo de difracción para una configuración de difracción de rayos X convencional



normalmente es aproximadamente 0.2% o menos, preferiblemente aproximadamente 0.1% (como se discute después), y tal grado de error de medición se deberá tomar en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionados.

5 Por consiguiente, se entenderá que las formas cristalinas de la invención actual no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan configuraciones de difracción de rayos X completamente idénticas a las configuraciones de difracción de rayos X representadas en las Figuras acompañantes
10 descritas en la presente. Cualquier forma cristalina que proporcionan configuraciones de difracción de rayos X sustancialmente idénticas a aquellas descritas en las Figuras acompañantes caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de averiguar las identidades
15 sustanciales de las configuraciones de difracción de rayos X, está dentro del alcance de un experto en la técnica.

El término "Forma" como se usa en la presente con respecto a la Forma A y Forma E3 se refiere a una estructura cristalina homogénea.

20 El término "Configuración" como se usa en la presente con respecto al material de Configuración C se refiere a una configuración de difracción de rayos X característica.

El término "bisulfato de atazanavir" como se
25 utiliza en la presente se refiere a bisulfato de atazanavir

así como sulfato de atazanavir.

En la realización del proceso de la invención para preparar cristales de Forma A de sal de bisulfato de atazanavir, se utiliza una técnica de cristalización cúbica modificada en donde la base libre de atazanavir se disuelve en un solvente orgánico en el cual la sal de bisulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similar, para proporcionar una solución que tiene una concentración de base libre de atazanavir dentro del intervalo de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 9.7% en peso, preferiblemente de aproximadamente 6.9 a aproximadamente 8.1% en peso de base libre de atazanavir.

La solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C, y se hace reaccionar con una cantidad de ácido sulfúrico concentrado (que contiene de aproximadamente 95 a aproximadamente 100% de H_2SO_4) para reaccionar con menos de aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 5 a menos de aproximadamente 12%, más preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 10% en peso de la base libre de atazanavir total. Por consiguiente, la solución de inicio de base libre de atazanavir

89

88

inicialmente se hará reaccionar con menos de aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 12%, en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico a ser utilizada. Durante la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C.

La reacción se deja continuar durante un período de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos.

La mezcla de reacción se siembra con cristales de bisulfato de atazanavir de Forma A utilizando una cantidad de semillas dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8% en peso, basado en el peso de la base libre de atazanavir que permanece en la mezcla de reacción mientras se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50°C.

La reacción se deja continuar hasta que comienza la cristalización. Después, se agrega ácido sulfúrico en etapas múltiples a una velocidad incrementada de acuerdo con la ecuación cúbica como se describe posteriormente para formar

ad

89

bisulfato de atazanavir el cual en el secado produce cristales de Forma A.

El tamaño de partícula de cristal y morfología de la sal de bisulfato de atazanavir formada son dependientes de la velocidad de adición del ácido sulfúrico, la cual determina la velocidad de cristalización. Se ha encontrado que una técnica de cristalización "cúbica" modificada (ácido agregado a una velocidad incrementada de acuerdo con una ecuación cúbica) proporciona cristales de bisulfato de atazanavir relativamente mayores, más bien definidos, conjuntamente con un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y algunos finos, que una cristalización de velocidad de adición constante. La velocidad de flujo de ácido inicial, lenta se ha mostrado que favorece el crecimiento de cristales durante la germinación secundaria. Por consiguiente, cuando el área de superficie incrementa con el tamaño de partícula, el lecho de semillas es capaz de aceptar la velocidad de flujo de ácido incrementada sin inducir a la germinación secundaria. La velocidad de adición inicial lenta permite tiempo para que los cristales crezcan más grandes, incrementando el tamaño promedio. La cristalización cúbica proporciona una torta de filtro menos comprimible, lo cual ayuda en el lavado y retiro del licor de la torta efectivos, así como producir un producto más fácilmente secado con pocos grumos duros que el producto cristalizado

por velocidad de adición constante.

El método de cristalización cúbica utilizado es una cristalización de temperatura controlada derivada de Mullin, "Crystallization, 3a Ed.", 1993, Butterworth-Heinemann, Pubs.

5 y se define por la siguiente ecuación simplificada:

$$T = T_{\max} - (T_{\max} - T_{\min}) \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3 \quad (1)$$

donde

$T_{\max}$ = Temperatura de inicio para la
10 cristalización

$T_{\min}$ = Temperatura final para la cristalización

tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

tiempo_{total} = Tiempo de cristalización total.

15 Puesto que la cristalización de bisulfato de atazanavir se controla por la velocidad de adición de ácido sulfúrico, la variable de temperatura se reemplaza con volumen de ácido en la Ecuación (1). En esta ecuación, la variable que representa el volumen mínimo se remueve.

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3 \quad (2)$$

20 donde

V_{tiempo} = Volumen de ácido sulfúrico agregado durante
el período de tiempo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90%
25 de carga

AZ 91

tiempo = Tiempo transcurrido en cristalización

$tiempo_{total}$ = Tiempo de cristalización total.

La Ecuación (2) es referida como "la ecuación cúbica".

5 Controlando la velocidad de cristalización usando esta expresión, la germinación se controla dentro de los límites aceptables cuando el sistema mantiene un nivel bajo constante de supersaturación.

10 Los cristales de Forma A se identifican por configuración de difracción de rayos X en polvo y estructura cristalina según lo mostrado en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

15 Los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir o el material de Configuración C así como la Forma E3 preparados como se describió anteriormente son el bisulfato de atazanavir final y se pueden utilizar como productos de fármaco para la administración a pacientes.

20 De acuerdo al proceso de la invención, el material de Configuración C se puede preparar exponiendo los cristales de Forma A a agua seguido por secado.

25 En otro proceso de acuerdo a la presente invención, el material de Configuración C se puede formar exponiendo los cristales de Forma A a alta humedad relativa mayor que aproximadamente 95% de HR, preferiblemente de aproximadamente 95 a aproximadamente 100% de HR (vapor de agua), por al menos

a7 q2

24 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas.

En otra modalidad de la invención, el material de Configuración C se prepara por granulación húmeda de Forma A de bisulfato de atazanavir para producir gránulos de bisulfato de atazanavir y luego secado de los gránulos.

En la realización del proceso de granulación húmeda, el bisulfato de atazanavir será granulado en agua y secado a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C, preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 60°C. La etapa de secado preferiblemente será realizada por al menos aproximadamente 2 horas, hasta aproximadamente 20 horas, preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas.

El material de Configuración C también se puede formar por granulación húmeda de Forma A de bisulfato de atazanavir en presencia de excipientes farmacéuticos convencionales, por ejemplo, uno o más agentes volumétricos, preferiblemente lactosa, uno o más desintegrantes, preferiblemente crospovidona, y secado como se describió anteriormente para formar el material de Configuración C en mezcla con los excipientes.

El material de Configuración C, Forma A o Forma E3, preferiblemente el material de Configuración C, es el que se

93

formula para la administración en el tratamiento de enfermedades originadas por virus como se describe después.

El material de Configuración C se caracteriza por su configuración de difracción de rayos X en polvo según lo
5 mostrado en la Figura 3.

La Forma E3 se prepara por formación en suspensión de la base libre de atazanavir en etanol, tratamiento de la suspensión con ácido sulfúrico concentrado utilizando una relación molar de ácido:base libre con el intervalo de
10 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1.1:1, calentamiento de la solución resultante de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C, siembra de la solución con cristales E3 de sulfato de atazanavir húmedos con etanol, tratamiento de la mezcla con heptano (u otro solvente tal como tolueno o
15 hexano), filtración y secado para producir la Forma E3 de bisulfato de atazanavir (solvato de trietanol).

La etapa de siembra utilizará una cantidad de semillas para afectar la formación de cristales E3, por ejemplo una relación molar de semillas E3 de bisulfato de
20 atazanavir:base libre dentro del intervalo de aproximadamente 0.02:1 a aproximadamente 0.04:1.

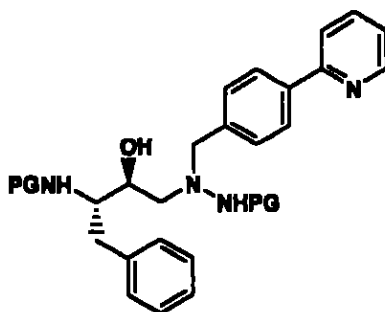
La Forma E3 se identifica por la configuración de difracción de rayos X en polvo según lo mostrado en la Figura 7 y estructura cristalina según lo mostrado en la Figura 6.

25 De acuerdo a la presente invención, el atazanavir

94

en forma de su base libre se prepara por tratamiento de una solución de una sal de triamina protegida de la estructura

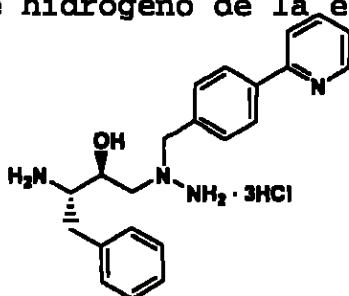
5



10

(donde PG representa un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferiblemente Boc, con un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico (donde Boc se usa), o una base (donde trifluoroacetilo se usa) en presencia de un solvente orgánico tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, o metanol, el solvente preferiblemente es cloruro de metileno, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C, para formar la sal ácida de triamina, preferiblemente la sal de cloruro de hidrógeno de la estructura

20

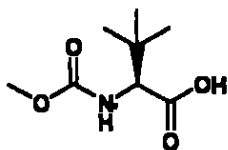


25

y sin aislamiento de la sal ácida de triamina, hace reaccionar la sal ácida de triamina con un éster activo de un ácido de la estructura

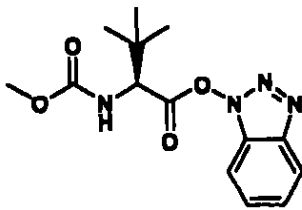
af

95



preferiblemente el éster activo de la estructura

5

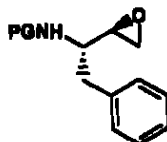


10

15

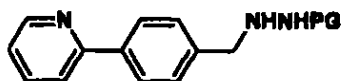
en presencia de una base tal como K_2HPO_4 , diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, o carbonato de potasio, preferiblemente K_2HPO_4 , en presencia de un solvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de etilo, preferiblemente cloruro de metileno, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50°C, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C para formar la base libre de atazanavir.¹

El material de inicio de triamina protegida se prepara haciendo reaccionar el epóxido



20

donde PG preferiblemente es Boc tal como N-(terc-butiloxicarbonil)-2(S)-amino-1-fenil-3(R)-3,4-epoxi-butano, con el carbamato de hidrazina



25

donde PG preferiblemente es Boc en presencia de alcohol

9X 96

isopropílico u otro alcohol tal como etanol o butanol.

El bisulfato de atazanavir es útil para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, para el tratamiento o prevención de una enfermedad que es sensible a la inhibición de una proteasa retroviral, especialmente una aspartato proteasa retroviral, tal como proteasa gag del VIH-1 o VIH-II, por ejemplo una enfermedad retroviral, tal como SIDA o sus etapas preliminares.

10 El bisulfato de atazanavir, especialmente material de Configuración C, Forma A o Forma E3, preferiblemente material de Configuración C o Forma A, se puede usar en un método de tratamiento de enfermedades originadas por virus, especialmente por retrovirus, especialmente SIDA o sus etapas
15 preliminares, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de material de Configuración C, Forma A o Forma E3 de bisulfato de atazanavir se administra en una dosis que es efectiva en el tratamiento de la enfermedad especialmente a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano,
20 quién a causa de una de las enfermedades mencionadas, especialmente SIDA o sus etapas preliminares, requiere tal tratamiento. La dosis preferida a ser administrada a los animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es de aproximadamente
25 3 mg a aproximadamente 1.5 g, preferiblemente de

CSX 97

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.25 g, por ejemplo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg por persona por día, dividida preferiblemente en 1 a 4 dosis únicas las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño.

- 5 Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de adulto. Preferiblemente se administra oralmente.

El material de Configuración C, Forma A o Forma E3 de bisulfato de atazanavir se utiliza para los usos farmacéuticos descritos anteriormente. Las composiciones
10 adecuadas que contienen material de Configuración C o Forma A o Forma E3 para la administración oral incluyen tabletas, polvos, cápsulas, y elíxires. Aproximadamente 10 a 600 mg de ingrediente activo están compuestos con portador, portador, excipiente, aglutinante, conservador, estabilizador,
15 saborizante, etc., en una forma de dosis unitaria como se llama por la práctica farmacéutica aceptada.

Se pueden obtener composiciones farmacéuticas para administración oral combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea granular una mezcla
20 resultante, y procesar la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de grageas, cápsulas o polvos para uso oral. También es posible que los ingredientes activos sean incorporados en portadores de plástico que permiten que los ingredientes
25 activos sean esparcidos o liberados en cantidades medidas.

ax

98

Los agentes volumétricos o rellenos estarán presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 95% en peso y preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 85% en peso de la composición. Ejemplos de agentes volumétricos o rellenos adecuados para uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina o celulosa de madera, lactosa, sucrosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares comprimibles, y otros agentes volumétricos o rellenos conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente lactosa.

Un aglutinante estará presente opcionalmente en las composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de la composición. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, polivinilpirrolidona (PVP) (peso molecular que varía desde

~~100~~ 99

aproximadamente 5,000 a aproximadamente 80,000, de manera preferible aproximadamente 40,000), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), lactosa, goma acacia, etilcelulosa, acetato de celulosa, así como también un
5 aglutinante de cera tal como cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos o cera microcristalina, así como también otro agente de enlace convencional y/o mezclas por dos o más de los mismos, preferiblemente hidroxipropilcelulosa.

10 El desintegrante estará presente opcionalmente en la composición farmacéutica de la invención en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 0.25 a aproximadamente 15% en peso de la composición. Los ejemplos
15 de desintegrantes adecuados para uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón de papa, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, u otros desintegrantes conocidos, preferiblemente croscarmelosa
20 de sodio.

El lubricante estará presente opcionalmente en la composición farmacéutica de la invención en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4% en peso, de manera preferible desde aproximadamente 0.2 a
25 aproximadamente 2% en peso de la composición. Los ejemplos

~~101~~

100

de lubricantes de formación de tabletas adecuados para uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido estearico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio o grasas y aceites vegetales hidrogenados, u otros lubricantes de formación de tabletas conocidos, y/o mezclas de dos o más de los mismos, preferiblemente estearato de magnesio.

10 Las cápsulas son cápsulas de gelatina dura y también cápsulas selladas, suaves, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de gelatina dura pueden incluir el ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, crospovidona y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea con estabilizadores. En cápsulas de gelatina suave el ingrediente activo 20 preferiblemente se disuelve o suspende en excipientes aceitosos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, de la misma manera es posible que sean adicionados estabilizadores y/o agentes antibacterianos.

25 Los siguientes ejemplos representan las modalidades

101

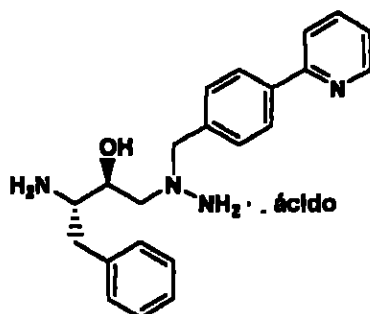
preferidas de la invención.

EJEMPLO 1

1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxycarbonil)-L-
terc-leucinil]amino}-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano,

5 Sal de bisulfato (Forma A) (Bisulfato de atazanavir - Forma A)

A.



10

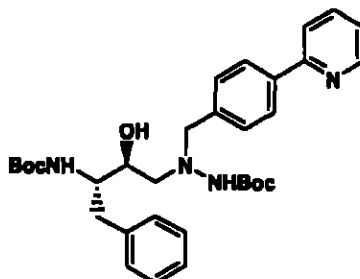
(1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc-
butiloxycarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexan.3HCl

(sal de triamina.3HCl))

15

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 1000
ml, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno y
sonda de temperatura se agregó 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-
5(S)-2,5-bis[terc-butiloxycarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6-
fenil-2-azahexano de triamina protegida

20



(100 g, 0.178 mol), y CH₂Cl₂ (500 ml; 5 ml/g de entrada de
25 triamina protegida) (preparada como se describe en Z. Xu et

~~107~~

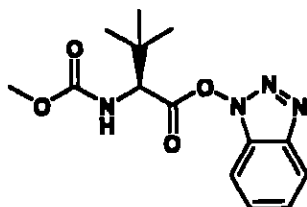
102

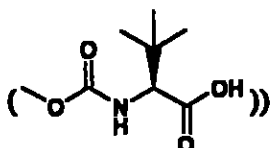
al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) y la suspensión resultante se agitó mientras se mantuvo la temperatura desde aproximadamente 5 a aproximadamente 22°C.

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (68 ml, 0.82 mol, 4.6 ec.) a la mezcla de reacción a una velocidad de modo que la temperatura de la mezcla de reacción permaneció entre 5 y 30°C. La mezcla de reacción se calentó de 30 a 40°C y se agitó hasta que la reacción se juzgó completa por ensayo de CLAR.

Se agregó agua (70-210 ml, 0.7-2.1 ml/g de entrada de triamina protegida) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y las fases se dejaron separar. El aceite acuoso rico en producto (sal de triamina.3HCl) superior se transfirió a un embudo de adición.

B.



(Éster Activo de N-metoxycarbonil-L-terc-leucina ())

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 3000 ml, equipado con agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno, y sonda de temperatura se agregó N-metoxycarbonil-L-terc-leucina (77.2 g, 0.408 mol, 2.30 ec.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60.8 g, 0.450 mol, 2.53 ec.), y

~~103~~ 103

N-etil N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDAC) (82.0 g, 0.430 mol, 2.42 ec.), seguido por CH₂Cl₂ (880 ml; 8.8 ml/g de entrada de triamina protegida) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (18-25°C) hasta que la formación del
5 éster activo se completó, como se juzgó por CLAR.

C. 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxycarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano (base libre de atazanavir)

Se disolvió fosfato de potasio dibásico anhidro
10 (K₂HPO₄; 226 g, 1.30 mol, 7.30 ec. de triamina protegida wrt) en 1130 ml de agua (11.3 ml/g de amina protegida; 5 ml/g de K₂HPO₄).

La solución de K₂HPO₄ se agregó a la solución de éster activo preparada en la Parte B. A la mezcla agitada de
15 éster activo/K₂HPO₄ acuoso se agregó lentamente la solución acuosa de sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A durante un periodo de 1.5 a 2.0 h mientras se mantuvo la agitación y una temperatura de crisol entre 5 y 20°C.

Después de que se completó la adición de la
20 solución de la sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A, la mezcla de reacción (reacción de acoplamiento) se calentó a 30-40°C y se agitó hasta que la reacción de acoplamiento se juzgó completa por ensayo de CLAR.

La mezcla de acoplamiento se enfrió de 15 a 20°C y
25 la fase orgánica rica en producto, inferior, se separó de la

105 104

fase acuosa consumida superior.

La fase orgánica rica en producto se lavó con NaH_2PO_4 1M (880 ml; pH=1.5; 8.8 ml/g de entrada de triamina protegida; 5 mol ec. de triamina protegida wrt), las fases se dejaron separar, y la fase acuosa agotada se eliminó.

La fase orgánica rica en producto lavada se agitó con NaOH 0.5 N (800 ml; 8 ml/g de entrada de triamina protegida) hasta que el ensayo de CLAR de la fase orgánica rica mostró que los ésteres activos están por debajo de 0.3 I.I. cada uno. Las fases se dejaron separar y se eliminó la fase acuosa agotada.

La fase orgánica rica se lavó con 5% de NaH_2PO_4 (450 ml, 4.5 ml/g de entrada de triamina protegida; pH=4.3), las fases se dejaron separar y se eliminó la fase acuosa agotada.

La fase orgánica rica se lavó con 10% p/v de NaCl (475 ml, 4.75 ml/g de entrada de triamina protegida) y se eliminó la fase acuosa agotada.

La concentración de base libre del título en solución fue 120 a 150 mg/ml con un rendimiento calculado en proceso de 95-100% mol.

D. Intercambio de Solvente de CH_2Cl_2 en Acetona/N-Metilpirrolidona

A la solución de base libre de Parte C rica en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 3000 ml, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador de

~~TOP~~ 105

destilación, se agregó N-metilpirrolidona (148 ml; 1.25 ml/g de base libre de Parte C basada en ensayo de cuantificación en proceso). La solución se concentró a casi 360 ml (2.5-3.5 ml/g de base libre de Parte C) usando una temperatura de chaqueta de 70°C o menor; 500 ml de acetona (4-5 ml/g de base libre de Parte C) se agregó a la solución concentrada y la mezcla se destiló a un volumen de aproximadamente 400 ml o menor.

10 La adición y destilación de acetona se repitió hasta que el ensayo en proceso indicó que el nivel de CH_2Cl_2 ha alcanzado el punto final de objetivo. En el volumen de cristalización, el contenido de CH_2Cl_2 en la solución orgánica rica fue 15 0.77% v/v. Se agregó acetona a la solución de base libre concentrada para alcanzar una solución total de 16 ml/g de base libre. La temperatura de baño se mantuvo a 40-50°C para prevenir la cristalización de la base libre. La solución se filtró por pulido a 20 través de un filtro de 10 micras o más fino mientras se mantuvo la temperatura de 40 a 50°C. El filtro de pulido se enjuagó con acetona (125 ml, 1.0 ml/g de base libre) y el enjuague se agregó a la solución de acetona/N-metilpirrolidona de base libre rica la cual 25 se utilizó en la siguiente etapa.

~~10X~~

106

E. Sal de bisulfato de 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxycarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano

Se agregó aproximadamente 10% (2g) de la carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1.10 ec.) a la solución de acetona/N-metilpirrolidona de base libre de Parte D, mientras se mantuvo la temperatura a 40-50°C, vía la adición subsuperficial.

La mezcla de reacción se sembró con 5.0% en peso (base libre calculada wrt en solución) de sal de bisulfato. La mezcla sembrada se agitó a 40-50°C durante al menos 30 minutos durante este tiempo la sal de bisulfato comenzó a cristalizarse como se evidenció por la mezcla que incrementó de opacidad durante este tiempo.

Se agregó el ácido sulfúrico restante (17.8 g) durante casi 5 h en cinco etapas de acuerdo con el siguiente protocolo, definido por una ecuación cúbica, mientras se mantiene la temperatura a 40-50°C.

La velocidad de cada etapa de adición se determinó de acuerdo con la ecuación cúbica descrita antes y se muestra en la tabla posterior.

~~106~~ 107

TABLA 1

Etapa	mL/kg/h	mL (H ₂ SO ₄) /h	g (H ₂ SO ₄) /h	Duración (min)
1	4.62	0.579	1.065	60
2	6.93	0.868	1.597	60
3	16.55	2.073	3.814	60
4	30.26	3.790	6.974	60
5	48.47	6.071	11.171	23

5

Después de que la adición de H₂SO₄ se completó, la suspensión se enfrió a 20-25°C por al menos 1 h con agitación. La suspensión se agitó a 20-25°C durante por al menos 1h. La sal de bisulfato se filtró y el licor madre se recirculó cuando se necesitó para efectuar la transferencia completa. La torta de filtro se lavó con acetona (5-10 ml/g de base libre; 1200 ml de acetona). La sal de bisulfato se secó en NMT 55°C bajo vacío hasta el LOD <1% para producir un material cristalino.

10

15

El producto cristalino se analizó por configuraciones de DRXP, CED y AGT y espectro de RMNES y se encontró que son cristales de Forma A (no solvatados) del bisulfato del título (Ver Figuras 1 a 5).

20

TABLA 2

Tabla de Datos Cristalográficos

Forma A

T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	sg	dcalc	R
+22	9.861(5)	29.245(6)	8.327(2)	93.56(2)	114.77(3)	80.49(3)	2150(2)	2	Fl	1.240	0.06

25

109 108

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.
Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

TABLA 3

Tabla de Parámetros Fraccionales y Sus Desviaciones Estándar

5

Estimadas para la Forma A

10

15

20

Atomo	x	y	z	B(A2)
S1	0.3230(4)	0.5467(1)	0.5608(5)	8.0(1)
O100	0.431(1)	0.5060(3)	0.649(1)	11.1(3)
O102	0.335(1)	0.5498(4)	0.383(1)	12.0(4)
O103	0.360(1)	0.5877(4)	0.655(2)	12.0(4)
O104	0.176(1)	0.5384(4)	0.528(1)	11.8(4)
S51	0.6177(4)	0.4505(1)	0.4003(5)	7.2(1)
O150	0.596(1)	0.4430(4)	0.564(1)	12.5(4)
O152	0.518(1)	0.4921(4)	0.317(1)	13.8(4)
O153	0.588(1)	0.4121(3)	0.289(2)	12.2(4)
O154	0.768(1)	0.4587(4)	0.454(1)	12.1(4)
O4	0.6985(7)	0.1753(3)	0.6456(9)	5.7(2)
O7	0.1687(8)	0.1941(3)	0.3411(9)	6.5(2)
O11	-0.0352(7)	0.2482(3)	0.0308(8)	5.7(2)
O14	0.2280(7)	0.1769(3)	-0.233(1)	6.1(2)
O15	0.0399(8)	0.1335(3)	-0.330(1)	6.4(2)
O17	0.6169(7)	0.2821(3)	0.963(1)	7.1(2)
O18	0.3750(7)	0.2905(3)	0.9136(9)	6.2(2)
N2	0.5015(9)	0.2182(3)	0.902(1)	4.5(2)
N5	0.4642(8)	0.1647(3)	0.6001(9)	4.2(2)
N9	0.2317(9)	0.2788(3)	0.256(1)	5.1(2)
N10	0.1820(9)	0.2760(3)	0.069(1)	4.6(2)
N13	-0.0148(8)	0.2083(3)	-0.280(1)	4.6(2)
N39	-0.087(1)	0.5265(3)	0.272(1)	6.1(3)
C1	0.491(1)	0.2627(4)	0.924(1)	5.5(3)



109

Atomo	x	y	z	B(A2)
C3	0.6381(9)	0.1908(3)	0.892(1)	4.0(2)
C4	0.600(1)	0.1764(4)	0.702(1)	4.6(3)
C6	0.420(1)	0.1551(4)	0.403(1)	5.1(3)
C7	0.295(1)	0.1936(4)	0.297(1)	5.1(3)
C8	0.357(1)	0.2400(4)	0.346(2)	5.4(3)
C11	0.051(1)	0.2592(4)	-0.028(1)	4.9(3)
C12	0.024(1)	0.2531(4)	-0.223(1)	4.5(3)
C14	0.094(1)	0.1732(4)	-0.280(1)	4.7(3)
C16	0.146(2)	0.0943(5)	-0.342(2)	10.9(5)
C19	0.616(1)	0.3313(4)	0.996(2)	8.1(4)
C20	0.701(1)	0.1485(4)	1.025(1)	5.8(3)
C21	0.842(1)	0.1219(5)	1.007(2)	7.9(4)
C22	0.583(2)	0.1160(5)	0.997(2)	8.0(4)
C23	0.748(2)	0.1713(5)	1.215(1)	8.2(4)
C24	0.365(1)	0.1079(4)	0.356(2)	6.6(4)
C25	0.484(1)	0.0691(4)	0.470(1)	6.5(3)
C26	0.643(2)	0.0684(5)	0.520(2)	8.4(5)
C27	0.753(2)	0.0293(6)	0.622(2)	11.4(6)
C28	0.709(3)	-0.0044(7)	0.691(3)	15.0(9)
C29	0.553(2)	-0.0032(5)	0.644(2)	14.2(7)
C30	0.441(2)	0.0343(5)	0.534(2)	10.8(4)
C31	0.291(1)	0.3229(4)	0.311(2)	5.7(3)
C32	0.177(1)	0.3650(4)	0.259(1)	5.4(3)
C33	0.224(1)	0.4064(4)	0.262(2)	6.3(3)
C34	0.122(1)	0.4487(5)	0.233(2)	6.9(4)
C35	-0.031(1)	0.4469(4)	0.189(1)	4.8(3)
C36	-0.081(1)	0.4043(4)	0.180(1)	5.6(3)
C37	0.019(1)	0.3629(4)	0.218(1)	5.4(3)
C38	-0.136(1)	0.4918(4)	0.170(1)	5.3(3)
C40	-0.170(1)	0.5683(4)	0.279(2)	7.8(4)
C41	-0.318(2)	0.5736(5)	0.158(2)	9.1(5)
C42	-0.376(2)	0.5403(5)	0.035(2)	9.0(5)
C43	-0.283(1)	0.4964(5)	0.039(2)	8.1(4)
C44	-0.096(1)	0.2937(4)	-0.345(1)	6.2(3)
C45	-0.258(1)	0.2901(5)	-0.366(2)	8.5(4)
C46	-0.085(2)	0.2890(6)	-0.530(2)	10.8(5)
C47	-0.057(2)	0.3393(5)	-0.265(2)	8.9(5)
O54	0.2347(7)	0.8167(3)	0.8392(8)	5.3(2)
O57	0.7713(8)	0.7950(3)	1.0561(9)	5.9(2)
O61	0.9725(7)	0.7436(3)	0.9141(8)	5.3(2)
O64	0.7062(7)	0.8164(3)	0.427(1)	5.9(2)
O65	0.8911(8)	0.8598(2)	0.535(1)	6.1(2)
O67	0.3150(8)	0.7090(3)	1.184(1)	6.4(2)



110

Atomo	x	y	z	B(A2)
O68	0.5587(9)	0.6986(3)	1.377(1)	6.6(2)
N52	0.4313(9)	0.7713(3)	1.271(1)	4.9(2)
N55	0.4709(8)	0.8265(3)	1.0332(9)	4.2(2)
N60	0.7555(8)	0.7179(3)	0.728(1)	4.6(2)
N63	0.9491(8)	0.7852(3)	0.601(1)	4.4(2)
N89	1.026(1)	0.4719(3)	0.711(1)	6.0(3)
C51	0.442(1)	0.7247(4)	1.282(1)	5.4(3)
C53	0.296(1)	0.7996(4)	1.141(1)	5.1(3)
C54	0.3347(9)	0.8159(3)	0.989(1)	4.1(3)
C56	0.519(1)	0.8353(4)	0.887(1)	4.7(3)
C57	0.644(1)	0.7959(4)	0.886(1)	4.5(3)
C58	0.587(1)	0.7494(4)	0.854(1)	5.2(3)
C61	0.884(1)	0.7334(4)	0.766(1)	4.2(3)
C62	0.914(1)	0.7392(4)	0.603(1)	4.4(3)
C64	0.839(1)	0.8196(4)	0.513(1)	4.6(3)
C66	0.785(2)	0.8996(5)	0.433(3)	12.1(7)
C69	0.323(1)	0.6588(4)	1.202(2)	8.8(5)
C70	0.237(1)	0.8409(4)	1.232(1)	5.6(3)
C71	0.092(1)	0.8701(5)	1.080(2)	7.6(4)
C72	0.352(1)	0.8744(4)	1.328(2)	7.1(4)
C73	0.187(1)	0.8195(6)	1.362(1)	8.9(4)
C74	0.570(1)	0.8825(4)	0.907(2)	6.4(3)
C75	0.450(1)	0.9206(4)	0.919(1)	6.3(3)
C76	0.296(2)	0.9236(5)	0.813(2)	8.1(4)
C77	0.188(2)	0.9614(6)	0.826(2)	11.2(5)
C78	0.244(2)	0.9942(6)	0.960(2)	15.2(7)
C79	0.405(3)	0.9935(6)	1.062(2)	13.9(7)
C80	0.504(2)	0.9552(4)	1.043(2)	9.3(5)
C81	0.644(1)	0.6672(4)	0.832(2)	6.2(3)
C82	0.762(1)	0.6266(3)	0.839(1)	4.7(3)
C83	0.723(1)	0.5934(4)	0.696(2)	6.1(3)
C84	0.822(1)	0.5547(4)	0.695(2)	5.9(3)
C85	0.967(1)	0.5478(4)	0.828(1)	5.0(3)
C86	1.009(1)	0.5783(4)	0.971(2)	6.6(4)
C87	0.908(1)	0.6184(4)	0.971(2)	6.4(4)
C88	1.076(1)	0.5070(4)	0.827(1)	5.5(3)
C90	1.111(1)	0.4326(4)	0.690(2)	7.4(4)
C91	1.258(2)	0.4262(5)	0.792(2)	7.8(4)
C92	1.324(2)	0.4578(5)	0.918(2)	8.7(5)
C93	1.230(1)	0.4994(5)	0.936(2)	6.9(4)
C94	1.038(1)	0.7005(4)	0.584(1)	4.8(3)
C95	1.196(1)	0.7055(4)	0.717(2)	6.7(4)
C96	1.021(2)	0.7049(5)	0.392(2)	8.9(4)

Atomo	x	y	z	B(A2)
C97	0.998(1)	0.6536(4)	0.614(2)	7.6(4)
N59	0.7084(8)	0.7114(3)	0.866(1)	5.1(2)
H391	0.047	0.523	0.383	6.0*
H891	0.931	0.477	0.646	5.8*
H15'	0.491	0.471	0.600	3.8*
H15''	0.440	0.512	0.322	4.6*

5

La mayoría de los hidrógenos se ha omitido; solamente los hidrógenos en N9 y el ácido se incluyen.

Los átomos anisotrópicamente refinados se dan en la forma de parámetro de desplazamiento equivalente isotrópico definido como: $(4/3) \cdot [a^2 \cdot B(1,1) + b^2 \cdot B(2,2) + c^2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \gamma) \cdot B(1,2) + ac(\cos \beta) \cdot B(1,3) + bc(\cos \alpha) \cdot B(2,3)]$.

La Forma A se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene una endoterma normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 165.6°C a aproximadamente 200.9°C según lo mostrado en la Figura 3.

La Forma A también se caracteriza por una curva de análisis gravimétrico termal que tiene una pérdida de peso insignificante de hasta aproximadamente 100 a 150°C.

Los cristales producidos por cristalización cúbica donde se agregó H_2SO_4 a una velocidad incrementada de acuerdo con la ecuación cúbica descrita anteriormente fueron relativamente más grandes y más bien definidos, y tuvieron un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y algunos

~~117~~ 112

finos, que los cristales obtenidos utilizando cristalización de velocidad de adición constante.

La torta de filtro obtenida usando la técnica de cristalización cúbica fue menos comprimible que la obtenida usando cristalización de velocidad de adición constante, lo cual ayudó en el lavado y retiro de licor de la torta y produjo un producto homogéneo.

TABLA 4
Desplazamientos Químicos de RMNES de Carbono 13 para la Forma A, medidos con relación a TMS (tetrametilsilano)

10

15

20

25

δ/ppm
26.9
27.5
33.9
37.7
49.2
53.5
62.7
63.3
66.0
69.2
69.5
122.6
123.7
125.3
126.1
127.6
128.5
129.4
131.1
134.4
138.8
139.7
140.6
143.2
143.9
149.9
150.3
153.9
159.3
172.0

~~XX~~

113

EJEMPLO 2**Bisulfato de Atazanavir - Material de Configuración C****Método A:**

Se suspendieron cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (25.33 g) en 200 ml de agua y la mezcla se agitó mecánicamente para producir un gel espeso el cual se secó.

La mezcla seca se molió con una espátula para producir el material de Configuración C. Una configuración de difracción de rayos X en polvo del material de Configuración C se muestra en la Figura 6.

Método B:

Los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir se granularon en húmedo usando una cantidad suficiente de agua (aproximadamente 40% p/p) en un mezclador-granulador adecuado. La masa húmeda se secó en un horno. El producto se dimensionó usando un tamiz adecuado. La configuración de difracción de rayos X del producto resultante es consistente con el material de Configuración C según lo mostrado en la Figura 6.

La Configuración C se caracteriza por el termograma de calorimetría de exploración diferencial mostrado en la Figura 7 que tiene una endoterma normalmente en el intervalo de aproximadamente 76.7 a aproximadamente 96.6°C y de aproximadamente 156.8 a aproximadamente 165.9°C.

~~XX~~ 114

La Configuración C también se caracteriza por una curva de análisis gravimétrico termal que tiene una pérdida de peso de aproximadamente 2.4% a aproximadamente 125°C y aproximadamente 4.4% a aproximadamente 190°C según lo
5 mostrado en la Figura 8.

EJEMPLO 3

Bisulfato de Atazanavir - Forma E3 (Solvato de Trietanol)

La base libre de atazanavir (preparada como se describe en el Ejemplo 1, Parte C) (3.0 g, 4.26 mmol) se
10 formó en suspensión en etanol seco, 200 pruebas (20.25 ml, 6.75 ml/g de base libre) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 100 ml equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y un embudo de adición de líquido de igualación de presión.

15 Se agregó H₂SO₄ concentrado (0.25 ml, 0.46 g, 4.69 mmol, 1.1 ec.) a la suspensión de base libre de atazanavir la cual se mantuvo a 20-25°C. La solución resultante (KF de 0.2 a 1.0% de agua) se filtró por pulido (papel Whatman #1), el filtro se enjuagó con 2.25 ml de etanol absoluto y el
20 enjuague se agregó a la solución filtrada. La solución se calentó a 37°C y se sembró con 10 mg de bisulfato de atazanavir amorfo derivado de cristales de Forma E3 (exponiendo los cristales de Forma E3 a temperatura ambiente) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó heptano
25 (380 ml, 8.25 ml/g de base libre) durante 1 hora. La mezcla

115

de cristalización resultante se agitó por 8 h a 15-25°C. El bisulfato de atazanavir cristalizado se filtró en un embudo Büchner. La torta de producto se lavó con 184 ml (4 ml/g de base libre) de 1:1 etanol:heptano. La torta de producto se lavó con 46 ml (1 ml/g de base libre) de heptano. El producto resultante se secó bajo vacío a 40-50°C hasta que tuvo un LOD = 0.97%. El rendimiento de producto fue 47.7 g (0.0594 mol, 74.3% mol) de Forma E3 de bisulfato de atazanavir (solvato de trietanol) con CLAR HI = 100.0 (Ver Figuras 9 y 10).

10

TABLA 5

Tabla de Datos Cristalográficos

T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å³)	Z'	sg	dcalc	R
-23	10.749(5)	13.450(4)	9.250(2)	98.33(2)	95.92(3)	102.82(3)	1277(2)	1	P1	1.223	0.06

T = temp (°C) para los datos cristalográficos.

15

Z' = número de moléculas de fármaco por unidad asimétrica

TABLA 6

Tabla de Parámetros Fraccionales y Sus Desviaciones Estándar Estimadas para la Forma E3

Atomo	x	y	z	B(A²)	Ocupancia si no es igual a 1
S99	0.5568(1)	0.0760(1)	0.5936(1)	3.45(2)	
O1	0.4200(5)	0.5541(4)	0.8496(5)	6.9(1)	
O2	0.2889(5)	0.6016(4)	1.0066(6)	8.1(1)	
O4	0.7004(4)	0.4509(3)	1.0233(4)	4.23(8)	
O8	0.2913(4)	0.2932(3)	1.1074(4)	4.23(8)	
O12	0.1057(4)	0.1088(3)	0.9299(4)	4.16(8)	
O15'	0.329(1)	-0.0602(9)	1.064(1)	4.8(3)*	.3
O15"	0.324(2)	-0.156(1)	1.003(2)	3.2(3)*	.17

20

25

H₂X

116

Atomo	x	y	z	B(A2)	Ocupancia si no es igual a 1
O15	0.3312(7)	-0.1150(6)	1.0380(8)	4.9(1)*	.53
O16	0.1810(5)	-0.1433(3)	1.1819(4)	5.7(1)	
O86	0.391(1)	0.6646(7)	0.6196(9)	11.5(4)	
O89	0.3714(7)	0.5646(5)	0.3408(6)	6.5(2)	
O90	0.7502(4)	0.2721(3)	0.8957(5)	4.99(9)	
O95	0.4984(4)	0.0446(3)	0.7188(4)	4.50(8)	
O96	0.6644(4)	0.0315(3)	0.5660(4)	4.83(8)	
O97	0.4651(4)	0.0667(3)	0.4636(4)	5.08(9)	
O98	0.6112(5)	0.1957(3)	0.6332(5)	5.9(1)	
N2	0.4938(5)	0.6229(3)	1.0921(5)	4.8(1)	
N5	0.5365(4)	0.4385(3)	1.1609(4)	3.16(8)	
N10	0.2952(4)	0.2239(3)	0.8056(4)	3.17(8)	
N11	0.2716(4)	0.1163(3)	0.7961(4)	3.08(8)	
N14	0.1336(5)	-0.0874(4)	0.9743(5)	4.9(1)	
N38	-0.2764(4)	0.0574(3)	0.2878(4)	3.24(8)	
C1	0.4011(6)	0.5893(4)	0.9712(7)	5.3(1)	
C3	0.6225(5)	0.6026(4)	1.0813(5)	3.9(1)	
C4	0.6231(5)	0.4896(3)	1.0873(5)	3.19(9)	
C6	0.5220(5)	0.3284(3)	1.1691(5)	3.14(9)	
C8	0.4026(5)	0.2632(3)	1.0653(5)	3.21(9)	
C9	0.4165(5)	0.2747(4)	0.9050(5)	3.6(1)	
C12	0.1740(5)	0.0661(4)	0.8596(5)	3.4(1)	
C13	0.1592(5)	-0.0523(4)	0.8367(5)	3.8(1)	
C15	0.2248(6)	-0.1124(5)	1.0627(6)	4.6(1)	
C17	0.2720(9)	-0.1732(6)	1.2842(7)	7.3(2)	
C18	0.1818(9)	0.5715(9)	0.894(1)	11.2(3)	
C19	0.7292(7)	0.6818(4)	1.1928(7)	5.8(2)	
C20	0.725(1)	0.7914(6)	1.169(1)	10.7(3)	
C21	0.8613(9)	0.6645(8)	1.165(1)	10.5(3)	
C22	0.710(1)	0.6694(7)	1.3507(8)	10.2(3)	
C23	0.5158(5)	0.3135(4)	1.3298(5)	3.8(1)	
C24	0.6305(6)	0.3765(4)	1.4359(5)	4.0(1)	
C25	0.7519(7)	0.3708(6)	1.4192(7)	6.1(2)	
C26	0.8581(7)	0.4279(7)	1.5213(9)	7.9(2)	
C27	0.8398(8)	0.4935(6)	1.6375(8)	8.6(2)	
C28	0.715(1)	0.5002(6)	1.6576(7)	8.0(2)	
C29	0.6112(8)	0.4430(5)	1.5589(6)	6.0(2)	
C30	0.3043(5)	0.2519(4)	0.6582(5)	3.6(1)	
C31	0.1813(5)	0.2051(4)	0.5532(5)	3.4(1)	
C32	0.0645(5)	0.2123(4)	0.5934(5)	3.9(1)	
C33	-0.0489(5)	0.1725(4)	0.4957(5)	3.8(1)	
C34	-0.0441(5)	0.1243(4)	0.3503(5)	3.16(9)	
C35	0.0756(5)	0.1176(4)	0.3097(5)	3.9(1)	

~~117~~

117

Atomo	x	y	z	B(A2)	Ocupancia si no es Igual a 1
C36	0.1867(5)	0.1568(4)	0.4095(5)	3.9(1)	
C37	-0.1615(5)	0.0853(4)	0.2417(4)	3.11(9)	
C39	-0.3885(5)	0.0247(4)	0.1969(5)	3.9(1)	
C40	-0.3891(5)	0.0200(4)	0.0470(5)	4.2(1)	
C41	-0.2737(6)	0.0469(4)	-0.0057(5)	4.1(1)	
C42	-0.1596(5)	0.0781(4)	0.0890(5)	3.7(1)	
C43	0.0488(6)	-0.1114(4)	0.7094(6)	4.6(1)	
C44	-0.0819(7)	-0.0958(6)	0.7378(9)	6.8(2)	
C45	0.0496(9)	-0.2266(5)	0.6929(9)	7.8(2)	
C46	0.0797(8)	-0.0738(5)	0.5667(7)	6.2(2)	
C84	0.569(1)	0.7880(9)	0.725(1)	6.3(3)	
C85	0.448(1)	0.7726(9)	0.673(2)	8.4(4)	
C87	0.204(1)	0.449(1)	0.405(2)	10.6(4)	
C88	0.240(1)	0.517(1)	0.316(1)	8.6(3)	
C91	0.8826(7)	0.2919(5)	0.8896(8)	5.8(2)	
C92	0.9613(7)	0.3439(6)	1.035(1)	7.8(2)	
H381	-0.275	0.053	0.403	3.2	
H891	0.397	0.602	0.446	6.6	
H981	0.658	0.219	0.717	6.6	

La mayoría de los hidrógenos se ha omitido; solamente los hidrógenos en N9 y el ácido se incluyen.

Los átomos anisotrópicamente refinados se dan en la forma de parámetro de desplazamiento equivalente isotrópico definido como: $(4/3) \cdot [a^2 \cdot B(1,1) + b^2 \cdot B(2,2) + c^2 \cdot B(3,3) + ab(\cos \gamma) \cdot B(1,2) + ac(\cos \beta) \cdot B(1,3) + bc(\cos \alpha) \cdot B(2,3)]$.

La Forma E3 se caracteriza por el termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene una endoterma normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 89.4°C a aproximadamente 96.6 según lo mostrado en la Figura 11.

La Forma E3 también se caracteriza por una curva de

114

118

análisis gravimétrico termal que tiene una pérdida de peso de aproximadamente 14.7% a aproximadamente 150°C según lo mostrado en la Figura 11.

EJEMPLO 4

Se prepararon formulaciones de cápsula de Configuración C de bisulfato de atazanavir que tienen las siguientes composiciones como se describe posteriormente.

Ingrediente	Granulación Base ^a (% p/p)	Cápsula de 50 mg (mg/Cápsula)	Cápsula de 100 mg (mg/Cápsula)	Cápsula de 200 mg (mg/Cápsula)
Bisulfato de atazanavir	63.2	56.84 ^b	113.67 ^b	227.34 ^b
Lactosa, Monohidrato, NF	30.4	27.33 ^c	54.69 ^c	109.35 ^c
Crospovidona, NF	6.0	5.39	10.79	21.58
Estearato de Magnesio, NF	0.4	0.36 ^d	0.72 ^d	1.44 ^d
Agua Purificada, USP o Agua para Inyección, USP	c.s. ^e	c.s. ^e	c.s. ^e	c.s. ^e
Cápsula Tamaño #4	-	1 cada una	-	-
Cápsula Tamaño #2	-	-	1 cada una	-
Cápsula Tamaño #0	-	-	-	1 cada una
Peso de Relleno Total	100.0	89.9	179.9	359.7

^a La Granulación Base de bisulfato de atazanavir para cápsulas (55.5% p/p como la Base Libre) se utilizó para manufacturar las cápsulas de 50 mg, 100 mg y 200 mg.

^b Esta cantidad se expresa en los términos de bisulfato de atazanavir a 100% de potencia, y es igual a 55.5% p/p como la Base Libre.

^c La cantidad de lactosa, hidratada variará dependiendo de la pureza de bisulfato de atazanavir y la cantidad de estearato de magnesio usada.

^d La cantidad de estearato de magnesio usada puede variar de

~~120~~ 119

0.4% p/p a 0.8% p/p.

* Esto se usa solamente para el procesamiento y se elimina por secado.

La granulación base de bisulfato de atazanavir se preparó como sigue, en la cual el material de Configuración C se formó.

La Forma A de bisulfato de atazanavir, lactosa hidratada, y una porción de crospovidona (3% en peso de crospovidona total presente) se mezclaron en un mezclador planetario. La mezcla resultante se granuló en húmedo con agua purificada para convertir la Forma A a material de Configuración C. La granulación húmeda se secó en un secador de bandeja y se dimensionó usando un molino de martillos. La crospovidona restante se agregó a la granulación molida y la mezcla se mezcló en un mezclador PK V. Se agregó estearato de magnesio y la mezcla se mezcló hasta que una granulación base sustancialmente uniforme se formó.

El peso apropiado de las granulaciones base se relleno en las cápsulas para producir cápsulas de 50 mg, 100 mg y 200 mg que contienen bisulfato de atazanavir.

EJEMPLO 5

El polvo de material de Forma A de bisulfato de atazanavir para formulación de uso oral que tiene la siguiente composición, se preparó como se describe posteriormente.

~~12~~

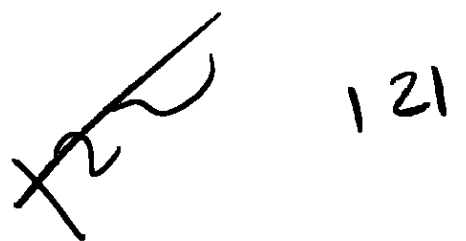
120

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Forma A de Bisulfato de Atazanavir	3.79
Aspartame, NF	10.00
Sucrosa, NF	81.21
Sabor naranja y vainilla	5.00

5

La Forma A de bisulfato de atazanavir se mezcló con aspartame, sabor de naranja y vainilla y sucrosa en un mezclador adecuado. La mezcla se molió usando un molino de martillos, seguido por una segunda operación de mezclado para obtener una mezcla uniforme. El producto se relleno en botellas de polietileno de alta densidad.

10



REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una solución de base libre de atazanavir en un solvente orgánico, en la cual la sal de bisulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble, con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de aproximadamente 15% en peso de la base libre de atazanavir, agregar semillas a los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, como cristales de forma de bisulfato de atazanavir, agregar ácido sulfúrico concentrado adicional en etapas múltiples para efectuar la formación de cristales de bisulfato de atazanavir, y secar el bisulfato de atazanavir para formar los cristales de Forma A.

2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir inicialmente se hace reaccionar con aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico utilizada.

3. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir inicialmente se hace reaccionar con aproximadamente 8 a aproximadamente 12% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico utilizada.

~~23~~ 122

4. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir se hace reaccionar con la primera porción de ácido sulfúrico a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C.

5. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C, antes de que reaccione con ácido sulfúrico.

6. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de reacción de base libre de atazanavir y ácido sulfúrico se sembró con aproximadamente 0.1 a aproximadamente 80% en peso de cristales de Forma A basado en el peso de base libre de atazanavir.

7. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de reacción sembrada se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55°C.

8. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente orgánico para la base libre de atazanavir es acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, o una mezcla de etanol y acetona.

9. Material, caracterizado porque es de Configuración C de bisulfato de atazanavir.

~~124~~ 123

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque es material de Configuración C de bisulfato de atazanavir, en donde la configuración de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente de acuerdo a la mostrada en la Figura 6.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo al mostrado en la Figura 7.

12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado por una curva de análisis gravimétrico termal sustancialmente de acuerdo a la mostrada en la Figura 8.

13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque se prepara suspendiendo cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir en agua o sometiendo los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a una humedad relativamente alta de al menos aproximadamente 95% de HR durante al menos 24 horas o granulando en húmedo los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir y luego secado.

14. Configuración C, caracterizada porque se prepara por el proceso de conformidad con la reivindicación 24.

15. Compuesto de conformidad con la reivindicación

~~125~~ 124

9, caracterizado porque está en la forma de una composición farmacéutica preparada mezclando cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir con uno o más excipientes de formulación y agua seguido por el secado.

5 16. Forma E3, caracterizada porque es de bisulfato de atazanavir.

17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque se prepara como un solvato de trietanolato de bisulfato de atazanavir.

10 18. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque una configuración de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente de acuerdo a la mostrada en la Figura 9.

15 19. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque tiene la estructura cristalina sustancialmente mostrada en la Figura 10.

20 20. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque son coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como según lo listado en la Tabla 6.

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque son datos cristalográficos sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de celda:

25 a = 10.749(5) Å

126 125

$$b = 13.450(4) \text{ \AA}$$

$$c = 9.250(2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 98.33(2)^\circ$$

$$\beta = 95.92(3)^\circ$$

$$5 \quad \gamma = 102.82(3)^\circ$$

Grupo espacial P1

Moléculas/unidad asimétrica 1

en donde la forma cristalina está a aproximadamente -23°C .

10 22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado por datos de termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente de acuerdo a los mostrados en la figura 11.

15 23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque es una curva de análisis gravimétrico termal sustancialmente de acuerdo a la mostrada en la Figura 11.

24. Proceso para preparar material de Configuración C de bisulfato de atazanavir de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende

20 (a) suspender los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir en agua y secar la suspensión para formar el material de Configuración C; o

25 (b) someter los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a humedad relativa alta mayor de 95% de HR por al menos 24 horas para formar el material de Configuración C;

~~127~~ 120

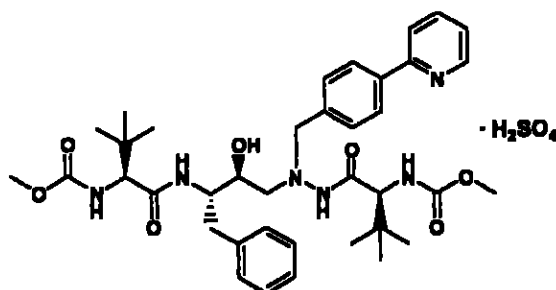
o

(c) granular en húmedo el bisulfato de atazanavir y secar la granulación húmeda para formar el material de Configuración C; o

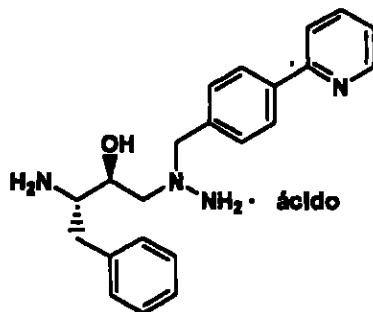
5 (d) mezclar los cristales de Forma A con uno o más excipientes de formulación y granular en húmedo la mezcla resultante para formar directamente el material de Configuración C en mezcla con los excipientes.

25. Proceso para preparar bisulfato de atazanavir

10

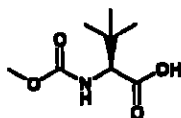


en la forma de cristales de Forma A, caracterizado porque
15 comprende preparar una sal de triamina de la estructura



20

y sin aislamiento de la sal de triamina, hacer reaccionar la
sal de triamina con un éster activo de un ácido de la
estructura

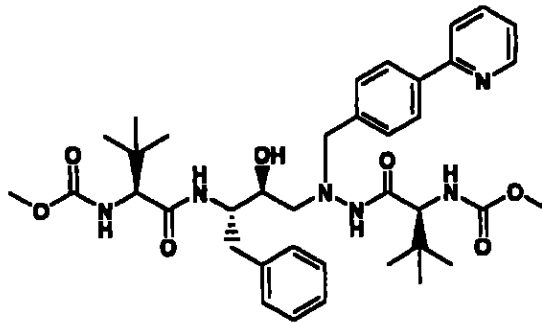


25

126 127

y una base en presencia de un solvente orgánico para formar una solución de base libre de atazanavir de la estructura

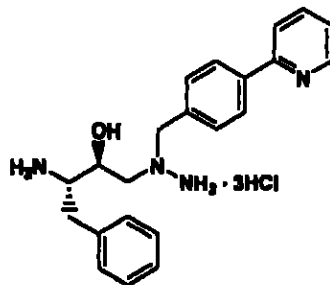
5



y convertir la base libre a la sal de bisulfato correspondiente.

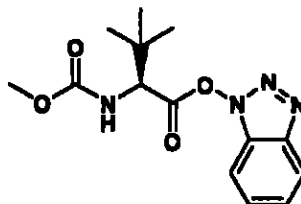
10

26. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la sal de triamina es sal de clorhidrato



15

27. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el éster activo del ácido tiene la estructura



20

28. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la base es un hidróxido de metal alcali, hidróxido de metal alcalinotérreo, carbonato de metal alcali, carbonato de metal alcalinotérreo, fosfato de metal

25

~~124~~ 128

álcali, fosfato de metal alcalinotérreo o una base orgánica.

29. Proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la base es NaOH, KOH, $Mg(OH)_2$, K_2HPO_4 , $MgCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina y el solvente orgánico es cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

30. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la sal de triamina y el éster activo se hacen reaccionar a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 40°C.

31. Proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque la sal de triamina y el éster activo se hacen reaccionar en presencia de K_2HPO_4 como la base y cloruro de metileno como el solvente.

32. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la base libre se convierte a sal de bisulfato correspondiente tratando una solución de la base libre en cloruro de metileno con N-metil pirrolidona y acetona, calentando la mezcla anterior para eliminar el cloruro de metileno y tratando la mezcla anterior con ácido sulfúrico para formar la sal de bisulfato de la base libre.

33. Proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque incluye la etapa de sembrar la mezcla de base

libre, acetona y N-metilpirrolidona con cristales de bisulfato de atazanavir.

34. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el ácido sulfúrico se agrega a una velocidad incrementada de acuerdo con la siguiente ecuación

donde

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

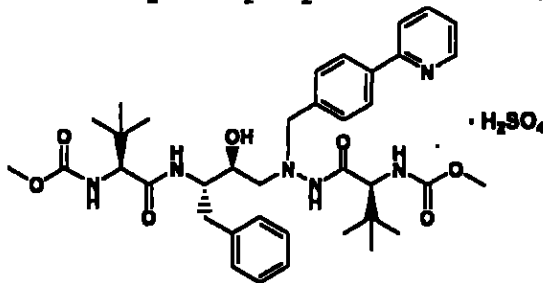
V_{tiempo} = Volumen de ácido sulfúrico agregado durante el período de tiempo transcurrido

10 V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

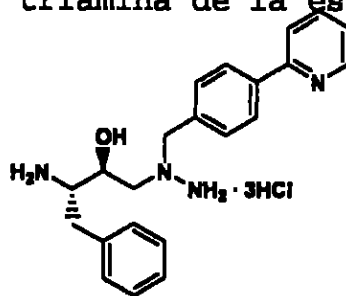
tiempo = Tiempo transcurrido en cristalización

tiempo_{total} = Tiempo de cristalización total o tiempo total para cargado de ácido.

15 35. Proceso para preparar bisulfato de atazanavir



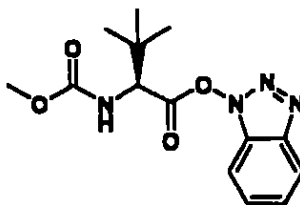
20 caracterizado porque comprende preparar una sal de cloruro de hidrógeno de ácido de triamina de la estructura



25

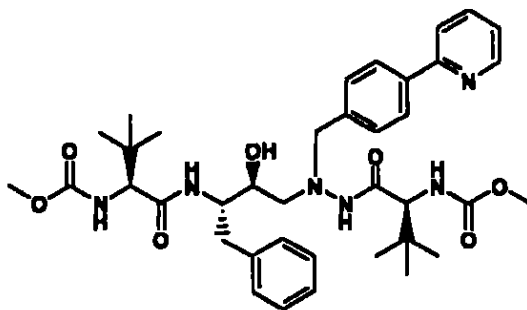
~~131~~ 130

hacer reaccionar la sal de cloruro de hidrógeno de ácido de triamina con un éster activo de estructura



5

y K_2HPO_4 en presencia de cloruro de metileno para formar una solución de la base libre de la estructura



10

en cloruro de metileno, y convertir la base libre a la sal de bisulfato correspondiente vía una técnica de cristalización cúbica.

15

36. Formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende material de Configuración C de bisulfato de atazanavir de conformidad con la reivindicación 9 y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

37. Formulación de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque comprende material de Configuración C de bisulfato de atazanavir, uno o más rellenos, uno o más desintegrantes, opcionalmente uno o más aglutinantes, y opcionalmente uno o más deslizantes o lubricantes.

25

132
131

38. Formulación de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque comprende material de Configuración C de bisulfato de atazanavir, lactosa, crospovidona, y estearato de magnesio.

5 39. Formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende la Forma E3 de bisulfato de atazanavir de conformidad con la reivindicación 16 o Forma A de bisulfato de atazanavir y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 40. Método de tratamiento de enfermedades originadas por retrovirus, caracterizado porque comprende administrar a un paciente humano en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de material de Configuración C de bisulfato de atazanavir de conformidad con
15 la reivindicación 9 o Forma A o Forma E3.

137 132

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para preparar el bisulfato de atazanavir inhibidor de proteasa del VIH, en donde una solución de base libre de atazanavir se hace reaccionar con ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de aproximadamente 15% en peso de la base libre, se agregan semillas de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, y como cristales de la forma de bisulfato, se agrega ácido sulfúrico concentrado adicional en etapas múltiples a velocidades incrementadas de acuerdo con una ecuación cúbica, para efectuar la formación de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir. También se proporciona un proceso para preparar bisulfato de atazanavir como material de Configuración C. Una nueva forma de bisulfato de atazanavir también se proporciona la cual es la Forma E3, la cual es un solvato de trietanolato altamente cristalino de la sal de bisulfato de etanol.

38

133

FIG. 1

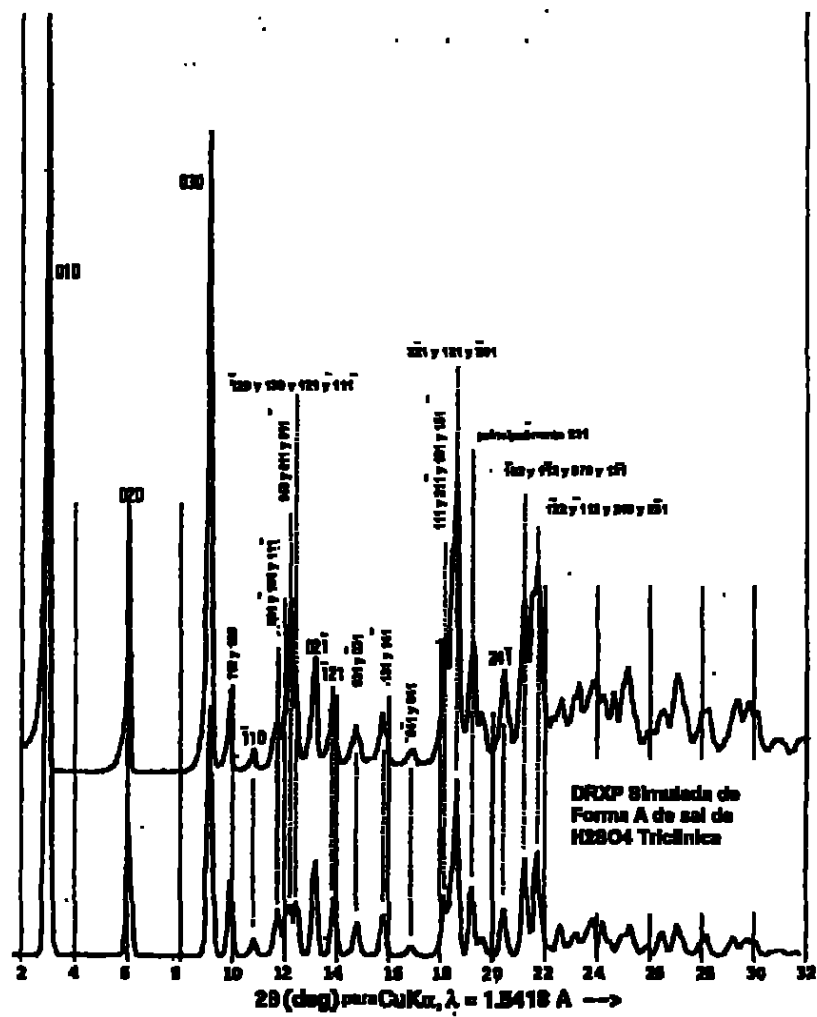


FIG. 2

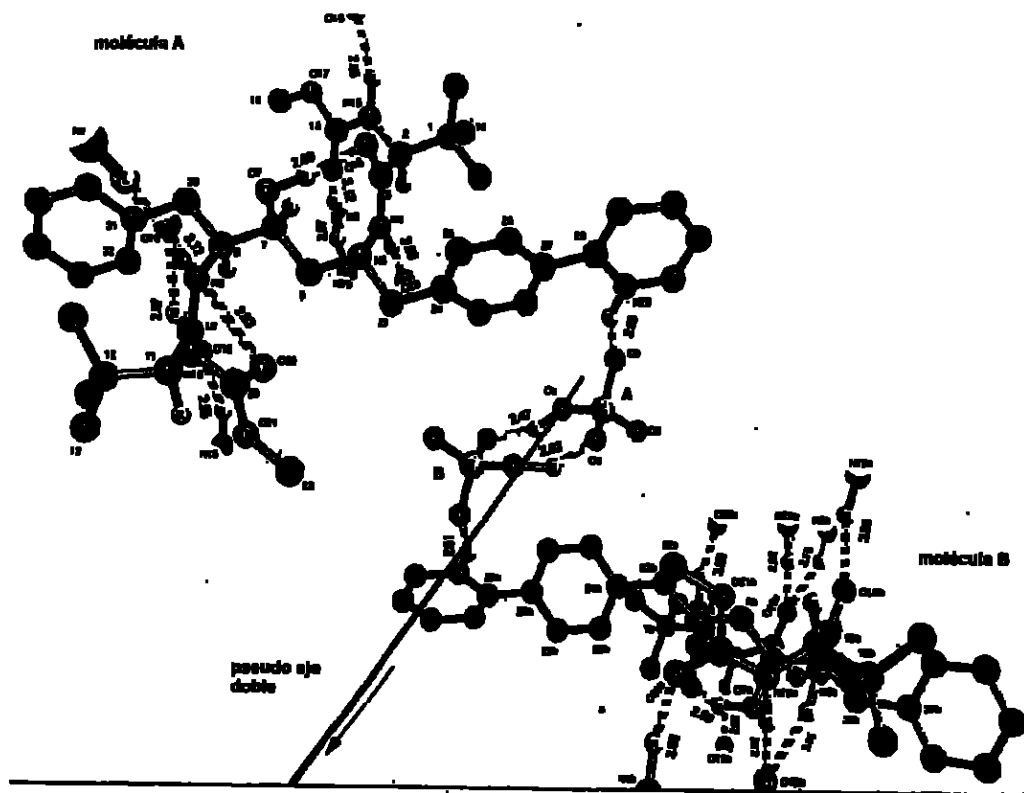
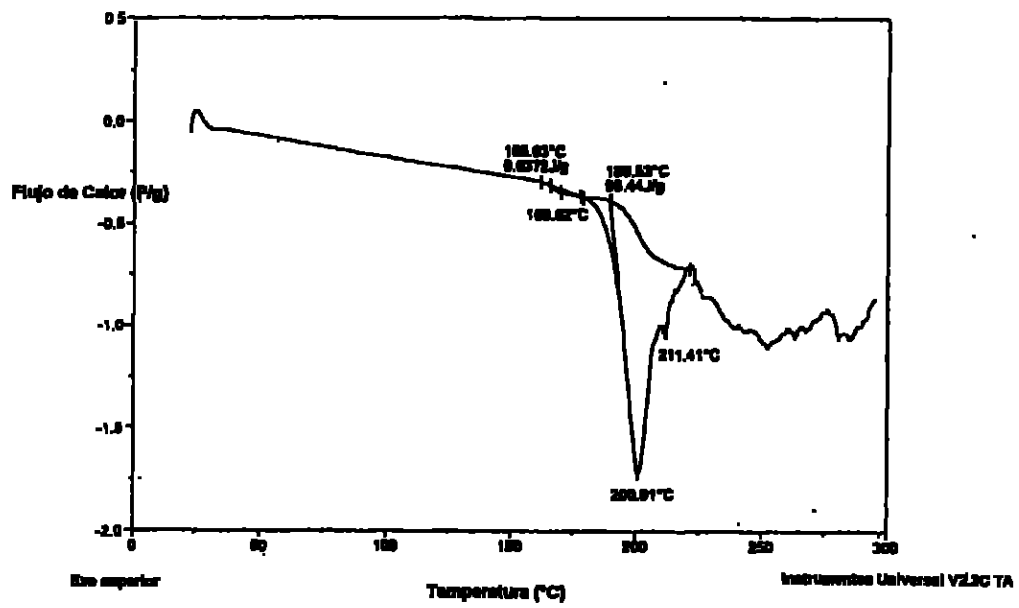


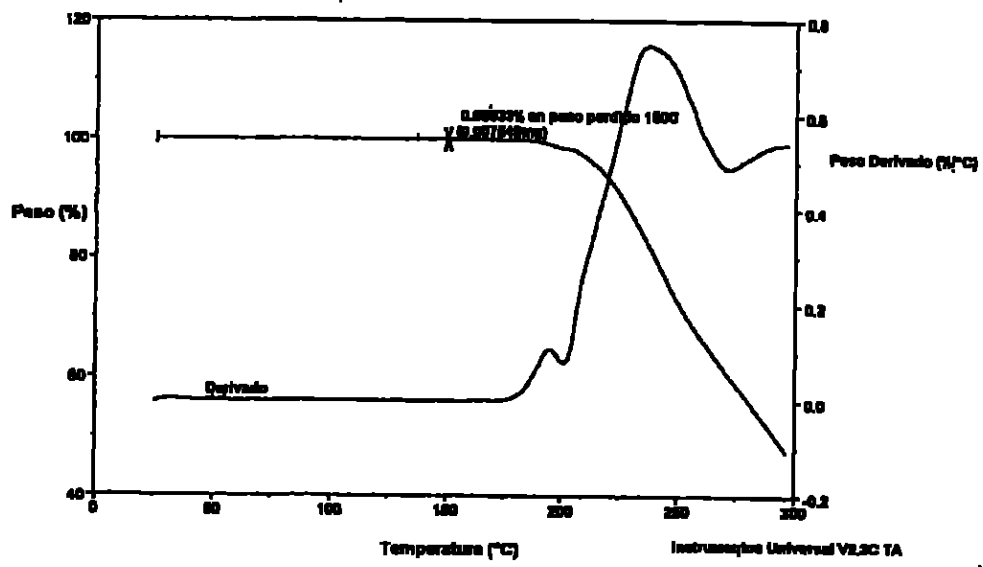
FIG. 3



4/11

~~137~~ 136

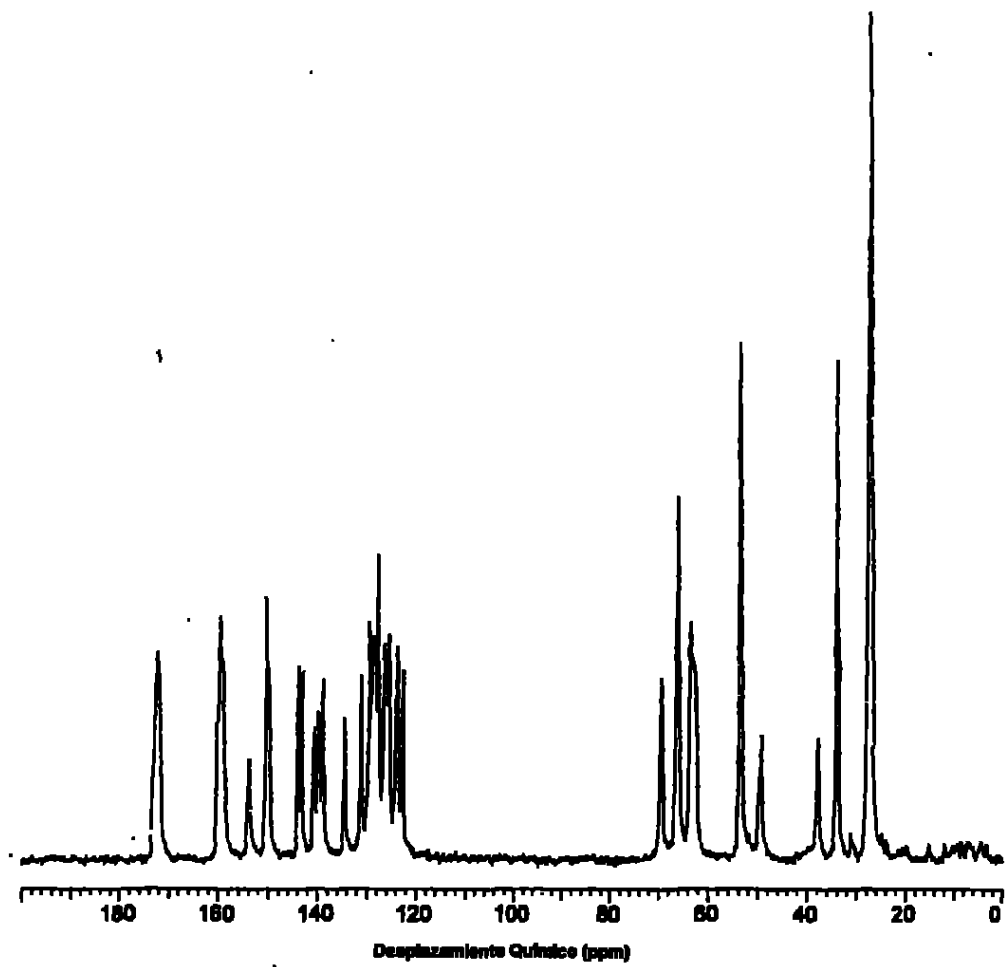
FIG. 4



5/11

~~136~~ 137

FIG. 5

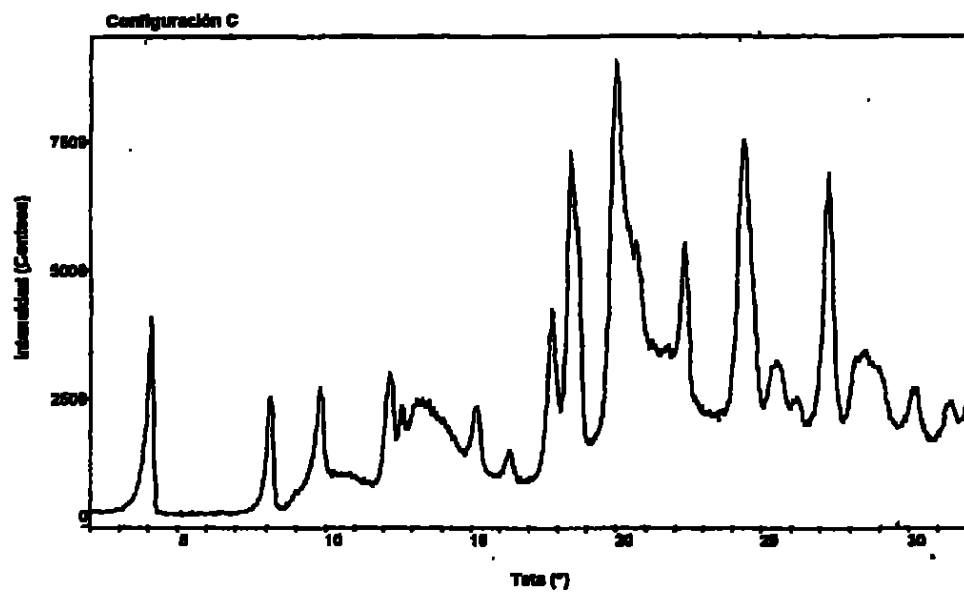


6/11

~~138~~

138

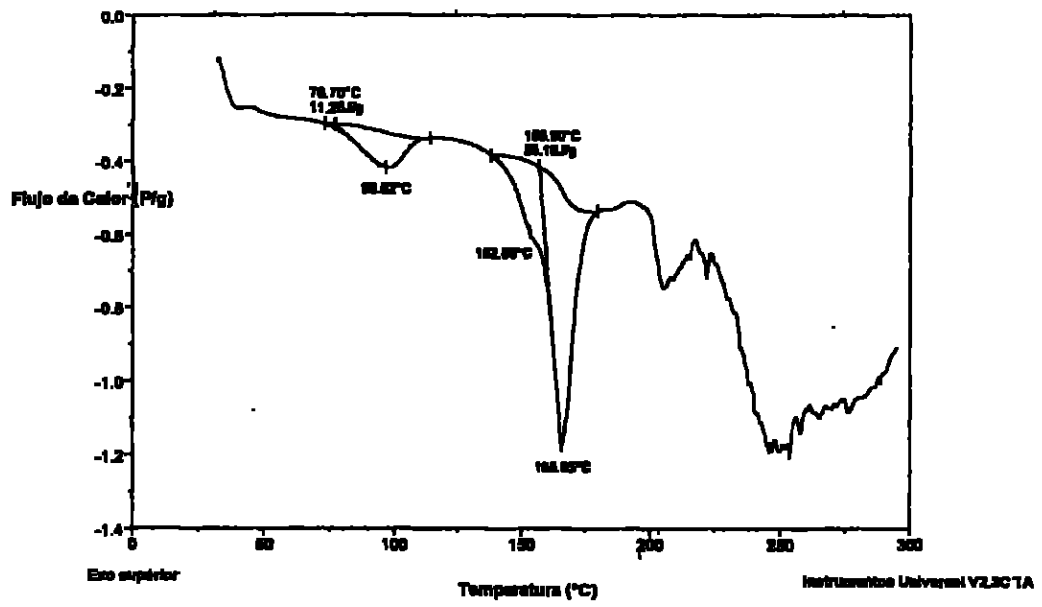
FIG. 6



7/11

140 139

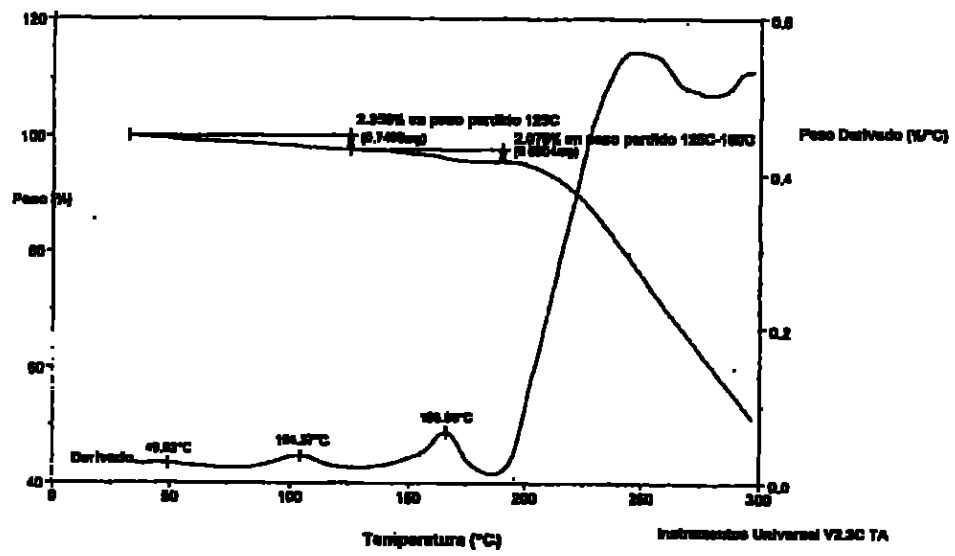
FIG. 7



8/11

14/140

FIG. 8



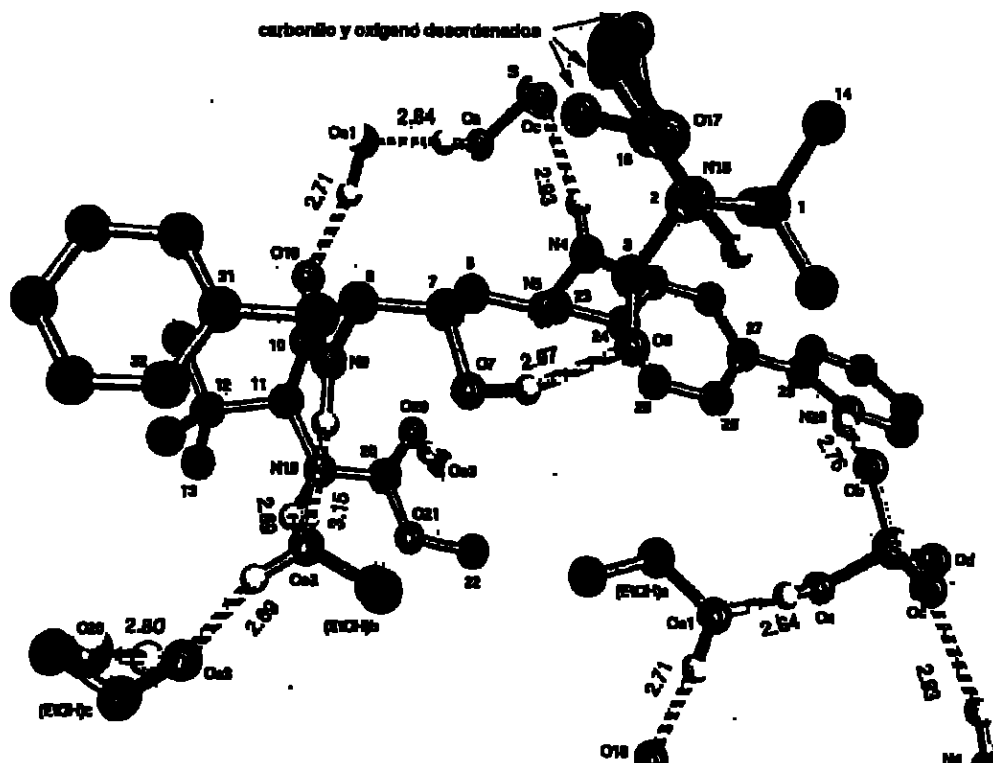
~~147~~ 146

configuración de DRXP
Observada de
Forma E3 de sal de
H2SO4 Triclinica



~~147~~ 142

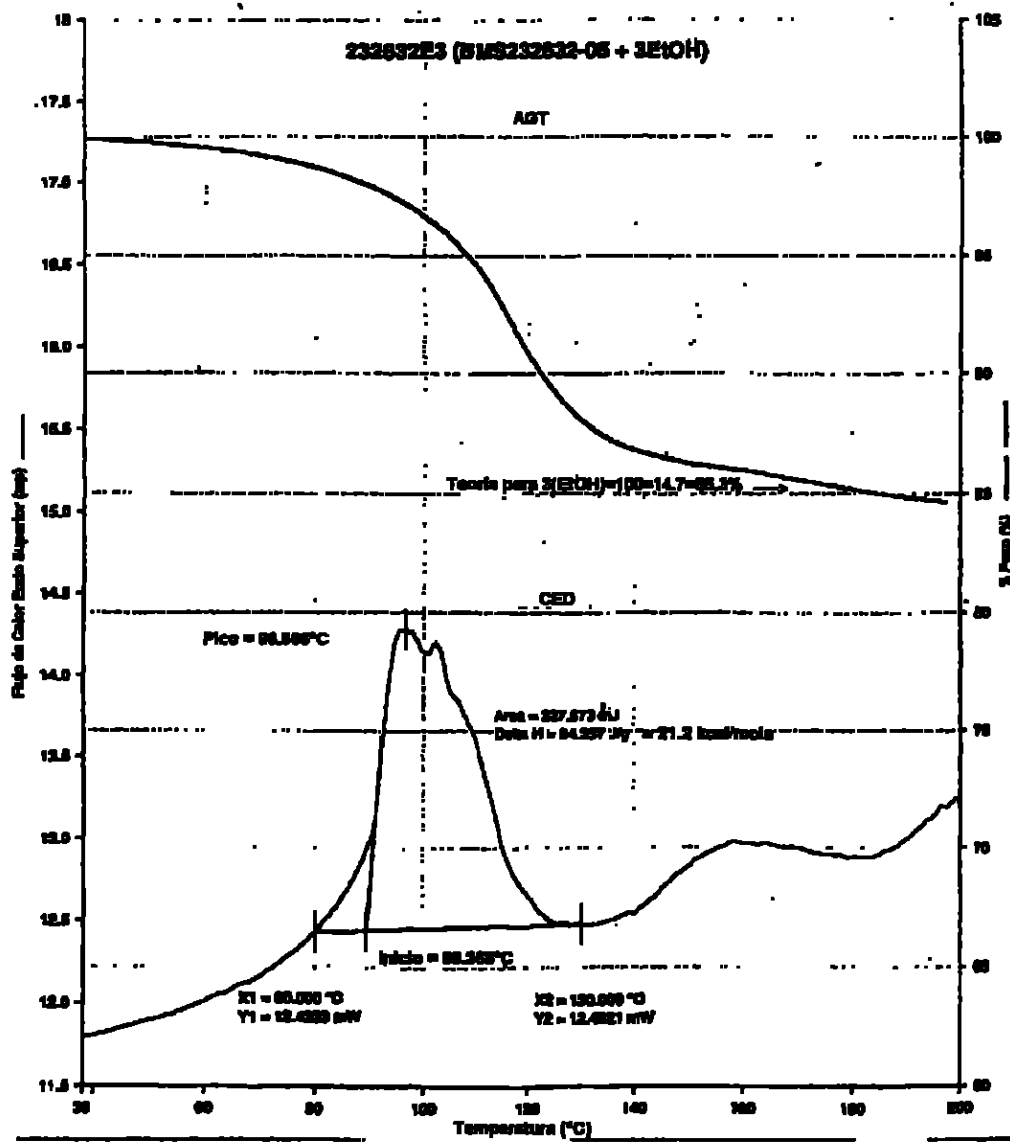
carbonilo y oxígeno desordenados



11/11

~~144~~ 143

FIG. 11



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10288PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/15333	International filing date (day/month/year) 03 May 2005 (03.05.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04 May 2004 (04.05.2004)
Applicant BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/15333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(B): A61K 31/44(2006.01);C07D 213/56(2006.01)

USPC: 514/357;546/332

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/357; 546/332

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CASONLINE SEARCH, WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,849,911 A(FASSLER et al) 15 December 1998 (15.12.1998), column 33, 36, various claims and examples.	1-40
Y	US 6,087,383 A (SINGH et al) 11 July 2000 (11.07.2000), column 1 and 2.	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2006 (24.07.2006)

Date of mailing of the international search report

16 AUG 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

SHAILENDRA - KUMAR

Telephone No. (571)272-1600

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 08 July 2005 (08.07.2005)	RECEIVED BMS PATENT LAW JUL 22 2005 Rodney To: RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 ETATS-UNIS D'AMERIQUE Decketed Item Due Date Attorney
Applicant's or agent's file reference 10288PCT	
International application No. PCT/US2005/015333	
International publication date (day/month/year)	
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 May 2004 (04.05.2004)	60/566,043	US	13 June 2005 (13.06.2005)
07 September 2004 (07.09.2004)	60/607,533	US	20 June 2005 (20.06.2005)
02 May 2005 (02.05.2005)	11/119,558	US	04 July 2005 (04.07.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

Authorized officer

Chantal AUMAITRE

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Telephone No. +41 22 338 8669

CIAASEH9

PATENT COOPERATION TREATY

102.420

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
BURTON RODNEY
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 16 AUG 2006

Applicant's or agent's file reference

10288PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US05/15333

International filing date (day/month/year)

03 May 2005 (03.05.2005)

Priority date (day/month/year)

04 May 2004 (04.05.2004)

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

IPC(8): A61K 31/44(2006.01);C07D 213/56(2006.01)

USPC: 514/357;546/332

Applicant

BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Date of completion of this opinion

24 July 2006 (24.07.2006)

Authorized officer

SHAIENDRA . K. KUMAR

Telephone No. (571)272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US05/15333

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

149

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/15333

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-40	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-40	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-40	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-40 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Fassler et al in view of Singh et al.

Fassler et al (US 5,849,911) teach structurally similar compounds and method of making similar to those claimed herein, see for example various claims, various examples and column 30-35. The difference between the reference and herein claimed compounds is that the reference does not disclose bisulfate salt and hence does not show crystal A form.

Singh et al (US 6,087,383) is expressly teaching that bisulfate salt of the atazanavir is old in the art.

It would have been prima facie obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Fassler et al and obtain bisulfate salt of the atazanavir as taught by Singh et al, because the latter reference is expressly teaching that the bisulfate salt of atazanavir is old in the art. With respect to crystalline salt, the same is inherent to the compound and is no more than a physical characteristic of the compound. Notwithstanding that, crystalline salt is expressly taught in Singh et al, see column 2, lines 50-55.

Claims 1-40 meet the criteria set out in PCT Article 33(2), because the prior art does not anticipate Form A crystalline structure of the bisulfate of the atazanavir compound.

Claims 1-40 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

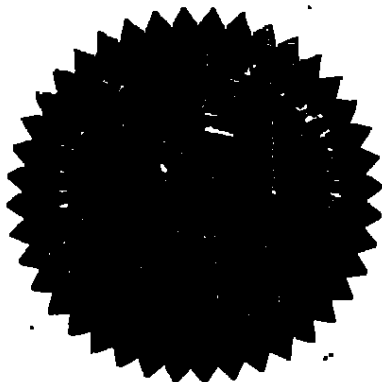
142 150
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

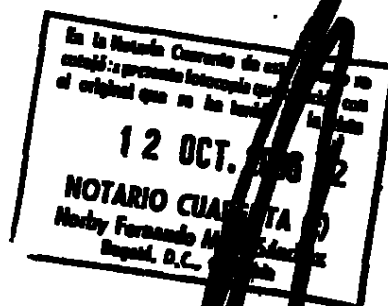
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA . . .
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domicled in Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

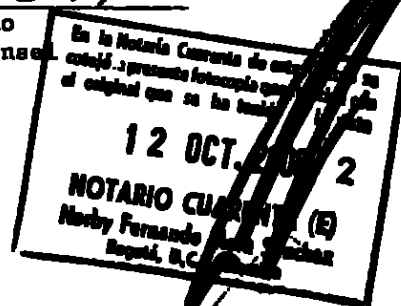
To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 1st day Jan of 2006

Signature

Name
TitleSuzanne E. Babajko
Senior Patent Counsel

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the SENIOR PATENT COUNSEL

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Estado de con fecha

State of under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this 11th day of January of 2006 personally appeared before me Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

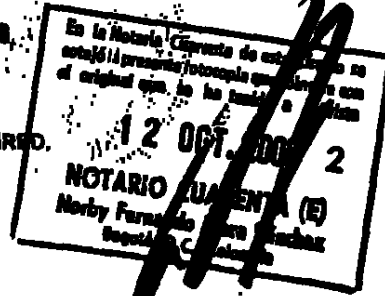
Notario Público (sello)

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 15, 2008

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



XSS 153

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.**

APOSTILLA

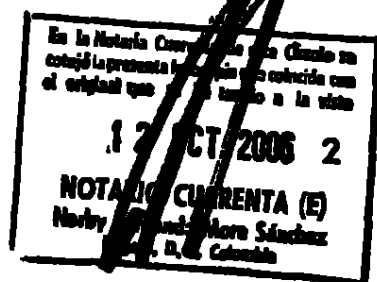
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2006
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A248886
9. SELLO/TIMBRE:
10. FIRMA

(Firma)



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PETITORIO

AS: 102.420



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rcd: 08-111844-00000-0000
Fec: 2008-11-12 16:44:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tla: 11 PATENTERYB
Evc: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Fecha: 11/5

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-12-2006

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: Route 208 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América 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: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80 410.337 TP 57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Soojin Kim, Bruce T. Lotz., Mary F. Malley, Jack Z. Gougoutas, Martha Davidovich, Sushil K. Srivastava Dirección: 21 Linden Avenue, West Orange, NJ 07052, US; 16 Windsor Lane, Yardville, NJ 08620, US; 50 Merion Place, Lawrenceville, NJ 08648, US; 101 Westarly Road, Princeton, NJ 08540, US; 159 Fern Road, East Brunswick, NJ 08816, US; 9 Kayann Drive, Dayton, NJ 08810, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/015333</u> Fecha <u>03-05-2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO/2005/108349 A2</u> Fecha <u>17-11-2005</u>			
6 Título (54): <u>PROCESO PARA PREPARAR BISULFATO DE ATAZANAVIR Y NUEVAS FORMAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C03C 231/02</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	04-05-2004	60/568.043
	US	07-09-2004	60/607.533
	US	02-05-2005	11/119.558
9 Comprobante de Pago No. <u>0876635</u> Fecha <u>02-11-2008</u>			

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

2020-F08 (01-11-15)

122

156

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una solución de base libre de atazanavir en un solvente orgánico, en la cual la sal de bisulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble, con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de aproximadamente 15% en peso de la base libre de atazanavir, agregar semillas a los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, como cristales de forma de bisulfato de atazanavir, agregar ácido sulfúrico concentrado adicional en etapas múltiples para efectuar la formación de cristales de bisulfato de atazanavir, y secar el bisulfato de atazanavir para formar los cristales de Forma A.

2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir inicialmente se hace reaccionar con aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico utilizada.

3. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la solución de base libre de atazanavir inicialmente se hace reaccionar con aproximadamente 8 a aproximadamente 12% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico utilizada.

159
157

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

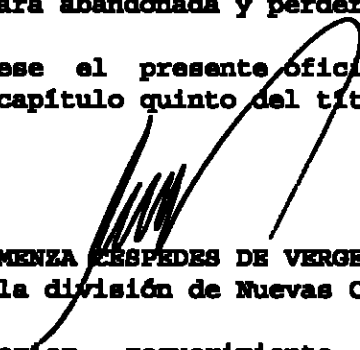
REFERENCIA	Radicación No.	6 111944
	Solicitud internacional	PCT/US2005/015333
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14641

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006 salvado.