



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0918526-7 B1**



**(22) Data do Depósito:** 31/08/2009

**(45) Data de Concessão:** 15/02/2022

---

**(54) Título:** FORMA CRISTALINA POLIMÓRFICA ANIDRA DE ACIL SULFONAMIDAS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE A COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** C07C 311/51; C07C 303/44.

**(30) Prioridade Unionista:** 09/09/2008 US 61/095,364.

**(73) Titular(es):** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

**(72) Inventor(es):** JAMES PRENTICE DAVIDSON; MICHAEL MARTIN; FEI PANG; MARGARET WONG.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2009061185 de 31/08/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/028968 de 18/03/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 09/03/2011

**(57) Resumo:** POLIMORFOS DE ACIL SULFONAMIDAS. A presente invenção refere-se a novas formas cristalinas polimórficas de 2-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal de sódio (Ib) com estabilidade e propriedade física melhoradas que facilitam a fabricação, manuseio e formulação para tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por HIV, AIDS ou ARC, em monoterapia ou em terapia de combinação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA CRISTALINA POLIMÓRFICA ANIDRA DE ACIL SULFONAMIDAS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE A COMPREENDE"**.

[001] A invenção refere-se a novas formas cristalinas polimórficas de sal de sódio de 2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, com estabilidade melhorada e propriedades físicas que facilitam a fabricação, manuseio e formulação para tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por HIV, AIDS ou ARC, em monoterapia ou em terapia de combinação.

[002] O vírus de imunodeficiência humana HIV é o agente causador da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), uma doença caracterizada pela destruição do sistema imunológico, particularmente da célula T CD4<sup>+</sup>, com suscetibilidade concomitante a infecções oportunistas. Infecção por HIV é também associada com um complexo relacionado à AIDS (ARC) precursor, uma síndrome caracterizada por sintomas como linfadenopatia, febre e perda de peso.

[003] Em comum com outros retrovírus, o genoma do HIV codifica precursores de proteína conhecidos como gag e gag-pol que são processados pela protease viral para produzir protease, transcriptase reversa (reverse transcriptase - RT), endonuclease/integrase e proteínas estruturais maduras do núcleo do vírus. Interrupção deste processo evita a produção de vírus normalmente infecciosos. Esforços consideráveis foram direcionados para o controle do HIV por inibição de enzimas codificadas por vírus.

[004] Quimioterapia correntemente disponível focaliza duas enzimas virais cruciais: protease de HIV e transcriptase reversa de HIV. (J. S. G. Montaner *et al.* *Antiretroviral therapy: 'the state of the art'*, *Biomed & Pharmacother.* **1999** 53:63- 72; R. W. Shafer e D. A. Vuitton, *Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection*

with human immunodeficiency virus type, *Biomed. & Pharmacother.* 1999 53 :73-86; E. De Clercq, *New Developments in Anti-HIV Chemotherap. Curr. Med. Chem.* **2001** 8:1543-1572). Duas classes gerais de inibidores de RTI foram identificadas: inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos (nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)) e inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeos.

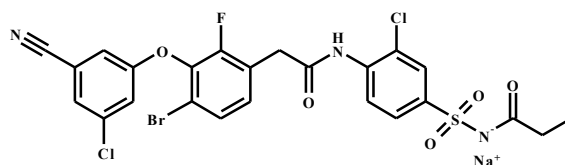
[005] NRTIs tipicamente são análogos de 2',3'-dideoxynucleosídeo (ddN) que devem ser fosforilados antes de interagir com RT viral. Os trifosfatos correspondentes funcionam como inibidores competitivos ou substratos alternativos para RT viral. Após incorporação nos ácidos nucleicos os análogos de nucleosídeos encerram o processo de alongamento de cadeia. Transcriptase reversa de HIV tem capacidades de edição de DNA que permitem que cepas resistentes superem o bloqueio clivando o análogo de nucleosídeo e continuando o alongamento. Atualmente, NRTIs clinicamente usados incluem zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e tenofovir (PMPA).

[006] NNRTIs foram descobertos em 1989. NNRTI são inibidores alostéricos que se ligam reversivelmente a um local de não ligação a substrato na transcriptase reversa de HIV, alterando assim o formato do sítio ativo ou bloqueando a atividade de polimerase (R. W. Buckheit, Jr., *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs* 200110(8)1423-1442; E. De Clercq *The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection, Antiviral Res.* **1998** 38:153-179; E. De Clercq *New Developments in Anti-HIV Chemotherapy, Current medicinal Chem.* **2001** 8(13):1543-1572; G. Moile, *The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs* **2001** 61 (1):19-26). Embora mais de trinta classes es-

truturais de NNRTIs tenham sido identificadas no laboratório, somente três compostos foram aprovados para terapia de HIV: efavirenz, nevirapina e delavirdina.

[007] Inicialmente vistos como uma classe promissora de compostos, estudos *in vitro* e *in vivo* rapidamente revelaram que os NNRTIs apresentavam uma baixa barreira à emergência de cepas de HIV resistentes a fármaco e toxicidade específica da classe. Resistência a fármaco frequentemente se desenvolve com somente um único ponto de mutação na RT. Embora terapia de combinação com NRTIs, PIs e NNRTIs tenha, em muitos casos, abaixado dramaticamente as cargas virais e tornada mais lenta a progressão da doença, problemas terapêuticos significativos permaneceram. (R. M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. e Inf. Dis.* **2003** 9(3):186-193) Os coquetéis não são eficazes em todos os pacientes, reações adversas potencialmente severas frequentemente ocorrem e o vírus de HIV que se reproduz rapidamente provou ser hábil em criar variáveis mutantes resistentes a fármaco de protease e transcriptase reversa do tipo selvagem. Permanece uma necessidade de fármacos mais seguros com atividade contra cepas de HIV do tipo selvagem e do tipo resistente que ocorrem comumente.

[008] 2-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal de sódio, o composto de fórmula **1b**



1b

[009] foi divulgado, bem como seu método de preparação, e sua atividade como um inibidor de transcriptase Reversa de HIV na Patente U.S N° 7 166 738, que é aqui incorporada por referência em sua totalidade.



[0010] Sais de compostos ácidos e básicos podem alterar ou melhorar as propriedades físicas de um composto de origem. Estes agentes formadores de sais, entretanto, devem ser identificados empiricamente pelo químico farmacêutico já que não há nenhum método confiável de prever a influência de uma espécie salina no comportamento de um composto de origem em formas de dosagem.

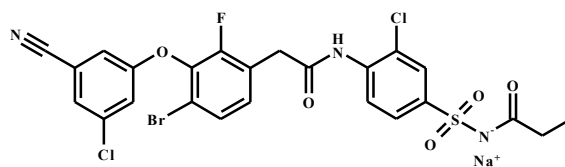
[0011] Polimorfismo é a capacidade de qualquer elemento ou composto cristalizar como mais de uma espécie cristalina diferente. Diferentes formas polimórficas de sais são frequentemente encontradas entre compostos farmaceuticamente úteis. Propriedades físicas incluindo solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, forma cristalina e estabilidade podem ser bem diferentes para diferentes formas polimórficas do mesmo composto químico.

[0012] Formas polimórficas são caracterizadas por técnicas de espalhamento, por exemplo, padrão de difração de raios x em pó, por métodos espectroscópicos, por exemplo, infravermelho, espectroscopia por ressonância magnética nuclear  $^{13}\text{C}$  e por técnicas térmicas, por exemplo, calorimetria diferencial de varredura ou análise térmica diferencial. Polimorfos são melhor caracterizados pelo padrão de difração de raios X em pó determinado de acordo com procedimentos que são conhecidos na técnica. Para uma discussão destas técnicas ver J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64:1269-1288, e J. Haleblain e W. McCrone, J. Pharm. Sci. 1969 58:911-929. Embora as intensidades de picos nos padrões de difração de raios x em pó de diferentes bateladas de um polimorfo possam variar ligeiramente, os picos e suas posições relativas são característicos para uma forma polimórfica específica.

[0013] O problema que deve ser resolvido é identificar um sal e/ou polimorfo adequado que (i) possua estabilidade física e química adequada durante o processo de fabricação, (ii) seja eficientemente pre-

parado, purificado e recuperado, (ii) proporcione solubilidade aceitável em solventes farmacêuticamente aceitáveis, (iii) seja passível de manipulação (por exemplo, escoabilidade e tamanho de partícula) e formulação, com decomposição ou alteração das características físicas e químicas do composto desprezíveis, (iv) apresente estabilidade física e química aceitável na formulação. Além disso, sais que contribuem minimamente para o peso molar de modo que o material resultante inclua um alto percentual molar do ingrediente ativo são altamente desejáveis já que a quantidade de material que deve ser formulado e administrado para produzir uma dose terapeuticamente eficaz é minimizada. Estas exigências frequentemente conflitantes tornam a identificação de sais adequados um problema desafiador e importante que deve ser resolvido pelo cientista farmacêutico especialista antes que o desenvolvimento do fármaco possa prosseguir a sério.

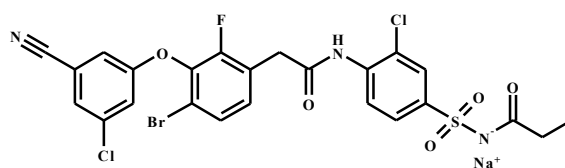
[0014] Esta invenção refere-se a 9 formas cristalinas polimórficas, I-IX, de 2-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal de sódio (**Ib**)



Ib

[0015] métodos para preparar as formas cristalinas polimórficas I-IX, composições farmacêuticas contendo as formas polimórficas I-IX, e métodos para tratar doenças relacionadas com HIV usando as formas polimórficas de I-IX.

[0016] O pedido provê uma forma cristalina de um composto de acordo com a fórmula **Ib**.



Ib

[0017] O pedido provê adicionalmente um processo para preparar um polimorfo da forma cristalina do composto acima de acordo com fórmula **Ib**, compreendendo cristalizar o composto (**Ib**) a partir de THF, água, e nBuAc.

[0018] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica de um composto de acordo com a fórmula **Ib** preparado de acordo com o processo acima.

[0019] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma I) de um composto de acordo com a fórmula **Ib** com um traço de difração de raios x em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
15,1	100,0	6,0	39,5
10,9	21,9	3,2	30,0

[0020] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma II) de um composto de acordo com a fórmula **Ib** com um traço de difração de raios x em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
13,2	100,0	7,6	17,3
9,8	44,0	5,3	30,5
7,9	20,9		

[0021] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma III) de um composto de acordo com a fórmula **Ib** com um traço de difração de raios x em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
6,8	100,0	3,7	36,9
4,6	44,0	3,6	42,7
4,4	31,7	3,4	32,3
4,1	31,5		

[0022] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma IV) de um composto de acordo com a fórmula **Ib** com um traço de difração de raios x em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
12,9	43,0	4,6	25,6
11,3	100,0	4,0	23,7

[0023] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma V) de um composto de acordo com fórmula **Ib** com um traço de difração de raios X em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
13,9	56,2	5,5	45,4
10,8	58,2	3,4	54,9
10,1	100,0	3,2	27,5
5,7	87,7		

[0024] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma VI) de um composto de acordo com fórmula **Ib** com um traço de difração de raios X em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

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

[0025] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma VII) de um composto de acordo com fórmula **Ib** com um traço de difração de raios X em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Eespaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
13,9	100,0	3,7	26,2

10,2	33,4	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9

[0026] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma VIII) de um composto de acordo com fórmula **Ib** com um traço de difração de raios X em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Eespaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

[0027] O pedido provê adicionalmente uma forma cristalina polimórfica (Forma IX) de um composto de acordo com fórmula **Ib** com um traço de difração de raios X em pó tendo um espaçamento D essencialmente como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Eespaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
12,6	39,1	4,0	57,7
6,6	58,9	3,9	35,4
6,0	68,9	3,3	32,4
4,6	100,0		

[0028] O pedido provê adicionalmente um processo par preparo da forma cristalina (Forma III) compreendendo cristalizar o composto (**Ib**) a partir de THF/água/n-butanol/acetato de n- butila, THF/nBuAc, butanona, ou metil isobutil cetona.

[0029] O pedido provê adicionalmente um processo para preparar a forma cristalina polimórfica (Forma VIII) compreendendo cristalizar o composto (**Ib**) a partir de THF/água/acetato de butila, acetonitrila, acetonitrila/água, ou isopropanol/água.

[0030] O pedido provê adicionalmente um processo para preparar a forma cristalina polimórfica (Forma IX) compreendendo cristalizar o composto (**Ib**) a partir de acetonitrila.

[0031] O pedido provê adicionalmente um método de tratar uma doença associada com HIV compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo, um montante terapeuticamente eficaz de qualquer uma das formas polimórficas I-IX do composto Ib.

[0032] O pedido provê adicionalmente o método acima, compreendendo administrar adicionalmente um modulador de sistema imune ou um composto antiviral.

[0033] O pedido provê adicionalmente uma composição farmacêutica compreendendo qualquer uma das formas polimórficas I-IX do composto Ib em mistura com pelo menos um veículo diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0034] O pedido provê adicionalmente um método de tratar uma doença associada com HIV compreendendo administrar a um paciente com necessidade do mesmo, um montante terapeuticamente eficaz do estado amorfo do composto Ib.

[0035] O pedido provê adicionalmente o método acima, compreendendo adicionalmente administrar um modulador de sistema imunológico ou um composto antiviral.

[0036] O pedido provê adicionalmente uma composição farmacêutica composta do estado amorfo do composto Ib em mistura com pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0037] Os numerosos objetivos e vantagens da presente invenção podem ser diretamente entendidos pelos especialistas da técnica por referência às figuras anexas em que:

[0038] figura 1 mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma I, forma polimórfica de **Ib**.

[0039] Figura 2a mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma II, forma polimórfica de **Ib**.

[0040] Figura 2b mostra o traço por calorimetria diferencial de var-

redura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma II, forma polimórfica de **Ib**.

[0041] Figura 3a mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma III, forma polimórfica de **Ib**.

[0042] Figura 3b mostra o traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma III, forma polimórfica de **Ib**.

[0043] Figura 4 mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma IV, forma polimórfica de **Ib**.

[0044] Figura 5 mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma V, forma polimórfica de **Ib**.

[0045] Figura 6 mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma VI, forma polimórfica de **Ib**.

[0046] Figura 7 mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma VII, forma polimórfica de **Ib**.

[0047] Figura 8a mostra o padrão de difração de raios x em pó da Forma VIII, forma polimórfica de **Ib**. Os dados de difração para a Forma VIII estão tabulados na Tabela 8 do relatório.

[0048] Figura 8b mostra o traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma VIII, forma polimórfica de **Ib**.

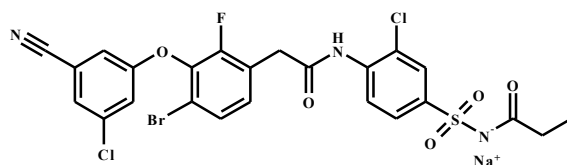
[0049] Figura 9a mostra a difração de raios x em pó da Forma IX, forma polimórfica de **Ib**.

[0050] Figura 9b mostra o traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma IX, forma polimórfica de **Ib**.

[0051] Figura 10 mostra a difração de raios x em pó do estado amorfo de **Ib**.

[0052] Figura 11 mostra o esquema de interconversão das formas cristalinas polimórficas I-IX e do estado amorfo **Ib**.

[0053] Foram identificadas novas formas cristalinas de sal de sódio de 2-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida (**Ib**) com propriedades químicas e físicas superiores que facilitam a fabricação e formulação do composto. Em uma modalidade da presente invenção é fornecida uma forma cristalina de um composto de acordo com a fórmula **Ib**.



Ib

[0054] Em outra modalidade da presente invenção é fornecido [sic]

[0055] O padrão de difração de raios x em pó da Forma I é mostrado na figura 1 e valores são tabulados na Tabela I.

Tabela I			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
15,1	100,0	3,6	13,0
10,9	21,9	3,4	10,3
7,5	5,3	3,4	12,1
6,0	39,5	3,3	5,5
5,7	11,9	3,2	30,0
4,6	10,6	3,2	4,8
4,2	6,5	3,1	5,2
4,1	9,6	3,0	6,9
4,0	13,4	2,9	4,8
3,8	12,7	2,8	5,0
3,8	10,6	2,5	6,3

[0056] O padrão de difração de raios x em pó da Forma II é mostrado na figura 2a e valores são tabulados na Tabela II.

Tabela II			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
13,7	27,4	4,0	3,8



13,2	100,0	3,8	18,2
11,0	18,1	3,8	6,7
9,8	44,0	3,7	15,4
9,4	5,3	3,6	13,5
8,8	14,1	3,5	8,1
7,9	20,9	3,5	8,8
7,6	17,3	3,4	13,4
6,6	11,9	3,3	6,8
6,5	5,1	3,2	7,4
6,2	5,1	3,2	4,0
5,7	17,9	3,1	6,1
5,6	9,5	3,1	7,2
5,5	11,8	3,0	4,2
5,3	30,5	3,0	6,3
4,4	40,8	2,7	4,3
4,4	50,2	2,7	3,7

[0057] O padrão de difração de raios x em pó da Forma III é mostrado na figura 3a e valores são tabulados na Tabela III.

Tabela III			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
14,7	80,8	3,8	11,1
6,8	100,0	3,8	25,0
6,6	7,6	3,8	13,6
6,3	21,2	3,7	36,9
6,1	16,5	3,6	42,7
4,9	21,7	3,6	7,6
4,6	44,0	3,4	32,3
4,6	6,9	3,2	14,8
4,5	11,6	3,2	7,7
4,5	13,4	3,1	8,2
4,4	31,7	2,9	9,1

4,3	7,5	2,8	11,4
4,1	31,5	2,8	9,6
4,0	5,7	2,7	9,3
3,9	16,6	2,5	5,8

[0058] O padrão de difração de raios x em pó da Forma IV é mostrado na figura 4 e valores são tabulados na Tabela IV.

Tabela IV			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
12,9	43,0	3,7	14,8
11,3	100,0	3,7	15,4
10,5	10,3	3,6	7,9
9,6	6,8	3,6	11,5
5,5	10,6	3,5	6,5
5,1	13,7	3,4	15,9
4,8	4,3	3,4	6,5
4,8	10,2	3,4	10,1
4,6	25,6	3,3	8,0
4,4	5,9	3,3	4,6
4,3	4,5	3,1	4,1
4,2	60,6	2,9	5,0
4,0	23,7	2,9	9,4

[0059] O padrão de difração de raios x em pó da Forma V é mostrado na figura 5 e valores são tabulados na Tabela V.

Tabela V			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
15,0	16,3	3,8	24,7
13,9	56,2	3,7	17,2
10,8	58,2	3,6	19,0
10,1	100,0	3,6	25,5
7,6	23,1	3,6	22,6
6,9	13,9	3,5	27,8

Tabela V			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
5,7	87,7	3,4	54,9
5,5	45,4	3,2	27,5
4,6	17,2	3,2	24,6
4,5	23,4	3,1	15,3
4,3	28,5	3,1	16,3
3,9	29,5		

[0060] O padrão de difração de raios x em pó da Forma VI é mostrado na figura 6 e valores são tabulados na Tabela VI.

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

[0061] O padrão de difração de raios x em pó da Forma VII é mostrado na figura 7 e valores são tabulados na Tabela VII.

Tabela VII			
Espaço D	I/I <sub>0</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>0</sub> x 100
13,9	100,0	3,8	14,4
10,9	15,5	3,7	14,5
10,2	33,4	3,7	26,2
9,3	9,4	3,5	20,8
7,6	11,9	3,5	90,5
6,9	10,4	3,5	11,8
5,7	23,8	3,4	36,7
5,6	33,0	3,3	27,9
5,5	21,5	3,1	14,4
4,4	8,9	3,1	13,2
4,1	8,2	2,7	10,0
3,9	16,4		

[0062] O padrão de difração de raios x em pó da Forma VIII é mostrado na figura 8a e valores são tabulados na Tabela VIII.

Tabela VIII			
Espaço D	I/I <sub>0</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>0</sub> x 100
13,0	6,6	3,6	29,4
12,7	8,5	3,5	11,8
7,5	17,6	3,4	43,4
7,2	65,6	3,3	8,3
6,7	34,3	3,3	25,2
6,5	21,0	3,2	15,2
6,1	45,3	3,2	14,0
4,8	6,1	3,2	14,6
4,7	53,9	3,1	12,6
4,4	22,1	3,1	8,3
4,2	14,8	3,0	14,1
4,1	45,2	3,0	7,4
3,9	100,0	2,8	9,4

Tabela VIII			
Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
30,9	19,2	20,7	6,1
30,7	21,0	2,5	80,8

[0063] O padrão de difração de raios x em pó da Forma IX é mostrado na figura 9 e valores são tabulados na Tabela IX.

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

[0064] Análises gravimétricas térmicas (TGA) foram feitas nas formas II, III, VIII, e IX, como mostrado nas figuras 2b, 3b, 8b, e 9b, respectivamente, e registram alterações na massa de uma amostra à medida que a temperatura é variada. Estabilidade física e química são

mostradas, medidas por termogramas DSC nas figuras 2b, 3b, 8b, e 9b, respectivamente.

### Definições

[0065] A frase "um" ou "uma" entidade, neste contexto, refere-se a um (ou uma) ou mais daquela entidade; por exemplo, um composto refere-se a um ou mais compostos ou pelo menos um composto. Assim, os termos "um" (ou "uma"), "um (ou uma) ou mais", e "pelo menos um (ou uma)" podem ser usados aqui intercambiavelmente.

[0066] A frase "como definido acima" refere-se à primeira definição fornecida no Sumário da invenção.

[0067] Os termos "estado amorfo" e "material amorfo" são aqui usados intercambiavelmente e se referem ao composto de Fórmula **Ib** no estado amorfo.

[0068] O termo "opcional" ou "opcionalmente", neste contexto, significa que um evento ou circunstância subsequentemente descrito(a) pode, mas não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, "opcionalmente substituído" significa que a porção pode ser hidrogênio ou um substituinte.

[0069] O termo "solvato", neste contexto, significa um composto da invenção ou um sal do mesmo, que inclui adicionalmente um montante estequiométrico ou não estequiométrico de um solvente ligado por forças intermoleculares não covalentes. Solventes preferidos são voláteis, não tóxicos, e/ou aceitáveis para administração a humanos em montantes traço.

[0070] O termo "hidrato" neste contexto significa um composto da invenção ou um sal do mesmo, que inclui adicionalmente um montante estequiométrico ou não estequiométrico de água ligada por forças intermoleculares não covalentes.

[0071] O termo "suscetibilidade reduzida" neste contexto refere-se

a uma alteração de cerca de 10 vezes, ou mais, na sensibilidade de um isolado viral particular em comparação com a sensibilidade exibida pelo vírus do tipo selvagem no mesmo sistema experimental.

[0072] O termo "inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo e nucleotídeo (nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors ("NRTI"s))" neste contexto significa nucleosídeos e nucleotídeos e análogos dos mesmos que inibem a atividade de transcriptase reversa de HIV-1, a enzima que catalisa a conversão de HIV-1 RNA genômico viral em HIV-1 DNA proviral.

[0073] NRTIs adequados típicos incluem zidovudina (AZT) disponível com o nome comercial RETROVIR; didanosina (ddl) disponível com o nome comercial VIDEX.; zalcitabina (ddC) disponível com o nome comercial HIVID; estavudina (d4T) disponível com o nome comercial ZERIT; lamivudina (3TC) disponível com o nome comercial EPIVIR; abacavir (1592U89) divulgado em WO96/30025 e disponível com o nome comercial ZIAGEN; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] disponível com o nome comercial PREVON; lobucavir (BMS-180194), um nucleosídeo inibidor de transcriptase reversa divulgado em EP-0358154 e EP-0736533 e em desenvolvimento pela Bristol-Myers Squibb; BCH-10652, um inibidor de transcriptase reversa (na forma de uma mistura racêmica de BCH-10618 e BCH-10619) em desenvolvimento pela Biochem Pharma; emitricitabina [(-)-FTC] licenciada da Emory University sob Pat. U.S. No. 5 814 639 e em desenvolvimento pela Triangle Pharmaceuticals; beta-L-FD4 (também chamado beta-L-D4C e nomeado beta-L-2', 3'-dicleóxi-5-fluoro-citideno) licenciado pela Yale University a Vion Pharmaceuticals; DAPD, a purina nucleosídeo, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano divulgada na EP-0656778 e licenciada a Triangle Pharmaceuticals; e lodenosina (FddA), 9-(2,3-dideóxi-2-fluoro-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, um inibidor de transcriptase reversa baseado em purina estável em ácido descoberto pela

NIH e em desenvolvimento pela U.S. Bioscience Inc.

[0074] A frase "modulador de sistema imunológico ou um composto antiviral" neste contexto se refere a qualquer composto ou fármaco que é útil para tratar infecções por HIV-1.

[0075] O termo "inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeo" ("NNRTI"s) neste contexto significa não nucleosídeos que inibem a atividade da transcriptase reversa de HIV-1.

[0076] NNRTIs típicos adequados incluem nevirapina (BI-RG-587) disponível com o nome comercial VIRAMUNE; delaviradina (BHAP, U-90152) disponível com o nome comercial RESCRIPTOR; efavirenz (DMP-266) uma benzoxazin-2-ona divulgada em WO94/03440 e disponível com o nome comercial SUSTIVA; PNU-142721, uma furopiridina-tio-pirimida; AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153); carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetila divulgado em WO 96/10019; MKC-442 (1-(etóxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); e (+)-calanolide A (NSC-675451) e B, derivados de cumarina divulgados na Pat. U.S. Nº 5 489 697.

[0077] O termo "inibidor de protease" (protease inhibitor "PI") neste contexto significa inibidores da protease de HIV-1, uma enzima requerida para a clivagem proteolítica de precursores poliproteicos virais (por exemplo, poliproteínas GAG viral e GAG Pol), nas proteínas funcionais individuais encontradas em HIV-1 infeccioso. Inibidores de HIV protease incluem compostos tendo uma estrutura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) e caráter peptídico substancial, por exemplo, CRIXIVAN bem como inibidores de protease não peptídicos, por exemplo, VIRACEPT.

[0078] PIs típicos adequados incluem saquinavir disponível como cápsulas de gelatina duras com o nome comercial INVIRASE e como cápsulas de gelatina mole com o nome comercial FORTOVASE; rito-



navir (ABT-538) disponível com o nome comercial NORVIR; indinavir (MK-639) disponível com o nome comercial CRIXIVAN; nelfinavir (AG-1343) disponível como VIRACEPT; amprenavir (141W94), nome comercial AGENERASE, um inibidor não peptídeo de protease; lasinavir (BMS-234475; originalmente descoberto pela Novartis, Basel, Switzerland (CGP-61755); DMP-450, uma ureia cíclica descoberta pela Dupont; BMS-2322623, um azapeptídeo em desenvolvimento pela Bristol-Myers Squibb, como um HIV-1 PI de Segunda geração; ABT-378; AG-1549 um imidazol carbamato oralmente ativo.

[0079] Outros agentes antivirais incluem hidroxiureia, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida e Yissum Project No. 11607. Hidroxiureia (Droxia), um ribonucleosídeo trifosfato inibidor de reductase, a enzima envolvida na ativação das células T. Hidroxiureia mostrou ter um efeito sinérgico na atividade de didanosina e foi estudada com estavudina. IL-2 é divulgado em Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299, e Chiron U.S. Pat. Nos. RE 33 653, 4 530 787, 4 569 790, 4 604 377, 4 748 234, 4 752 585, e 4 949 314, e se encontra disponível com o nome comercial PROLEUKIN (aldesleucina) como um pó liofilizado para infusão IV ou administração sc quando reconstituído e diluído com água; uma dose de cerca de 1 a cerca de 20 milhões 1U/dia, sc é preferida; uma dose de cerca de 15 milhões 1 U/dia, sc é mais preferida. IL-12 é divulgada em WO96/25171 e se encontra disponível como uma dose de cerca de 0,5 micrograma/kg/dia a cerca de 10 micrograma/kg/dia, sc é preferida. Pentafusida (DP-178, T-20) um peptídeo sintético com 36 aminoácidos, divulgada na U.S. Pat. N° 5 464 933 e disponível com o nome comercial FUZEON; pentafusida age inibindo a fusão de HIV-1 a membranas alvo. Pentafusida (3-100 mg/dia) é administrada como infusão contínua ou injeção sc junto com efavirenz e 2 PI's a pacientes HIV-1 positivo refratários a uma terapia de combinação tripla; uso de 100 mg/dia é preferido. Yissum Project No. 11607,

uma proteína sintética baseada na proteína Vif de HIV-1. Ribavirina, 1-.beta.-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, é descrita na U.S. Pat. Nº 4 211 771.

[0080] O termo "terapia anti-HIV-1", neste contexto, significa qualquer fármaco anti-HIV-1 considerado útil para tratar infecções por HIV-1 no homem, sozinho, ou como parte de terapias de combinação multifármaco, especialmente as terapias de combinação tripla e quádrupla HAART. Terapias conhecidas adequadas típicas anti-HIV-1 incluem, mas não se limitam a terapias de combinação multifármaco como (i) pelo menos três fármacos anti-HIV-1 selecionados entre dois NRTIs, um PI, um segundo PI, e um NNRTI; e (ii) pelo menos dois fármacos anti-HIV-1 selecionados entre NNRTIs e PIs. Terapias de combinação multifármaco HAART típicas adequadas incluem: (a) terapias de combinação triplas como dois NRTIs e um PI; ou (b) dois NRTIs e um NNRTI; e (c) terapias de combinação quádruplas como dois NRTIs, um PI e um segundo PI ou um NNRTI. No tratamento de pacientes nunca antes tratados (naive patients), é preferível iniciar o tratamento anti-HIV-1 com a terapia de combinação tripla; o uso de dois NRTIs e um PI é preferido a não ser que haja intolerância a PIs. Cumprimento do tratamento com o fármaco é essencial. Os níveis no plasma de CD4<sup>+</sup> e HIV-1-RNA devem ser monitorados a cada 3-6 meses. Se a carga viral estacionar, um quarto fármaco, por exemplo, um PI ou um NNRTI deve ser adicionado.

[0081] Abreviações comuns incluem: acetila (Ac), ácido acético (HOAc), azo-*bis*-isobutirilnitrila (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmosferas (Atm), cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), 9-borabíciclo[3.3.1]nonano (9-BBN ou BBN), metila (Me), *t*-butoxicarbonila (Boc), acetonitrila (MeCN), pirocarbonato di-*t*-butila ou anidrido boc (BOC<sub>2</sub>O), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), benzila (Bn), ácido *m*-cloroperbenzoico

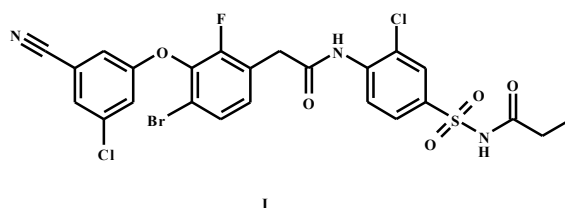
(MCPBA), butila (Bu), acetato de n- butila (nBuAc), n-butanol (nBuOH), metanol (MeOH), benziloxicarbonila (cbz ou Z), ponto de fusão (mp), carbonil di-imidazol (CDI), MeSO<sub>2</sub>- (mesila ou Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de massa (ms), trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST), metil *t*-butil éter (MTBE), dibenzilideno-acetona (Dbu), N-carboxianidrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromossuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), cloro-cromato de piridínio (PCC), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), di-cromato de piridínio (PDC), diclorometano (DCM), propila (Pr), azodi-carboxilato de dietila (diethyl azodicarboxylate (DEAD)), fenila (Ph), di-*iso*-propilazodicarboxilato, DIAD, libras por polegada quadrada (psi), dietil *iso*-propilamina (DEIPA), piridina (pyr), hidreto de di-*iso*-butilalumínio, DIBAL-H, temperatura ambiente, rt ou RT, N,N-dimetil acetamida (DMA), *t*-butildimetilsilila ou *t*-BuMe<sub>2</sub>Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et<sub>3</sub>N ou TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato ou CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), dimetil sulfóxido (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametil-heptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografia de camada fina (TLC), acetato de etila (EtOAc), tetra-hidrofurano (THF), dietil éter (Et<sub>2</sub>O), tri-metilsilila ou Me<sub>3</sub>Si (TMS), etila (Et), ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado (TsOH ou pTsOH), hexametil dissilazano de lítio (LiHMDS), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- ou tosila (Ts), *iso*-propila (*i*-Pr), N-uretano-N-carbóxi-anidrido (UNCA), etanol (EtOH). Nomenclatura convencional incluindo os prefixos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundário* (*s*-), *terciário* (*t*-) e *neo* têm seu significado usual quando usado com uma porção alquila. (J. Rigaudy e D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

## EXEMPLOS

[0082] Exemplos de polimorfos representativos cobertos pela presente invenção e que fazem parte do escopo da invenção são descritos nos exemplos abaixo. Os polimorfos descritos nos exemplos de preparação que se seguem são fornecidos para permitir os especialistas na técnica entenderem mais claramente e praticarem a presente invenção. Os exemplos não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, mas meramente como ilustrações e representações da mesma.

[0083] Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é baseada em AUTONOM<sup>®</sup> v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para geração da nomenclatura sistemática da IUPAC. Se houver discrepância entre uma estrutura desenhada e um nome fornecido àquela estrutura deverá ser dado mais peso à estrutura desenhada. Além disso, se a estereoquímica de uma estrutura ou uma porção de estrutura não for indicada, por exemplo, em negrito ou linhas tracejadas, a estrutura ou porção de estrutura deve ser interpretada como abrangendo todos os estereoisômeros da mesma.

[0084] Sais e polimorfos da presente invenção são preparados por vários métodos indicados nos esquemas de reação de síntese mostrados e descritos abaixo. O Composto I



[0085] foi preparado de acordo com Patente U.S N° 7 166 738, que é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

[0086] Os materiais e reagentes de partida usados na preparação destes sais e polimorfos dos mesmos geralmente são disponíveis em fornecedores comerciais, como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos dos especialistas na técnica seguindo procedimentos apresentados em referências como *Fieser and Fieser's*

*Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>nd</sup> edition Wiley-VCH, New York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky e C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky e C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; e *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, Volumes 1-40.

#### FORMULAÇÕES E ADMINISTRAÇÃO

[0087] Formulações de compostos de fórmula I podem ser preparadas por processos conhecidos na técnica de formulação. Os seguintes exemplos (*infra*) são fornecidos para permitir os especialistas na técnica entenderem mais claramente e praticarem a presente invenção. Os exemplos não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, mas meramente como ilustrações e representações da mesma.

[0088] Os sais polimórficos da presente invenção podem ser administrados em várias formas de dosagem oral e parenteral. Formas de dosagem oral podem ser comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões, ou suspensões. Administração parenteral inclui administração intravenosa, intramuscular, intracutânea, subcutânea, intraduodenal, ou intraperitoneal. Adicionalmente, os sais da presente invenção podem ser administrados por rotas transdérmica (que pode incluir um agente promotor de penetração), bucal, nasal e por supositório. Além disso, os sais podem ser administrados por inalação.

[0089] Os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma ampla variedade de formas de dosagem e veículos para administração oral. Administração oral pode ser na forma de compri-

dos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões, ou suspensões. Compostos da presente invenção são eficazes quando administrados por outras rotas de administração, incluindo administração parenteral tópica contínua (gotejamento intravenoso), intramuscular, intravenosa, subcutânea, transdérmica (que pode incluir um agente promotor de penetração), bucal, nasal, inalação e por supositório, entre outras rotas de administração. A maneira preferida de administração é geralmente oral usando um regime de dosagem diário conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau da doença e a resposta do paciente ao ingrediente ativo.

[0090] Um composto ou compostos da presente invenção, bem como seus sais farmacuticamente utilizáveis, junto com um ou mais excipientes, veículos ou diluentes convencionais podem ser postos na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitárias podem ser compostas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ativos adicionais ou princípios adicionais, e as formas de dosagem unitárias podem conter qualquer montante eficaz do ingrediente ativo proporcionado com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, como comprimidos ou cápsulas cheias, semissólidos, pós, formulações de liberação prolongada, ou líquidos como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para uso oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Uma preparação típica conterá cerca de 5% a cerca de 95% de composto ou compostos ativos (p/p). O termo "preparação" ou "forma de dosagem" pretende incluir tanto formulações sólidas como líquidas do composto ativo e um especialista da técnica apreciará que

um ingrediente ativo pode existir em diferentes preparações, dependendo do órgão ou tecido-alvo e da dose e parâmetros farmacocinéticos desejados.

[0091] O termo "excipiente", neste contexto, refere-se a um composto que é útil para preparar uma composição farmacêutica, geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outra forma indesejável, e inclui excipientes que são aceitáveis para uso veterinário bem como para uso farmacêutico em seres humanos. O termo "excipiente", neste contexto inclui tanto um quanto mais de um desses excipientes.

[0092] A frase "sal farmacêuticamente aceitável" de um composto significa um sal que é farmacêuticamente aceitável e que possui a desejada atividade farmacêutica do composto de origem. Esses sais incluem: (1) sais de adição ácidos, formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentano-propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido t-butil-acético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto de origem é substituído por um

íon metálico, por exemplo, um íon metálico de álcali, um íon alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e similares. N-acilsulfonamidas possuem um próton ácido que pode ser retirado para formar um sal com um cátion orgânico ou inorgânico.

[0093] Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são os sais formados a partir de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco, e magnésio. Deve ser entendido que todas as referências a sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfos) como aqui definido, do mesmo sal de adição de ácido.

[0094] Preparações de formas sólidas incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas medicamentosas (cachets), supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração de comprimidos, ou um material de encapsulação. Em pós, o veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo geralmente é misturado com o veículo tendo a necessária capacidade de ligação em proporções adequadas, e compactado na forma e tamanho desejado. Veículos adequados incluem, mas não se limitam a carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e similares. Preparações de formas sólidas podem conter, além do componente ativo,



colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e similares.

[0095] Formulações líquidas são também adequadas para administração oral, e incluem emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas. Estas incluem preparações em forma sólida que são projetadas para se converterem em preparações em forma líquida um pouco antes de uso. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções aquosas de propileno glicol ou podem conter agentes emulsificantes como lecitina monooleato de sorbitano, ou acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas dissolvendo o componente ativo em água e adicionando colorantes, saborizantes, estabilizantes, e agentes de espessamento adequados. Suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando o componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

[0096] Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados em forma de dosagem unitária em ampolas, seringas pré-cheias, infusão de pequeno volume ou em recipientes multidose com um conservante adicionado. As composições podem tomar formas tais como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos oleosos ou não aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes de formulação como agentes de conservação. Umectantes, emulsificantes ou de suspensão, agentes estabilizantes e

/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar em forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização a partir de solução para reconstituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água estéril isenta de pirogênio.

[0097] Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme, como pomadas, cremes ou loções ou como rota transdérmica. Pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes. Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e, em geral conterão também um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, espessantes, ou colorantes. Formulações adequadas para administração tópica na boca, incluem pastilhas contendo agentes ativos em uma base com sabor, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilha contendo o ingrediente ativo em uma base inerte como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e enxágues bucais contendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

[0098] Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Uma cera de baixo ponto de fusão, como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é, primeiramente, fundida e o componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida é, então, despejada em moldes de tamanho conveniente, deixada esfriar e solidificar.

[0099] Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração vaginal: pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo, além do ingrediente ativo, veículos apropriados conhecidos na técnica.

[00100] Os compostos da presente invenção podem ser formulados

para administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade do nariz por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, pipeta ou spray. As formulações podem ser fornecidas em forma de dose única ou de doses múltiplas. No último caso, de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser conseguido com a administração pelo paciente de um volume predeterminado apropriado da solução ou suspensão. No caso de um spray, isto pode ser conseguido, por exemplo, por meio de uma bomba dosadora de atomização.

[00101] Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração em aerossol, particularmente ao trato respiratório e incluindo administração intranasal. O composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de cinco (5) microns ou menos. Esse tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização. O ingrediente ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propelente adequado como clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerossol pode convenientemente também conter um tensoativo como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula de medição. Alternativamente os ingredientes ativos podem ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura em pó do composto em uma base em pó adequada como lactose, amido, derivados de amido como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dosagem unitária, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina ou embalagens blister das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

[00102] Quando desejado, podem ser preparadas formulações com revestimentos entéricos adaptados para administração de liberação

controlada ou prolongada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de administração transdérmica ou subcutânea de fármacos. Estes sistemas de administração são vantajosos quando liberação prolongada do composto é necessária e quando a adesão do paciente ao regime de tratamento é crucial. Compostos em sistemas de administração transdérmica são frequentemente fixados a um suporte sólido aderente à pele. O composto de interesse pode também ser combinado com um promotor de penetração, por exemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Sistemas de administração de liberação prolongada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana lipídica solúvel, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, ácido polilático.

[00103] Formulações adequadas junto com veículos, diluentes e excipientes farmacêuticos são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19<sup>a</sup> edição, Easton, Pennsylvania. Um cientista especialista em formulação pode modificar as formulações dentro dos ensinamentos do relatório para produzir numerosas formulações para uma rota particular de administração sem tornar as composições da presente invenção instáveis ou comprometer sua atividade terapêutica.

[00104] A modificação dos presentes compostos para torná-los mais solúveis em água ou outro veículo, por exemplo, pode ser facilmente realizada por modificações pequenas (formulação de sal, esterificação, etc.), que estão bem no âmbito da habilidade normal na técnica. Faz parte também da habilidade normal da técnica modificar a rota de administração e regime de dosagem de um composto particular para gerenciar a farmacocinética dos presentes compostos para efeito benéfico máximo nos pacientes.

[00105] O termo "montante terapeuticamente eficaz" neste contexto significa um montante necessário para reduzir sintomas da doença em um indivíduo. A dose será ajustada às necessidades individuais em cada caso particular. Essa dosagem pode variar dentro de amplos limites dependendo de numerosos fatores como da gravidade da doença a ser tratada, da idade e condições gerais de saúde do paciente, outros medicamentos com os quais o paciente está sendo tratado, a rota e forma de administração e as preferências e experiências do médico envolvido. Para administração oral, uma dose diária de entre cerca de 0,01 e cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia deve ser apropriada em monoterapia e/ou em terapia de combinação. Uma dosagem diária preferida fica entre cerca de 0,1 e cerca de 500 mg/kg de peso corporal, mais preferida entre 0,1 e cerca de 100 mg/kg de peso corporal e no máximo da preferência entre 1,0 e cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia. Assim, para administração a uma pessoa de 70 kg, a faixa de dosagem ficaria em cerca de 7 mg a 0,7 g por dia. A dosagem diária pode ser administrada como dosagem única ou em doses divididas, tipicamente entre 1 e 5 doses por dia. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores que são menores do que a dose ótima do composto. Depois, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que o efeito ótimo para o paciente individual seja alcançado. Uma pessoa com habilidade comum no tratamento das doenças aqui descritas será capaz, sem experimentação excessiva e baseado no conhecimento pessoal, experiência e nas descrições deste pedido de determinar um montante terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma dada doença e paciente.

[00106] Em modalidades da invenção, o composto ativo ou um sal podem ser administrados em combinação com outro agente antiviral, como um inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo, outro inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo ou inibidor de protease de

HIV. Quando o composto ativo ou seu derivado ou sal são administrados em combinação com outro agente antiviral a atividade pode ser aumentada em relação ao composto de origem. Quando o tratamento é uma terapia de combinação, essa administração pode ser concomitante ou sequencial com respeito àquela dos derivados de nucleosídeo. "Administração concomitante", neste contexto, inclui a administração dos agentes ao mesmo tempo ou em diferentes tempos. Administração de dois ou mais agentes ao mesmo tempo pode ser conseguida por uma única formulação contendo dois ou mais ingredientes ativos ou por uma administração substancialmente simultânea de duas ou mais formas de dosagem com um único agente ativo.

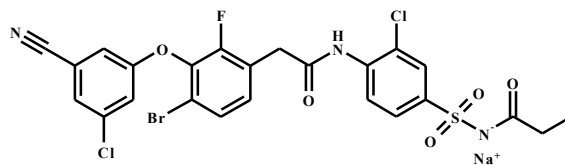
[00107] Será entendido que referências aqui a tratamento se estendem à profilaxia bem como a tratamento de condições existentes, e que o tratamento de animais incluem o tratamento de humanos bem como de outros animais. Além disso, tratamento de uma infecção por HIV, neste contexto, também inclui tratamento ou profilaxia de uma doença ou uma condição associada com ou mediada por infecção de HIV, ou os sintomas clínicos das mesmas.

[00108] As preparações farmacêuticas estão, preferivelmente, na forma de dosagem unitária. Nessa forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades discretas da preparação, como comprimidos, cápsulas, e pós embalados em frascos ou ampolas. Além disso, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, cachet, ou pastilha em si, ou pode ser o número apropriado de quaisquer destes em forma embalada.

#### PREPARAÇÃO DE FORMAS POLIMÓRFICAS

**Exemplo 1.** Sal de sódio do composto I, 2-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenóxi)-2-fluoro-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-

fenil)-acetamida, sal de sódio (**Ib**)



**Ib**

[00109] 81g do Composto **I** em 800 mL THF foram aquecidos até refluxo, 1L tolueno foi adicionado e 500 mL solvente retirados por destilação; 1,2L tolueno foi adicionado e solvente destilado para remover um total de 2L, para produzir um produto cristalino que foi filtrado, enxaguado com tolueno, sendo o solvente removido em vácuo para produzir o composto cristalino **I**. 40,6g de composto cristalino **I** do Exemplo 1 foram então dissolvidos em 600 mL THF e 60 mL NaOH 1M, sendo então adicionados 500mL H<sub>2</sub>O, e mais NaOH 1M para levar o pH a 8,05.

#### **Exemplo 2. Sal de sódio do composto **I** (**Ib**)**

[00110] O Composto **I** foi recristalizado a partir de MeOH. 24g do composto **I** recristalizado a partir de MeOH foram dissolvidos em 80mL THF e 20mL NaOH 1M foram, então, adicionados, seguindo-se diluição com 60mL H<sub>2</sub>O ; NaOH 1M foi adicionado até que o pH 8 fosse atingido. A solução foi filtrada, o THF removido *in vacuo* para formar um gel, 200mL nBuOAc adicionado, e o solvente reduzido *in vacuo* para formar um gel espesso. 10mL de THF foram adicionados para formar uma semi-solução e esta foi aquecida a 60 °C *in vacuo* até que cristais começassem a se formar, e então aquecida a 80 °C *in vacuo* e deixada esfriar; 100mL de nBuOAc foram adicionados, e o produto foi filtrado, lavado com nBuOAc, e o solvente removido *in vacuo* com aquecimento para produzir 21,6 g de sal de sódio do composto **I**.

#### **Exemplo 3. Polimorfo II de Sal de sódio do composto **I** (**Ib**)**

[00111] 284,4 g do composto **I** foram dissolvidos em 2L de THF destilado em um frasco de 5L, sendo o pH ajustado a 7,98 com NaOH 1M lentamente adicionado com a adição de 2L H<sub>2</sub>O. A solução foi,

então aquecida a 46 °C e o THF removido em vácuo e a solução filtrada; em seguida foram adicionados 2L H<sub>2</sub>O, repetindo-se a filtração e resfriando-se a 4 °C para produzir uma primeira suspensão. 20,9 g de sal de sódio do composto I do Exemplo 1 e 21,6g de sal de sódio do composto I do Exemplo 2 foram adicionados à primeira suspensão com 4L de THF para gerar uma solução homogênea que foi, então filtrada. A maior parte do THF foi, então removida *in vacuo* e 3L de nBuOH pré-filtrado adicionados e o solvente reduzido em 5 L *in vacuo* a 55 °C. 1L de nBuOAc pré-filtrado foi, então, adicionado e então reduzido ao mesmo volume em vácuo. 3L de nBuOAc pré-filtrado foram, então adicionados, a solução aquecida a 80 °C, o solvente reduzido em 1L *in vacuo*, e a solução resfriada a 60 °C; 1L de nBuOAc pré-filtrado foi, então adicionado. A solução foi, então aquecida a 82 °C para produzir um produto cristalino que foi, então retirado por filtração e lavado com nBuOAc, sendo o solvente removido em vácuo a 70 °C por 1 dia, 80 °C por 1 dia, e 90 °C por 3 dias para produzir 307g de produto.

**Exemplo 4. Sal de sódio do composto I (Ib)**

[00112] 250g do composto I recristalizados a partir de MeOH foram dissolvidos em 1,5L THF, sendo em seguida adicionados 250mL NaOH 1M em H<sub>2</sub>O, seguidos de 1L H<sub>2</sub>O. 150mL NaOH 1M em H<sub>2</sub>O foram adicionados para trazer a solução a pH 8,00. A mistura foi, então, filtrada e concentrada *in vacuo* até a H<sub>2</sub>O começar a destilar. nBuOH foi, então, adicionado e a solução novamente concentrada *in vacuo* até a H<sub>2</sub>O parar de destilar. nBuOAc foi, então adicionado e o solvente concentrado *in vacuo*, e adição e remoção foram repetidas até que a solução se tornou turva a 60 °C. A mistura foi, então, agitada de um dia para o outro e resultou em cristais que foram retirados por filtração e enxaguados com nBuOAc e secos *in vacuo* a 80 °C e então a 100 °C para fornecer 205 g de sal de sódio do composto I (Ib).



**Exemplo 5.** Formas cristalinas para o sal de sódio do Composto I

Forma I: (amostra não seca):

[00113] Forma I (hidrato/solvato) pode ser preparada por recristalização a partir do sistema solvente THF/água/n-butanol/acetato de n-butila.

Forma II:

[00114] Forma II (hidrato/solvato) pode ser preparada por aquecimento/secagem da Forma I. Pode também ser formada por suspensão da Forma III em MeOH.

Forma III:

[00115] Forma III (anidra) pode ser preparada por recristalização no sistema solvente THF/água/n-butanol/acetato de n-butila ou THF/nBuAc. Pode também ser preparada por suspensão da Forma II ou Forma IV em butanona. A suspensão da Forma II em metil isobutil cetona também produzirá a Forma III.

Forma IV:

[00116] Forma IV (hidrato/solvato) pode ser preparada por suspensão da Forma II em pentanol.

Forma V:

[00117] Forma V (hidrato/solvato) pode ser preparada por suspensão da Forma II em THF.

Forma VI:

[00118] Forma VI (hidrato/solvato) pode ser preparada por suspensão da Forma II em etanol, isopropanol, 70%IPA/30% H<sub>2</sub>O, acetato de isopropila, acetona, ou heptano. A Forma VI pode também ser preparada suspendendo a Forma III em 70%IPA/30% H<sub>2</sub>O.

Forma VII:

[00119] Forma VII (hidrato/solvato) pode ser preparada suspendendo a Forma II em pentano.

Forma VIII:

[00120] A Forma VIII (anidra) pode ser preparada por recristalização em THF/água/acetato de butila. Pode também ser preparada por suspensão da Forma III em sistemas solventes de acetonitrila, isopropanol/água e acetonitrila/água. A suspensão da Forma II em acetonitrila pode também produzir a Forma VIII.

Forma IX:

[00121] A Forma IX (anidra) pode ser preparada por suspensão da Forma VIII em acetonitrila em temperaturas elevadas.

Material amorfo:

[00122] O estado amorfo de **Ib** pode ser preparado dissolvendo a Forma VIII em 82% t-butanol/18% água a uma concentração de fármaco de ~ 6 mg/mL. Esta solução foi liofilizada de um dia para o outro (~18 horas) para formar o material amorfo. O material amorfo é estável a 25C/60RH por pelo menos uma semana, mas não a 40C/75RH.

**Exemplo 6.** O esquema de interconversão de formas cristalinas polimórficas I-IX e estado amorfo de **Ib** está detalhado na figura 13.

**Exemplo 7.** Procedimento de escalonamento

[00123] 4,5 kg do sal de Na da Forma III foram dissolvidos em cerca de 45 L de THF, e tratados em temperatura ambiente com HCl até um pH de 1. A mistura foi filtrada (polish filtered) para clarificar, e o ácido livre foi cristalizado pela substituição do THF por tolueno em volume constante, com destilação atmosférica a uma temperatura do recipiente de 108 °C. A mistura foi resfriada e o sólido foi filtrado. A torta úmida foi dissolvida em uma mistura de cerca de 6 kg DMF, 20 kg IPA. Cerca de 4 L desta mistura solvente foram capazes de dissolver cerca de 1 kg de substrato a 80 °C. Uma vez obtida a dissolução completa, água (cerca de 9 kg) foi adicionada vagarosamente enquanto se mantinha a temperatura. O ácido livre cristalizou desta mistura com resfri-

amento a 10 °C e foi filtrado e lavado com IPA, e então transferido para um forno a vácuo e seco.

[00124] O sal foi, então, reformado dissolvendo-se o ácido livre em THF (cerca de 5-10 L por kg) e tratando com 2 equivalentes de Na-2-etil-hexanoato (um sal de sódio solúvel). Esta solução foi filtrada, e em seguida o THF substituído, por destilação atmosférica, por acetato de butila a uma temperatura de recipiente de 127 °C para induzir a cristalização. Uma vez que essa temperatura de recipiente foi atingida, o vaso foi selado e aquecido a 135 °C por cerca de 45 min. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada, lavada com acetato de butila e seca em um forno a vácuo. PXRD para este material (forma VIII) não se igualou com a batelada anterior de forma III.

**Exemplo 8.** Método para recristalização da forma VIII do sal de sódio do composto I

[00125] 100 gramas de sal de sódio do composto I foram dissolvidos em uma mistura de 100 mL de água e 100 mL de isopropanol em refluxo. A semente da solução quente com a forma VIII, diluição com IPA (3,75 L), resfriamento e filtração a 5 °C forneceu cerca de 90 % de produção de forma VIII recristalizada a uma pureza de cerca de 99% por AN HPLC.

**Exemplo 9.** Padrão de raios X em pó

[00126] Os padrões de difração de raios X em pó de amostras dos cristais polimórficos foram medidos em um difratômetro de raios X em pó Scintag X1 equipado com uma fonte de irradiação  $K\alpha_1$  de cobre selada. As amostras foram escaneadas de 2° a 40° 2 $\theta$  a uma taxa de 3° por minuto com larguras de fenda de raios incidentes de 4 e 2 microns e largura de fenda de raios difratados de 0,5 e 0,2 micron.

**Exemplo 10.** Análises termoquímicas

[00127] Termogramas DSC foram coletados usando um DSC modulado 2920 da Thermal Analyzer (TA) Instruments. A taxa de aque-

cimento foi de 10°C/min com uma purga de nitrogênio mantida durante o processo.

[00128] Análise termogravimétrica (TGA) foi realizada usando um Hi-Res 2950 TGA (TA Instruments). A amostra foi aquecida de 30°C a 280°C a uma taxa de 10°C/min e um fluxo de nitrogênio foi mantido em cada processo.

### **Exemplo 11. Composições farmacêuticas**

[00129] Composições farmacêuticas dos compostos em pauta para administração via várias rotas podem ser preparadas como descrito neste Exemplo.

#### **Composição para Administração Oral (A)**

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente ativo	20,0%
Lactose	79,5%
Estearato de magnésio	0,5%

[00130] Os ingredientes são misturados e distribuídos em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula deve ter aproximadamente a dosagem diária total.

#### **Composição para Administração Oral (B)**

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmellose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

[00131] Os ingredientes são combinados e granulados usando um solvente como metanol. A formulação é, então seca e conformada em comprimidos (contendo cerca de 20 mg de composto ativo) com uma máquina para fabricação de comprimidos adequada.

## Composição para Administração Oral (C)

Ingrediente	% p./p.
Composto Ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 ml

[00132] Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

## Formulação Parenteral (D)

Ingredientes	% p./p.
Ingrediente ativo	0,25 g
Cloreto de sódio	qs para tornar a sol. isotônica
Água para injeção a	100 ml

[00133] O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção da água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é, então, adicionada com agitação para tornar a solução isotônica. A solução é completada até o peso com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro de membrana de 0,2 micron e embalada em condições estéreis.

## Formulação de supositório (E)

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente ativo	1,0%
Polietileno glicol 1000	74,5%
Polietileno glicol 4000	24,5%

[00134] Os ingredientes são fundidos juntos e misturados em um banho de vapor e a mistura despejada em moldes contendo 2,5 g de peso total.

Formulação Tópica (F)

Ingredientes	gramas
Composto ativo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidróxi anisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

[00135] Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos a cerca de 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a cerca de 60°C é, então, adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e mais água então adicionada para atingir cerca de 100 g.

[00136] As características, divulgadas na descrição acima ou nas reivindicações a seguir, expressas em suas formas específicas ou em termos de um meio para relizar a função divulgada ou um método ou processo para atingir o resultado divulgado como apropriado, podem, separadamente ou em qualquer combinação dessas características ser utilizadas para realizar a invenção em suas diversas formas.

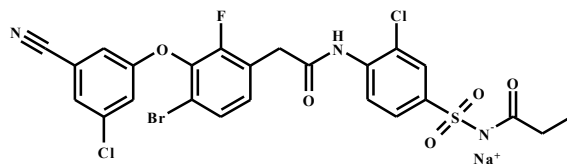
[00137] A invenção acima foi descrita com algum detalhe por meio de ilustração e exemplos, para fins de clareza e entendimento. Será óbvio para um especialista na técnica que trocas e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações anexas. Assim, deve ser entendido que a descrição acima pretende ser ilustrativa e não restritiva. O escopo da invenção deve, assim, ser determinado

não com referência à descrição acima, mas, ao invés disso, deve ser determinada com as seguintes reivindicações anexas, junto com o escopo total dos equivalentes aos quais essas reivindicações têm direito.

[00138] Todas as patentes, pedidos de patente e publicações citadas neste pedido estão aqui incorporados por referência em sua totalidade, para todas as finalidades, na mesma extensão como se cada patente, pedido de patente ou publicação de patente individual fosse individualmente citada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina polimórfica anidra (Forma VIII) do composto de acordo com a fórmula **Ib**.



Ib

com um traço de difração de raio x em pó medido usando uma fonte de irradiação  $K\alpha_1$  de cobre selada e tendo um espaçamento D como mostrado:

Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100	Espaço D	I/I <sub>o</sub> x 100
7,2	65,6	4,1	45,2
6,7	34,3	3,9	100,0
6,1	45,3	3,4	43,4
4,7	53,9		

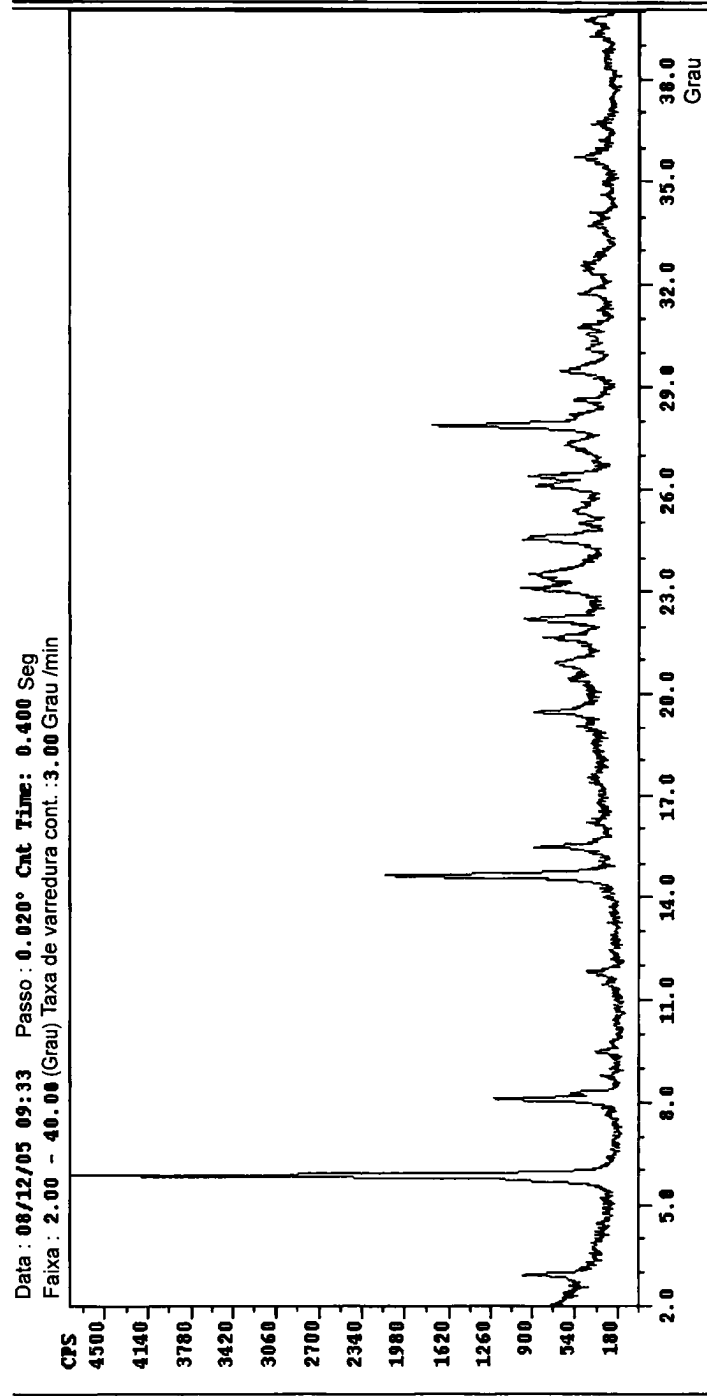
2. Processo para preparar a forma cristalina polimórfica (Forma VIII) de acordo com a reivindicação 1, compreendendo cristalizar o composto (**Ib**) a partir de THF/água/acetato de butila, acetonitrila, acetonitrila/água, ou isopropanol/água.

3. Uso da forma cristalina polimórfica do composto (**Ib**) como definida na reivindicação 1, para a preparação de medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são associadas com HIV.

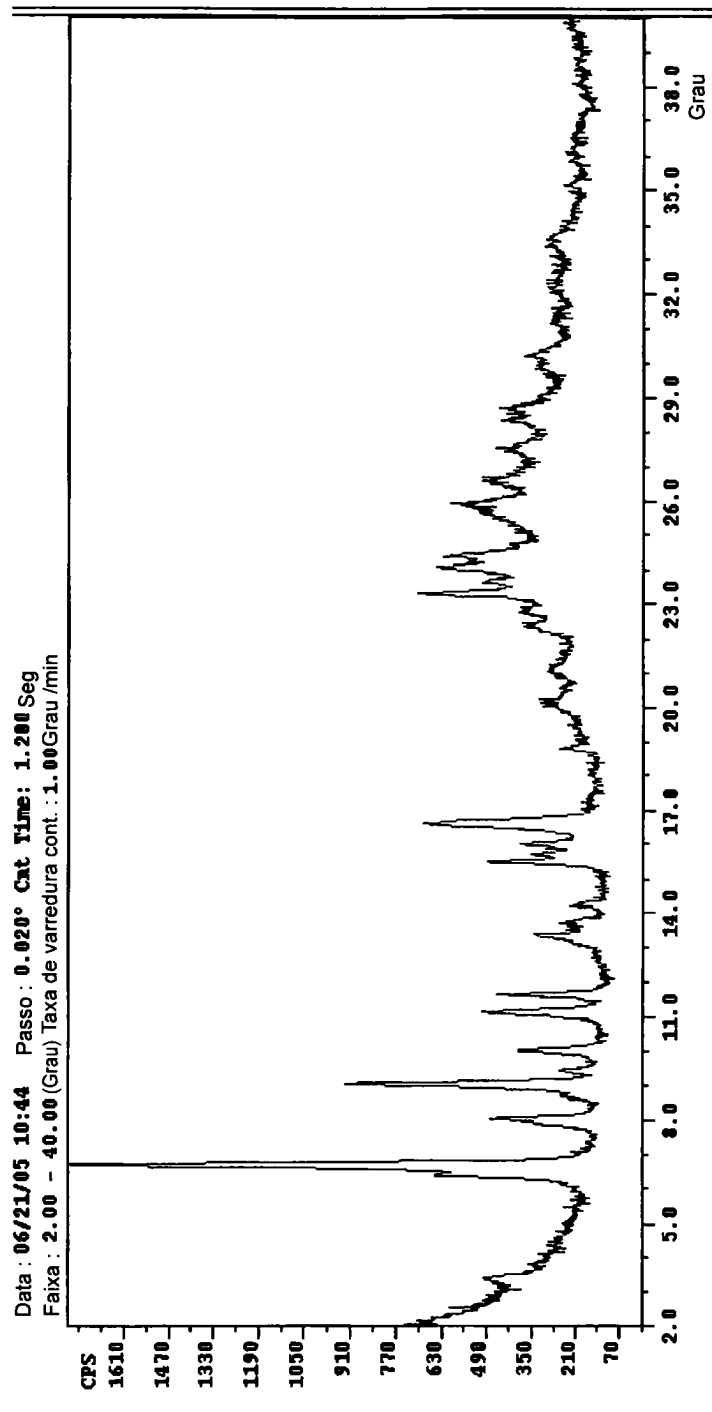
4. Composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina polimórfica como definida na reivindicação 1, em mistura com pelo menos um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.



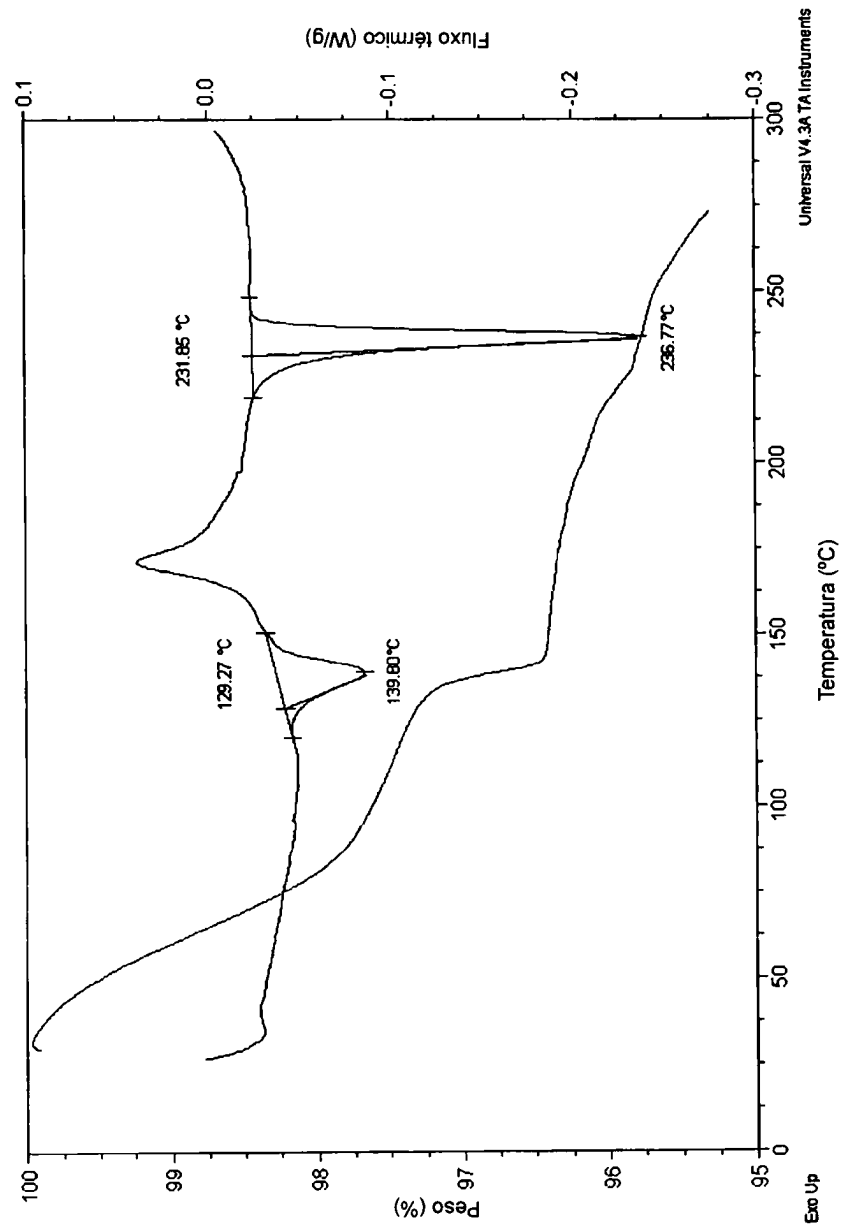
**Fig 1.** Padrão de difração de raios x em pó da forma I, forma polimórfica de 1b



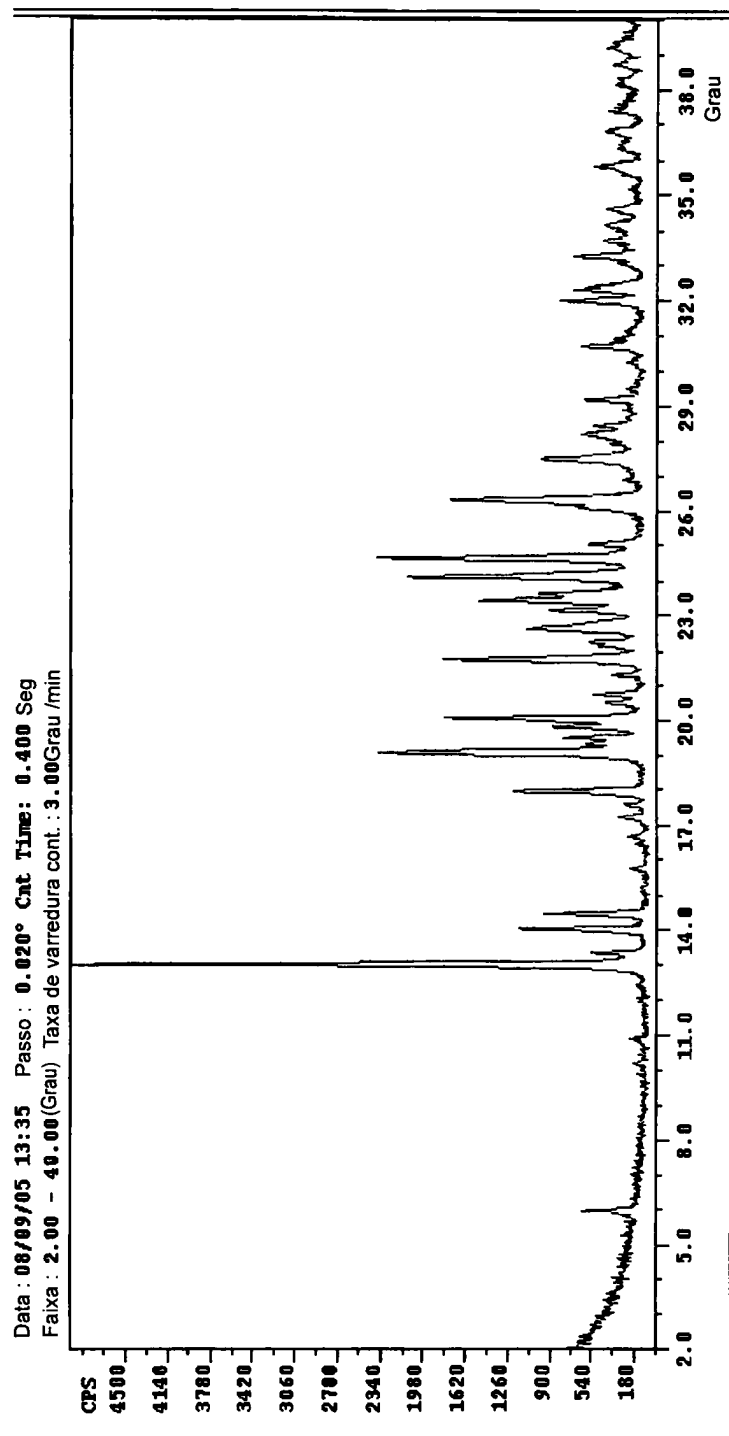
**Fig 2a.** Padrão de difração de raios x em pó da forma II, forma polimórfica de **1b**



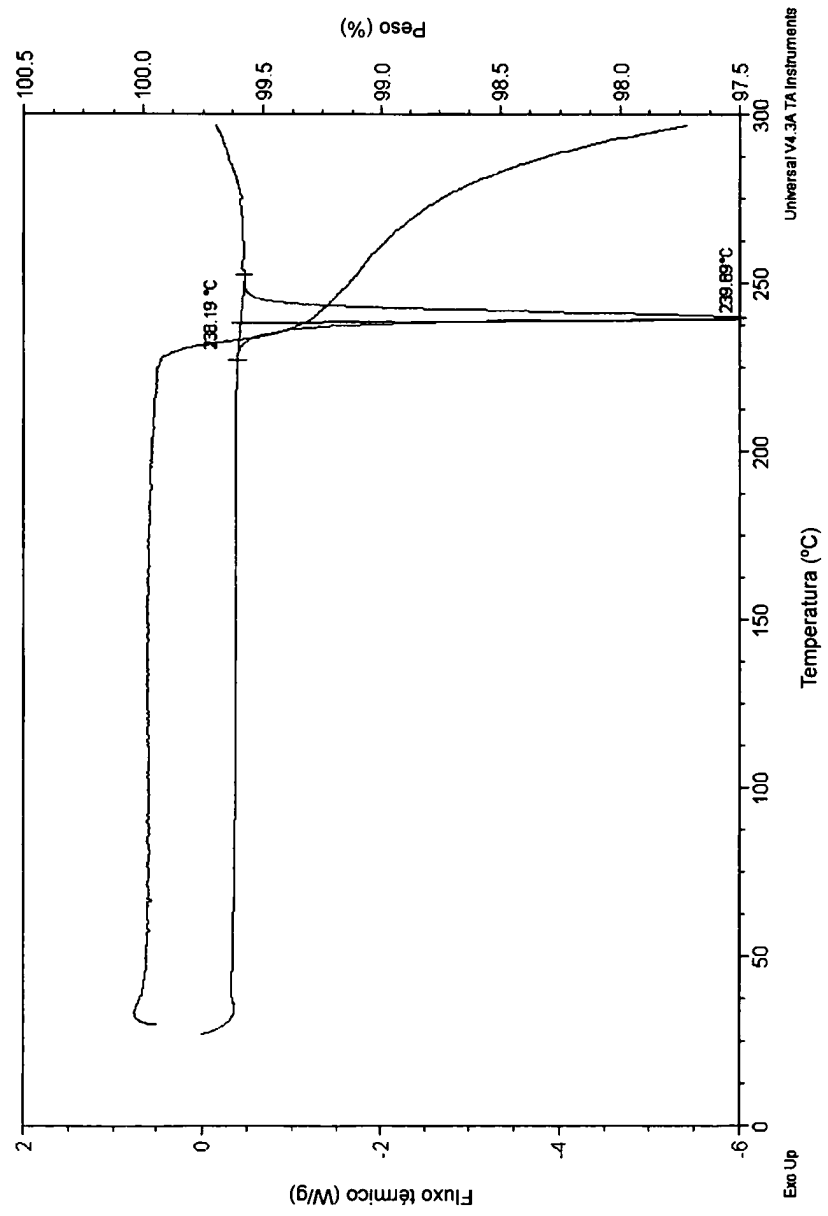
**Fig 2b.** Traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma II, forma polimórfica de Ib.



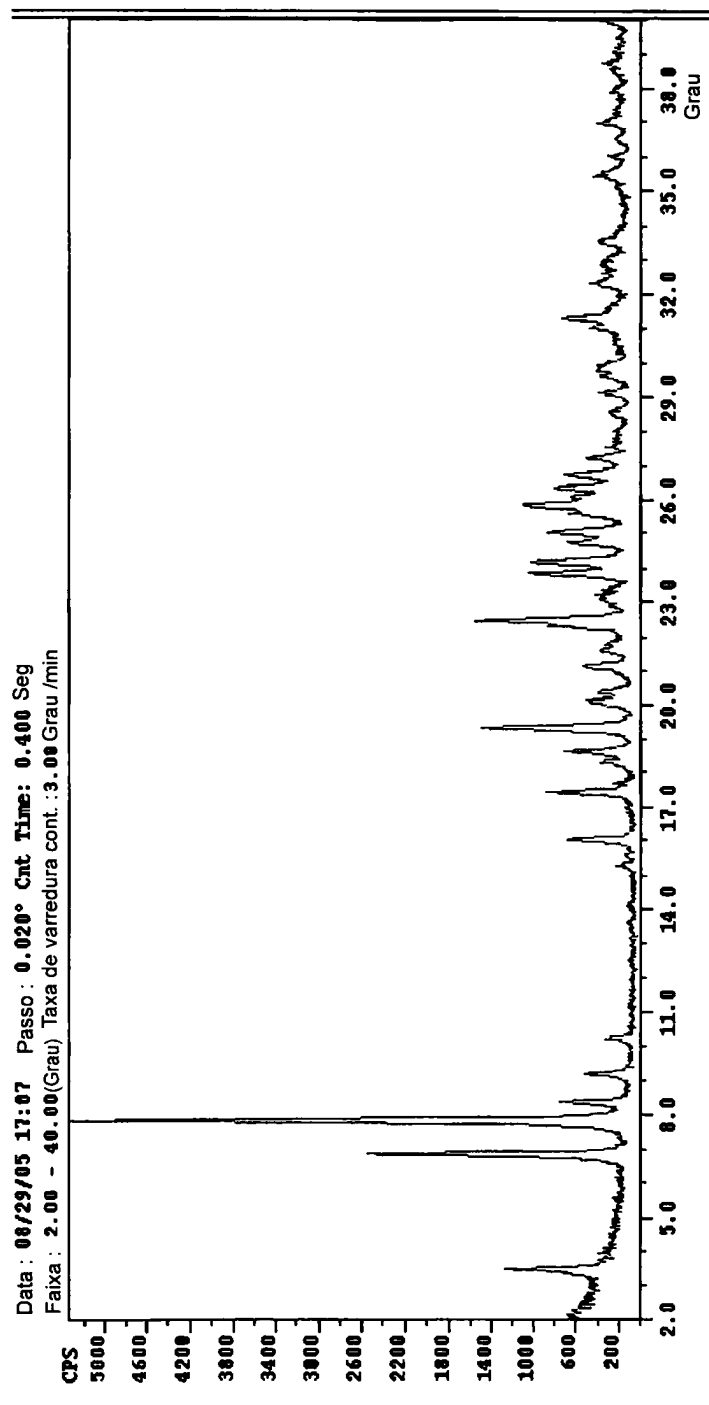
**Fig 3a.** Padrão de difração de raios x em pó da forma III, forma polimórfica de **1b**



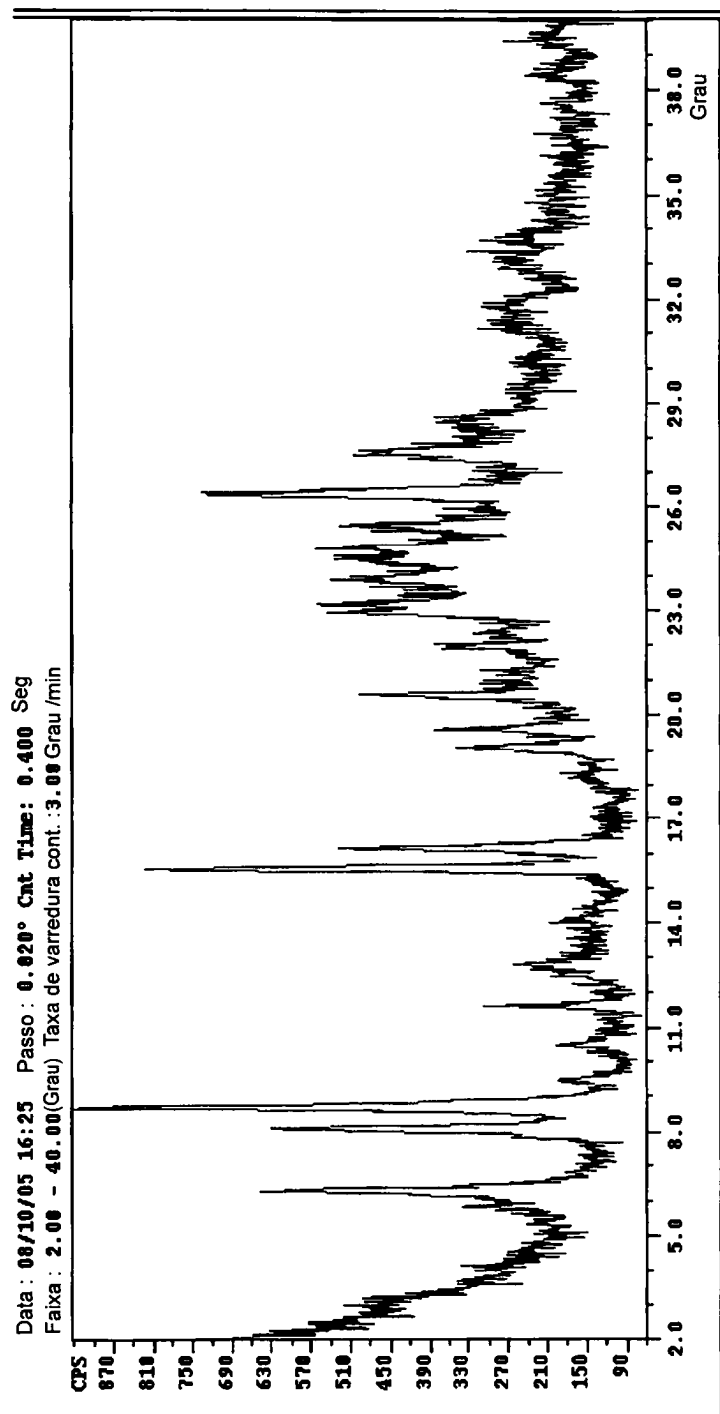
**Fig 3b.** Traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma III, forma polimórfica de Ib.



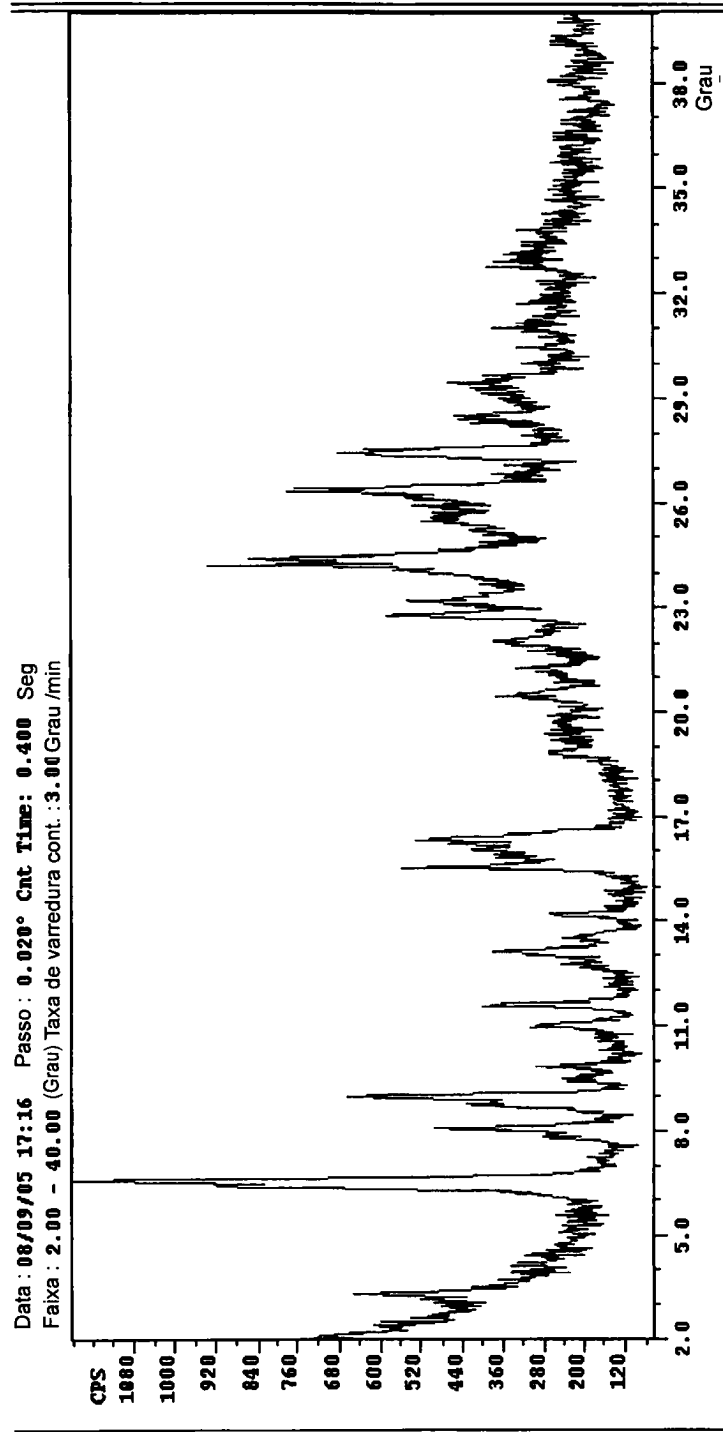
**Fig 4.** Padrão de difração de raios x em pó da forma IV, forma polimórfica de **1b**



**Fig 5.** Padrão de difração de raios x em pó da forma V, forma polimórfica de 1b

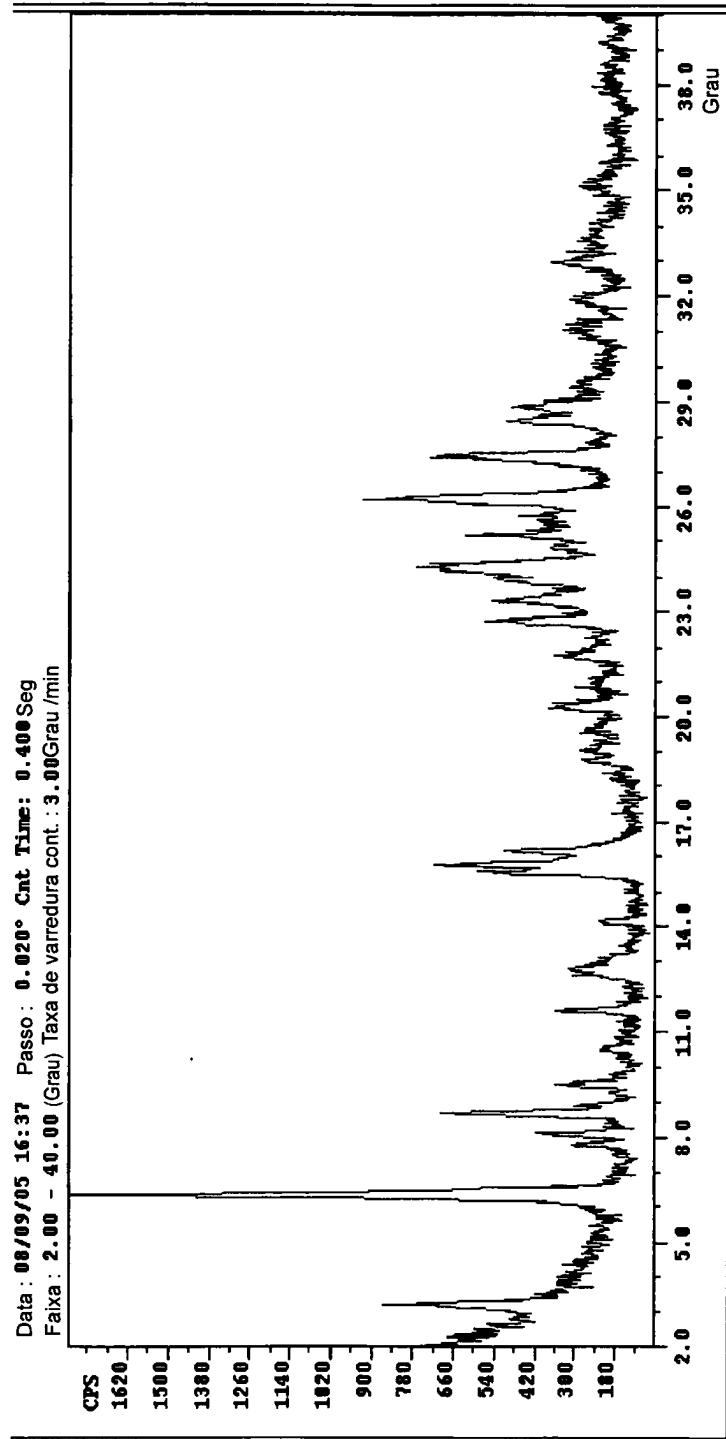


**Fig 6.** Padrão de difração de raios x em pó da forma VI, forma polimórfica de 1b

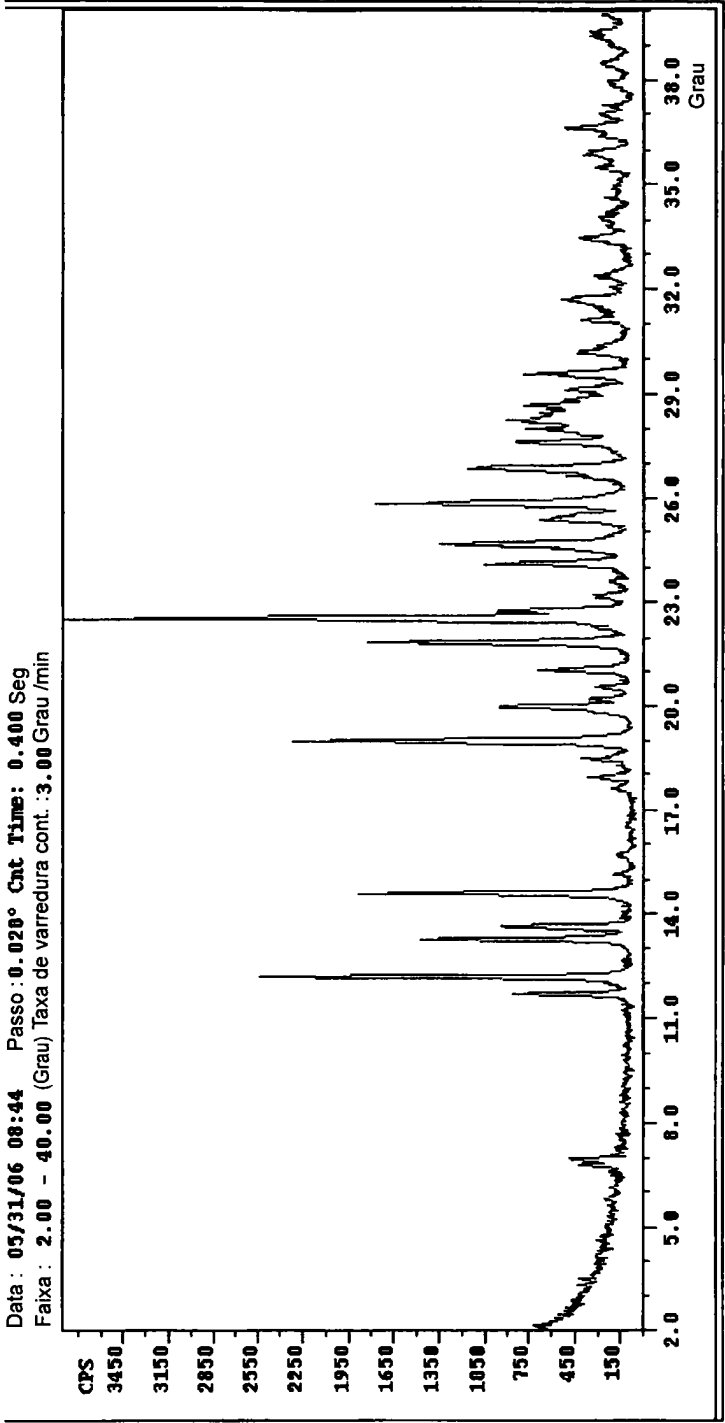




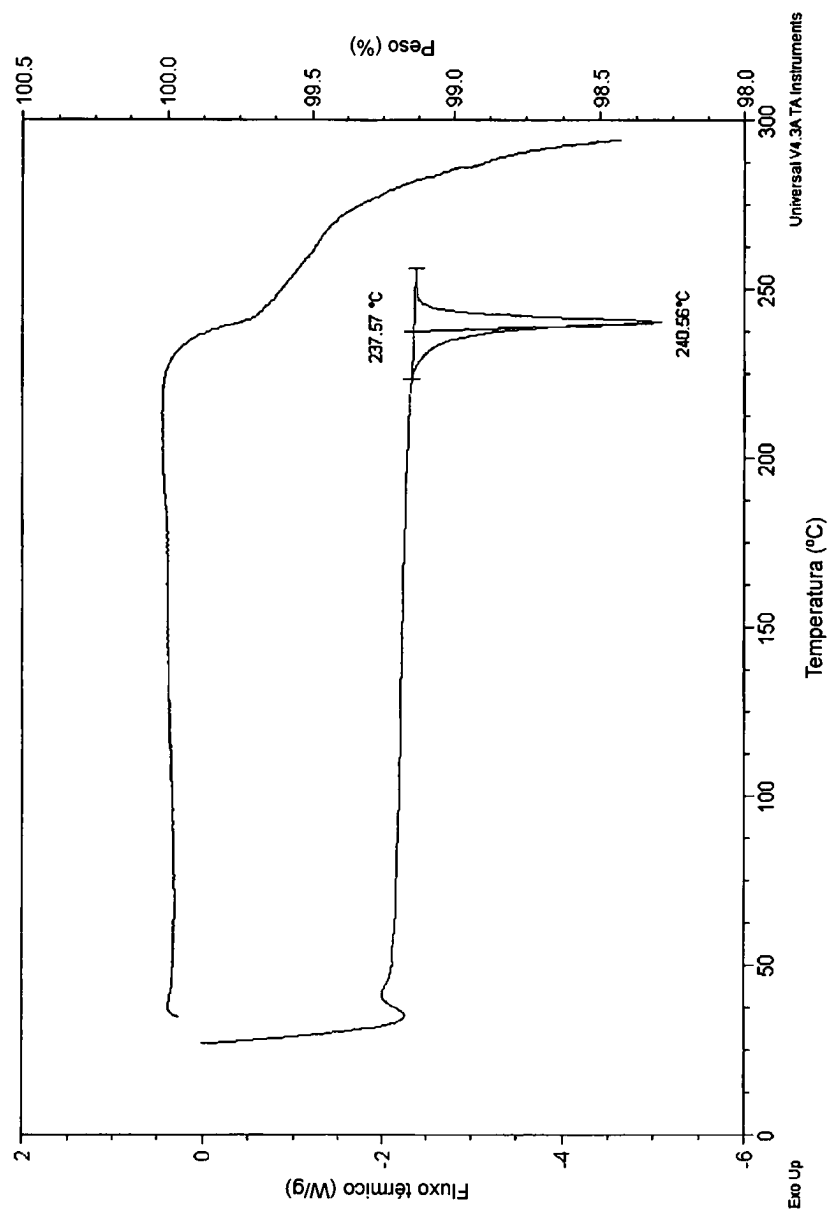
**Fig 7.** Padrão de difração de raios x em pó da forma VII, forma polimórfica de 1b



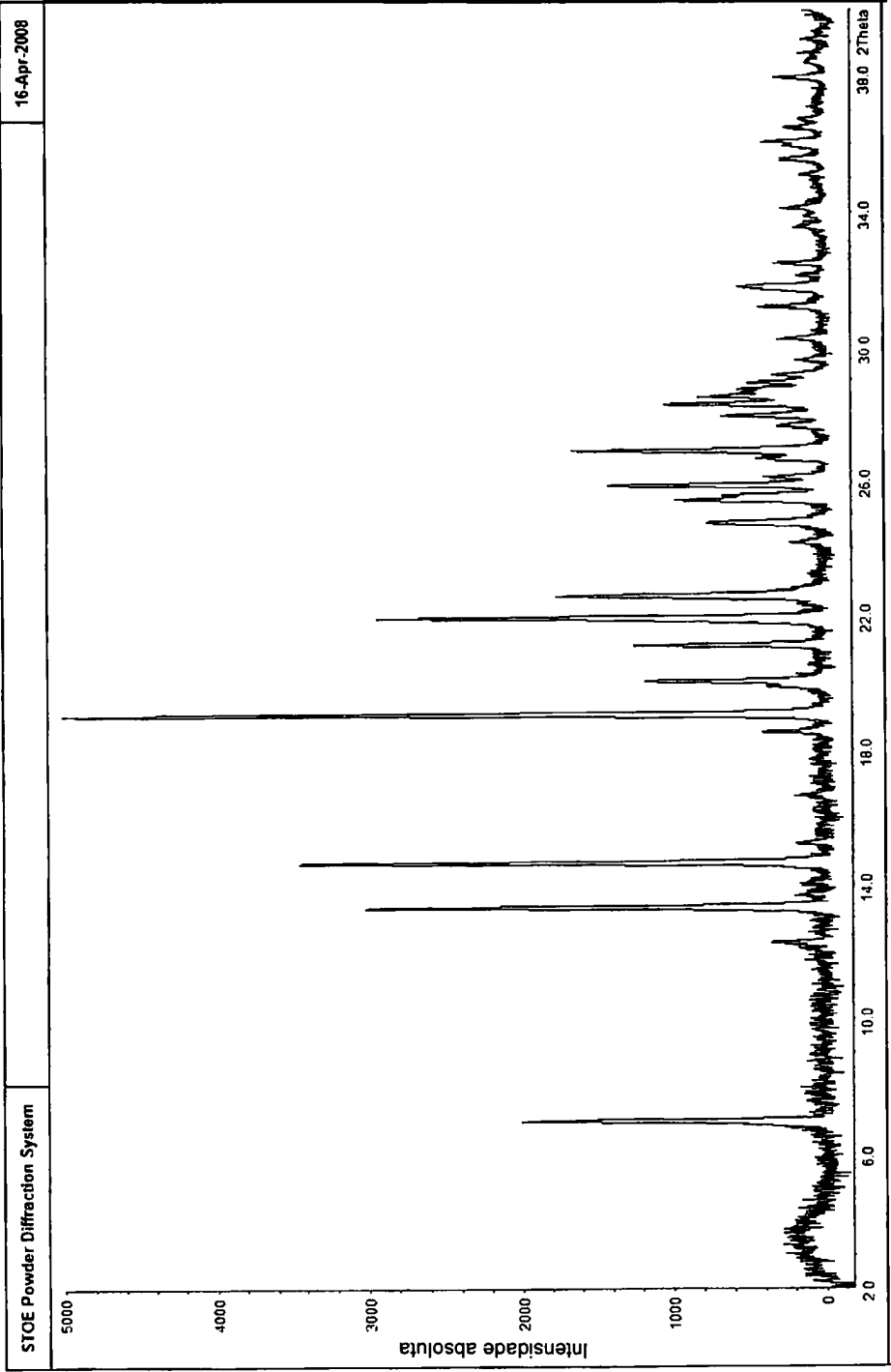
**Fig 8a.** Padrão de difração de raios x em pó da forma VIII, forma polimórfica de **1b**.  
Os dados de difração para a forma VIII estão tabulados na Tabela A deste relatório



**Fig 8b.** Traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma VIII, forma polimórfica de Ib.



**Fig 9a.** Padrão de difração de raios x em pó da forma IX, forma polimórfica de 1b.



**Fig 9b.** Traço por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o traço por análise gravimétrica térmica (TGA) da Forma IX, forma polimórfica de Ib.

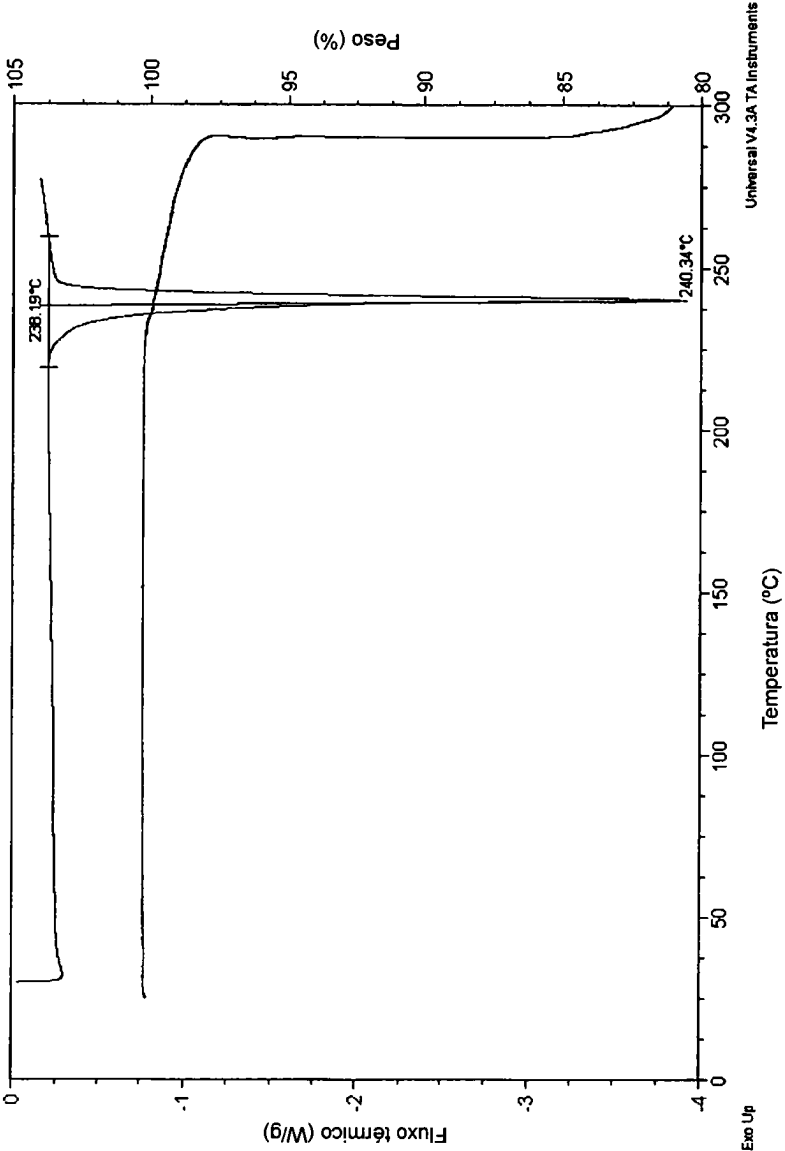
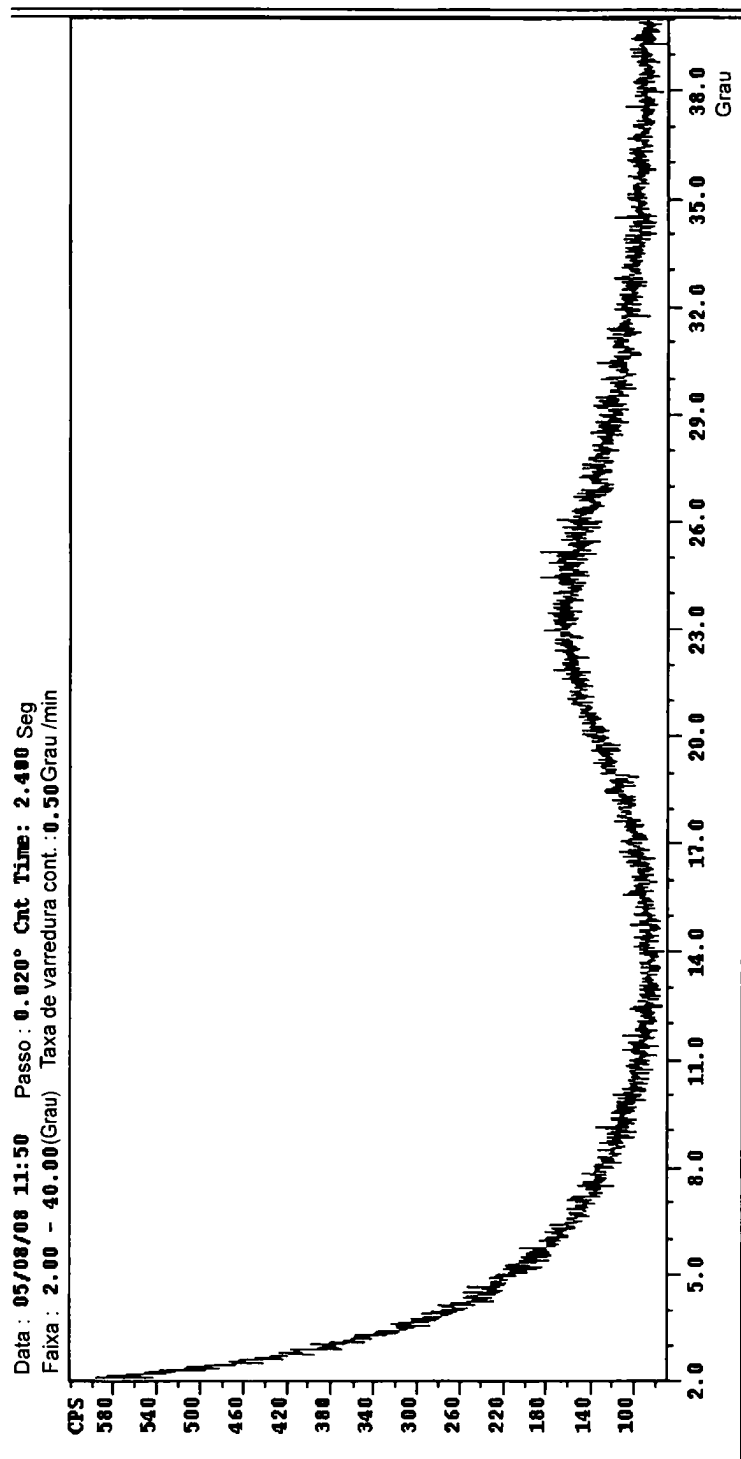


Fig 10. Padrão de difração de raios x em pó do estado amorfo de 1b.



**Fig 11.** Esquema de interconversão das formas polimórficas cristalinas I – IX e estado amorfo de Ib.

