



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 197**

51 Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857990 .1**

96 Fecha de presentación : **20.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125814**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de abacavir.**

30 Prioridad: **21.12.2006 EP 06126797**
21.12.2006 US 871347 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2010

73 Titular/es: **ESTEVE QUÍMICA, S.A.**
Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12
08024 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Medrano Rupérez, Jorge;**
Berenguer Maimo, Ramón;
Elías Rius, Laia y
Campon Pardo, Julio

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 348 197 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

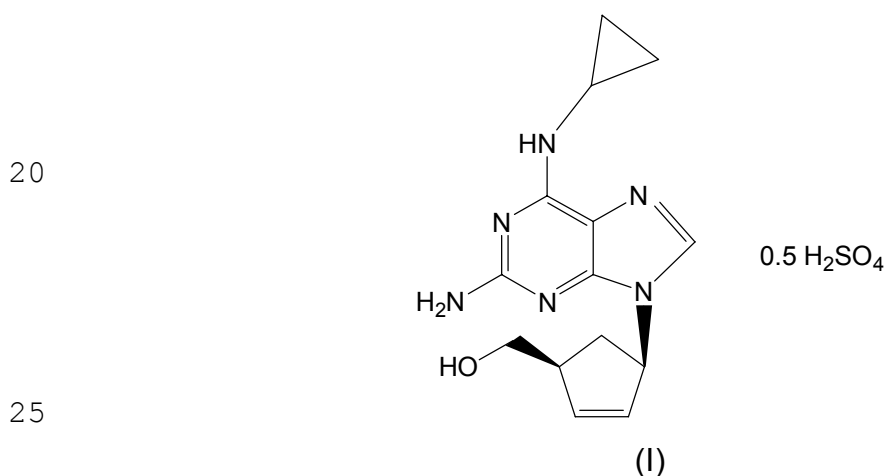
Procedimiento para la preparación de abacavir

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un principio activo farmacéutico conocido como abacavir. El procedimiento se basa en la formación del anillo de purina en condiciones específicas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Abacavir es la Denominación Común Internacional (DCI) del compuesto {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-yl]-ciclopent-2-enil}metanol, y No. CAS 136470-78-5. El sulfato de abacavir es un potente inhibidor selectivo de HIV-1 y HIV-2 y puede utilizarse en el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La estructura de la sal hemisulfato de abacavir corresponde a la fórmula (I):

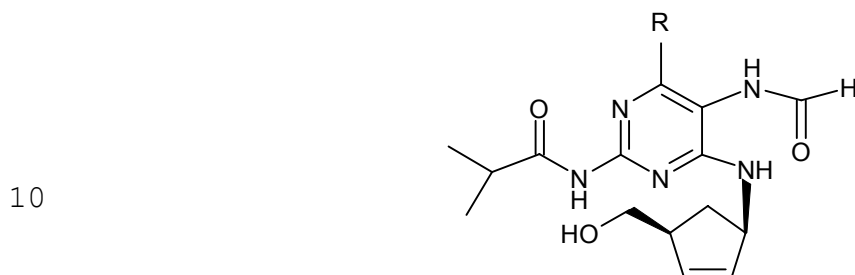


La EP 434450-A describe ciertas 2-aminopurinas 9-sustituidas incluyendo al abacavir y sus sales, procedimientos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que incluyen esos compuestos.

En la técnica se conocen diferentes procedimientos de preparación de abacavir. En algunos de ellos se obtiene abacavir a partir de una pirimidina apropiada, mediante un procedimiento que comprende una reacción de acoplamiento de dicho compuesto o de un intermedio posterior con un residuo azúcar análogo, una ciclación para formar el anillo imidazol y la introducción del grupo ciclopropilamino en la posición 6 del anillo purina.

En la técnica se han descrito varios procedimientos para realizar la ciclación de intermedios de abacavir. Según EP 434450-A, la ciclación de varios intermedios de abacavir, incluyendo los siguientes intermedios donde R es

5 ciclopropilamino o cloruro,

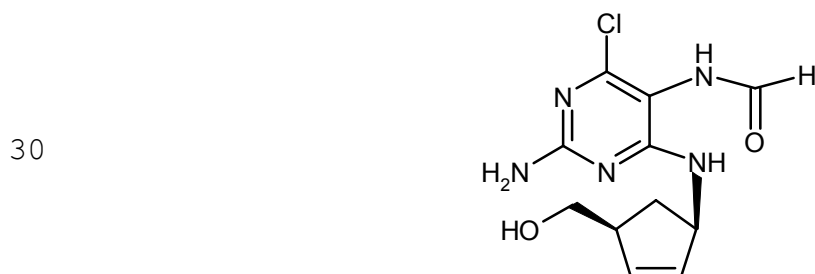


se realiza utilizando ácido fórmico o un derivado reactivo del ácido fórmico, opcionalmente en presencia de un co-disolvente y de un ácido fuerte anhidro como el ácido etanosulfónico. No existe un ejemplo específico en el que la ciclación se realice en presencia de un ácido anhidro. El ejemplo 27 describe la ciclación del compuesto (+)-(1*R*,4*S*)-*cis*-*N*-[4-cloro-5-formamido-6-[[4-(hidroximetil)-2-ciclopenten-1-il]amino]-2-pirimidinil]isobutiramida, utilizando ortoformiato de trietilo y ácido clorhídrico acuoso concentrado, de manera

15

20 que el grupo amino en la posición 5 de la pirimidina se hidroliza y se cicla el compuesto. La principal desventaja es la formación de varios subproductos, afectando al rendimiento y la pureza del compuesto obtenido.

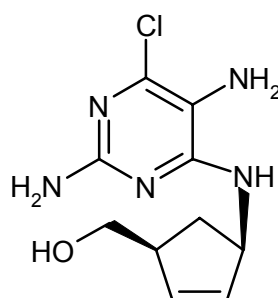
25 La EP 741710-A describe la ciclación de la *N*-{2-amino-4-cloro-6-[(1*R*,4*S*)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-5-il}formamida de fórmula



35 utilizando las mismas condiciones de ciclación que en la solicitud de patente anterior, es decir, ortoformiato de trietilo y ácido clorhídrico concentrado.

Los mismos autores de ambas solicitudes de patente declaran en una publicación posterior (cf. S.M. Daluge et al., Nucleosides, Nucleotides & nucleic acids 2000, vol. 19, pp. 297-327) que la ciclación de la *N*-{2-amino-4-cloro-6-[(1*R*,4*S*)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-5-il}formamida, se produjo suavemente en ortoformiato de trietilo y ácido clorhídrico acuoso concentrado, pero que no se podía ciclar en ortoformiato de trietilo con ácidos anhidros, por ejemplo ácido etanosulfónico, ácido sulfúrico concentrado, o ácido clorhídrico anhidro. De acuerdo con este documento, la formación rápida del compuesto cíclico utilizando ácido clorhídrico acuoso concentrado sugiere que la conformación del material de partida puede ser desfavorable para la ciclación y que la adición de agua rompe enlaces de hidrógeno internos y facilita la ciclación.

La WO 2005/023811 describe la ciclación del compuesto [(1*S*,4*R*)-4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-ilamino)ciclopent-2-eno]metanol con la siguiente fórmula,



utilizando ortoformiato de trietilo y una cantidad catalítica de ácido clorhídrico anhidro o concentrado, preferiblemente llevando a cabo la ciclación en un disolvente apolar aprótico. A diferencia del material de partida de las solicitudes citadas previamente, en este caso los grupos amino en las posiciones 2 y 5 no están protegidos.

A pesar de las enseñanzas de estos documentos del estado de la técnica, la investigación de nuevos procedimientos para la ciclación de intermedios de abacavir, en particular de intermedios con el grupo amino en las posiciones 2 y 5 de la pirimidina protegidos con un grupo acilo, todavía es un campo de la técnica activo, ya que los procedimientos conocidos proporcionan un rendimiento y una pureza bajos, como se ha explicado anteriormente. Así, es

deseable proporcionar un nuevo procedimiento para la ciclación de dichos intermedios de abacavir para obtener la estructura de purina.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

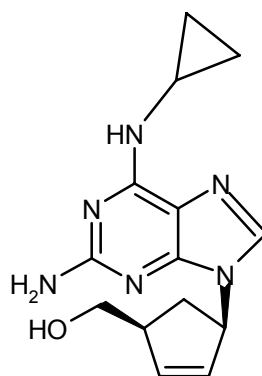
Los inventores han encontrado que la ciclación del intermedio pirimidínico del abacavir, N-{4-cloro-5-formamido-6-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-2-il}isobutiramida, se realiza con un alto rendimiento y sin la formación significativa de productos secundarios cuando se utiliza una
10 solución de ácido clorhídrico anhidro/isopropanol y ortoformiato de trietilo en ausencia de agua. El procedimiento comprende la eliminación del grupo formilo del grupo 5-amino de la pirimidina mediante solvólisis en ausencia de agua, y la ciclación del compuesto obtenido utilizando un agente de ciclación como por ejemplo el ortoformiato de trietilo. Sorprendentemente, en contra de
15 lo descrito en el estado de la técnica, la ciclación se realiza eficientemente utilizando un ácido anhidro. La presencia de un alcohol permite realizar la desprotección/ciclación evitando los inconvenientes de los métodos conocidos, formando el anillo purina con un rendimiento alto y con elevada pureza.

20

Así, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de abacavir de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos,

25

30

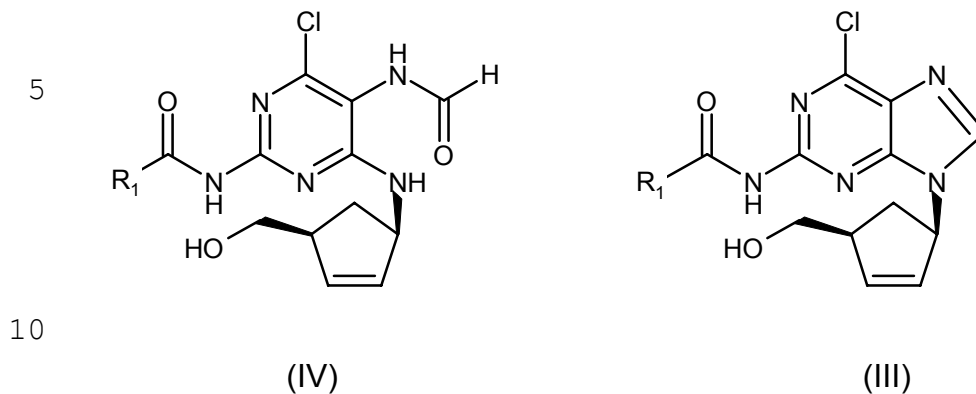


(I)

35

que comprende la etapa de cerrar el anillo del compuesto de fórmula (IV) primero haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con una solución de ácido clorhídrico anhidro en un (C₁-C₆)-alcohol, y a continuación

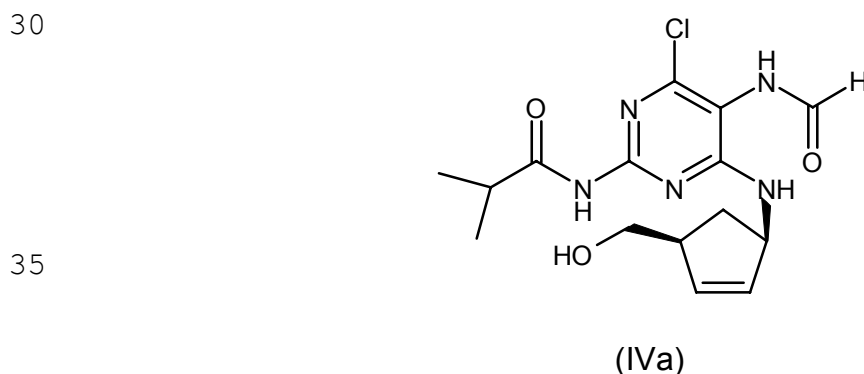
con ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo, en ausencia de agua, para rendir un compuesto de fórmula (III), donde R₁ es un radical (C₁-C₄)-alquilo;



Entre las características ventajosas sorprendentes del procedimiento de la presente invención, pueden mencionarse las siguientes: (i) la ciclación
15 realizada en dichas condiciones anhidras es más eficiente; (ii) menor formación de impurezas; en las condiciones de reacción de la presente invención la solvólisis se realiza con una baja formación de productos secundarios; (iii) se realiza sin racemización; (iv) se necesita una menor cantidad de agente de ciclación; y (v) se necesitan tiempos de reacción
20 menores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización particular de la presente invención, el procedimiento para
25 la preparación de abacavir (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de sus solvatos, comprende el cierre del anillo del compuesto de fórmula (IV) con R₁ = isopropilo, es decir N-{4-cloro-5-formamido-6-[(1R,4S)-4-(hidroximetilo)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-2-il}isobutiramida de fórmula (IVa).



En una realización preferida, el cierre del anillo del compuesto de fórmula (IV) se realiza haciendo reaccionar primero dicho compuesto (IV) con una solución de ácido clorhídrico anhidro en isopropanol para eliminar el grupo formilo del amino en la posición 5 de la pirimidina, y a continuación con ortoformiato de trietilo.

Generalmente, la reacción de solvólisis para eliminar el grupo protector del amino en la posición 5 se realiza con un exceso de ácido clorhídrico. Generalmente, se utiliza entre 1-25 mol de una solución de ácido clorhídrico/alcohol por mol de producto de partida. En una realización preferida, la relación molar es 6:1. Preferiblemente, la reacción de solvólisis se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente (aproximadamente 20-25 °C) y la de reflujo. Más preferiblemente, la reacción se realiza entre aproximadamente 30-50 °C.

Generalmente, la reacción con el ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y 30 °C. Más preferiblemente, a una temperatura comprendida entre 5-10 °C. En una realización preferida, la cantidad de agente de ciclación está entre 2-5 moles de agente de ciclación por mol de material de partida.

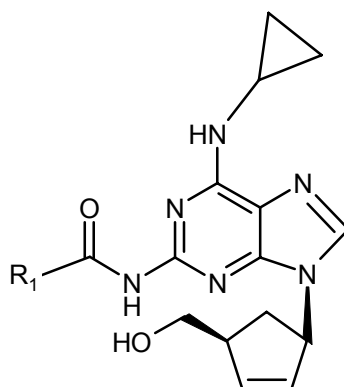
Aunque la solución de ácido clorhídrico anhidro en (C₁-C₆)-alcohol y el ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo pueden añadirse simultáneamente, se obtienen mejores resultados cuando la solución de ácido clorhídrico anhidro en (C₁-C₆)-alcohol y el ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo se añaden secuencialmente. Así, en una realización particular, después de añadir la solución de ácido clorhídrico anhidro en isopropanol, la mezcla de reacción se agita durante al menos 10 minutos antes de añadir el ortoformiato de trietilo. Preferiblemente, la mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas antes de añadir el ortoformiato de trietilo.

Como se muestra en los ejemplos, cuando se realiza la ciclación en ausencia de agua, el rendimiento aumenta espectacularmente y también la pureza química del compuesto obtenido. Además, la cantidad de agente de ciclación se reduce significativamente.

El compuesto de fórmula (IVa) puede prepararse como se describe en el Ejemplo 23 de la solicitud de patente europea EP 921121-A. Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse de manera análoga.

- 5 En una realización preferida, el procedimiento de preparación de abacavir o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos citados anteriormente, comprenden además los pasos siguientes:

10 (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ciclopropilamina para obtener el compuesto de fórmula (II) donde R_1 es un radical (C_1 - C_4)-alquilo;



20 (II)

(ii) hidrolizar la amida de fórmula (II) para obtener abacavir (I) o una sal del mismo; y, si se desea, convertir el abacavir (I) en forma libre en una sal, o convertir una sal del abacavir (I) obtenible según el procedimiento en la forma libre de abacavir (I) o en otra sal.

25

Así, el compuesto de fórmula (III) obtenido arriba después de la etapa de ciclación puede convertirse por ejemplo en abacavir por reacción con ciclopropilamina, generalmente en presencia de una base y de un disolvente apropiado, seguido de la hidrólisis del compuesto obtenido para rendir abacavir o sus sales. La hidrólisis puede realizarse en condiciones ácidas, tal como se ha descrito, por ejemplo, en el Ejemplo 28 de la solicitud de patente europea EP434450-A.

30

35 El abacavir puede separarse del medio de reacción en forma de sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de hemisulfato. La sal hemisulfato del {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-

ciclopent-2-enil}metanol significa la sal formada entre {(1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}metanol y el ácido sulfúrico en una relación estequiométrica de 2:1. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede separarse del medio de reacción en forma de base libre.

5 Cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable, ésta también puede obtenerse a partir del abacavir base mediante el tratamiento con el correspondiente ácido. El hemisulfato de abacavir es una sal preferida obtenida mediante el tratamiento del abacavir base con ácido sulfúrico en una relación estequiométrica de 2:1. Alternativamente, una sal del abacavir
10 (I) obtenible mediante el procedimiento se convierte en otra sal.

Las condiciones más adecuadas para llevar a cabo dicho procedimiento varían en función de los parámetros considerados por el experto en la materia, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, la
15 temperatura, el disolvente utilizado durante la reacción y la separación del producto, y similares. Dicho experto en la materia puede determinarlas fácilmente con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos proporcionados en esta descripción.

20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. El resumen de esta solicitud se incorpora aquí como referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y
25 en parte de la práctica de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo comparativo 1. Preparación de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-
30 [(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida
utilizando HCl acuoso

Se disolvió N-{4-cloro-5-formamido-6-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-2-il}isobutiramida (2.0 g, 5.65 mmol) en isopropanol (14
35 ml) y HCl 35% (3 ml, 33.92 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 40-42 °C durante 2h. La solución resultante se enfrió a 8-10 °C, a continuación se añadió ortoformiato de trietilo (2.8 ml, 16.95 mmol) y se agitó

la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 2h. El análisis mediante HPLC no mostró reacción, por lo que se añadió más ortoformiato de trietilo (21.6 ml, 130 mmol) y se agitó a 8-10 °C durante 2 horas más. Se añadió lentamente NaHCO₃ (2.9 g, 33.92 mmol), se agitó 30 min. y se
5 filtraron las sales. A la solución transparente resultante se añadieron NaHCO₃ (475 mg, 5.65 mmol) y ciclopropilamina (2 ml, 28.3 mmol), la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1h y se filtraron las sales. El filtrado se evaporó, se añadió isopropanol (10 ml) y se concentró dos veces hasta sequedad. El sirope se disolvió en isopropanol caliente (15 ml). Esta mezcla se enfrió a 0-2
10 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 30 °C. Se obtuvieron 0.428 g (21%) de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida en forma de polvo rosa. Análisis HPLC: 87.7% + 5.1% Abacavir.

15 Ejemplo 1: Preparación de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida utilizando una solución de HCl en isopropanol

Se disolvió N-{4-cloro-5-formamido-6-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-2-il}isobutiramida (20.0 g, 56.53 mmol) en una solución
20 anhidra de HCl/isopropanol 2M (170 ml, 339.17 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 40-42 °C durante 2h. La solución resultante se enfrió a 8-10 °C, a continuación se añadió ortoformiato de trietilo (28.2 ml, 169.59 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a la misma
25 temperatura durante 2h. Se añadió lentamente NaHCO₃ (28.50 g, 339.17 mmol), se agitó 30 min. y se filtraron las sales. A la solución transparente resultante se añadieron NaHCO₃ (4.75 g, 56.53 mmol) y ciclopropilamina (19.6ml, 282.65 mmol), la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1h y se filtraron las sales. La solución se evaporó y el sirope se disolvió en
30 isopropanol caliente (200 ml). Esta mezcla se enfrió a 0-2 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 30 °C. Se obtuvieron 14.42 g (72%) de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida en forma de polvo blanco. Análisis HPLC: 94.4% + 4.0% Abacavir.

35

Ejemplo 2: Preparación de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida

Se disolvió N-{4-cloro-5-formamido-6-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enilamino]pirimidin-2-il}isobutiramida (15 mg, 42.4 mmol) en una solución anhidra de isopropanol/HCl 1 N (254 ml, 254.4 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno y se calentó a 40-42 °C durante 3.5 h. La solución se enfrió hasta 5/10 °C y se añadió ortoformiato de trietilo (21 ml, 127.2 mmol). La solución resultante se agitó durante 2h a 5-10 °C. Se añadió lentamente NaHCO₃ (21.37 g, 254.4 mmol), se agitó 30 min. y se filtraron las sales. A la solución transparente resultante se añadió NaHCO₃ (3.56 g, 42.4 mmol) y ciclopropilamina (14.7 ml, 212 mmol), la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1h y se filtraron las sales. La solución se evaporó y el sirope se disolvió en isopropanol caliente (120 ml). Esta mezcla se enfrió a 0-2 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 30 °C. Se obtuvieron 10.97 g (73%) de (-)-N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida en forma de polvo blanco. Análisis HPLC: 95.0% + 3.8% Abacavir.

Ejemplo 3: Preparación del hemisulfato de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (6.56 g, 18.40 mmol) en una mezcla de isopropanol (32.8 ml) y solución de NaOH al 10% (36.1 ml, 92.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió terc-butil metil éter (32.8 ml). Se separaron las fases y se añadió H₂SO₄ 96% (0.61 ml, 11.03 mmol) gota a gota a la fase orgánica. Esta mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 40 °C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (5.98 g, 97%) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 4: Preparación del hemisulfato de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (6.56 g, 18.40 mmol) en una mezcla de isopropanol (32.8 ml) y solución de NaOH al 10% (36.1 ml, 92.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió tolueno (32.8 ml). Se separaron las fases y se añadió H₂SO₄ 96% (0.61 ml, 11.03 mmol) gota a gota a la fase orgánica. Esta mezcla

se enfrió hasta 0-5 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 40 °C. Se obtuvo hemisulfato de abacavir (5.42 g, 88%) en forma de polvo blanco.

5 Ejemplo 5: Preparación de abacavir

Se suspendió N-{6-(ciclopropilamino)-9-[(1R,4S)-4-(hidroximetil)ciclopent-2-enil]-9H-purin-2-il}isobutiramida (1.0 g, 2.80 mmol) en una mezcla de isopropanol (2 ml) y solución de NaOH al 10% (1.1 ml, 2.80 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a 20-25 °C y se añadió terc-butil metil éter (2 ml). La fase acuosa se descartó, la fase orgánica se enfrió hasta 0-5 °C y se filtró la suspensión resultante. El sólido se secó bajo vacío a 40 °C. Se obtuvo abacavir (0.62 g, 77%) en forma de polvo blanco.

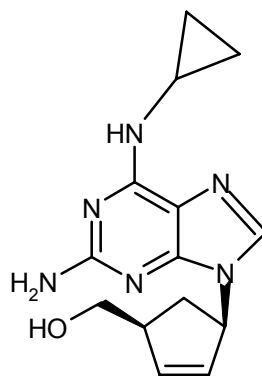
15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de abacavir de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

5

10



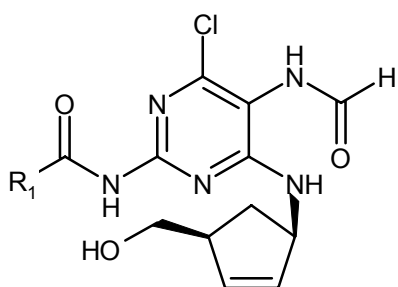
15

(I)

que comprende la etapa de ciclación del compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar primero dicho compuesto de fórmula (IV) con una solución de ácido clorhídrico anhidro/(C₁-C₆)-alcohol, y a continuación con ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo, en ausencia de agua, para rendir un compuesto de fórmula (III),

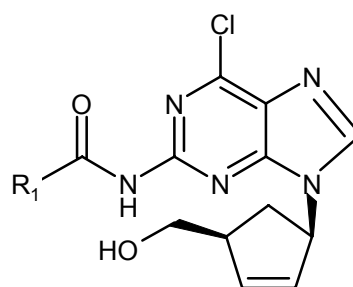
20

25



30

(IV)



(III)

donde R₁ es un radical (C₁-C₄)-alquilo.

35

2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, donde R₁ es isopropilo.

3. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-

2, donde el (C₁-C₆)-alcohol es isopropanol.

4. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo es ortoformiato de trietilo.

5

5. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la reacción con la solución de ácido clorhídrico anhidro/(C₁-C₆)-alcohol se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo y la reacción siguiente con ortoformiato de tri(C₁-C₄)-alquilo se realiza a una temperatura comprendida entre 0 °C y 30 °C.

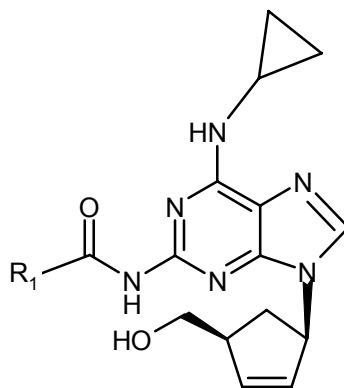
10

6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que adicionalmente comprende las siguientes etapas:

15

(i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ciclopropilamina para obtener el compuesto de fórmula (II)

20



25

(II)

30

donde R₁ es un radical (C₁-C₄)-alquilo;

(ii) hidrolizar la amida (II) para obtener abacavir (I) o una sal del mismo; y, si se desea convertir el abacavir (I) en forma libre en una sal o convertir una sal de abacavir (I) obtenible según el procedimiento en la forma libre de abacavir (I) o en otra sal.

35