



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2118098 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.24
(86)	Europeisk søknadsnr	08708575.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.01
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.18
(30)	Prioritet	2007.02.01, EP, 07101563
(84)	Utpekete stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Janssen R&D Ireland, Eastgate Village, Eastgate, Little Island, County Cork, IE-Irland
(72)	Oppfinner	Stokbroekx, Sigrid Carl Maria, Kempenlaan 20, B-2340 Beerse, BE-Belgia Leys, Carina, Mattenvlechers 4, B-2940 Stabroek, BE-Belgia Swinney, Kelly Ann, Pastoriestraat 1, B-2243 Pulle, BE-Belgia Wuyts, Stijn, Molenwijk 26, B-3945 Oostham, BE-Belgia Horvath, Andras, Smalvoortstraat 46 bus 2, B-2300 Turnhout, BE-Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Polymorfe former av en makrosyklisk hemmer av HCV
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/073195 WO-A-2007/014926 BERNSTEIN J ET AL: "Concomitant Polymorphs" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 38, 1999, pages 3441-3461, XP002219563 ISSN: 1433-7851 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022

Beskrivelse

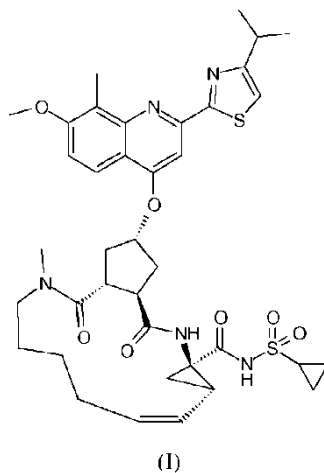
[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører krystallinske former av en makrosyklisk hemmer av HCV.

[0002] Hepatitt-C-viruset (HCV) er hovedårsaken til kronisk sykdom i leveren over hele verden. Etter innledende akutt infeksjon utvikler flere smittede individer kronisk hepatitt fordi HCV replikerer fortrinnsvis i hepatocytter, men er ikke direkte cytopatisk. Kronisk hepatitt kan utvikle seg til leverfibrose som fører til cirrhose, leversykdom i sluttstadiet, og HCC (hepatocellulær karsinom), og er den ledende årsaken til levertransplantasjoner. Dette og antallet pasienter som er involvert, har gjort HCV fokuset for betydelig medisinsk forskning. Replikering av genomet av HCV medieres av en rekke enzymer, blant disse er HCV-NS3-serinprotease og dens tilhørende kofaktor, NS4A. NS3-serinprotease anses å være nødvendig for virus-replikasjon og har blitt et attraktivt mål for legemiddelforskning.

[0003] Nåværende anti-HCV-terapi er basert på (pegylert) interferon-alfa (IFN- α) i kombinasjon med ribavirin. Ikke bare fører denne terapien/behandlingen til en begrenset effekt ved at bare en del av pasientene er behandlet med hell, men det står også overfor betydelige bivirkninger, og tolereres dårlig hos mange pasienter. Derfor er det et behov for ytterligere HCV-hemmere som overvinner ulempene ved nåværende HCV-terapi som f.eks. bivirkninger, begrenset effekt, dårlig toleranse, utvikling av resistens, samt overholdelsesfeil (eng.: compliance failures).

[0004] Det er beskrevet ulike midler som hemmer HCV NS3-serinprotease. WO 05/073195 offentliggjør lineære og makrosykliske NS3-serinproteasehemmere med en sentral substituert prolindel og WO 05/073216 med en sentral syklopentylrest. Blant disse er de makrosykliske derivatene attraktive ved at de overvinner én eller flere av ulempene med dagens anti-HCV-terapi.

[0005] Det har blitt funnet at forbindelsen av formel (I), med strukturen vist i det følgende, er spesielt egnet for anvendelse i anti-HCV-terapi:



[0006] Forbindelsen av formel (I) er en hemmer av hepatitt C-virus (HCV)-serinproteasen og er beskrevet i WO 2007/014926, publisert 8. februar 2007. Denne forbindelsen overvinner mange av ulempene ved dagens anti-HCV-terapi, og viser spesielt uttalt aktivitet mot HCV, har en attraktiv farmakokinetisk profil, og er godt tolerert. Etter synteseprosedyren beskrevet i eksempel 5 av WO 2007/014926, oppnås en amorf fast form.

[0007] Det har nå blitt funnet at forbindelsen av formel (I) kan omdannes til krystallinske former, som fortrinnsvis kan anvendes som aktive bestanddeler i anti-HCV-terapi. For dette formålet omdannes disse krystallinske formene til farmasøytiske formuleringer.

[0008] En amorf form er en form der en tre-dimensjonal langtrekkende orden ikke eksisterer. I den amorfe formen er posisjonen til molekylerne i forhold til hverandre i det vesentlige tilfeldig, dvs. uten regelmessig arrangement av molekylerne i en gitterstruktur. Amorfe materialer kan ha interessante egenskaper, men generering og stabilisering av denne tilstanden gir vanligvis vanskeligheter ved at den krystallinske tilstanden vanligvis er den mer stabile tilstanden. Forbindelser i amorf form kan omdannes delvis eller helt til krystallinske former med tiden eller under påvirkning av ytre faktorer, slik som temperatur, fuktighet, spor av krystallinsk materiale i miljøet osv. Vanligvis foretrekkes en krystallinsk form av en aktiv bestanddel ved fremstilling og lagring av farmasøytiske doseringsformer.

[0009] En krystall eller krystallinsk form er formen som posisjonen av molekylerne i forhold til hverandre er organisert i henhold til en tre-dimensjonal gitterstruktur. Krystallinske former kan inkludere polymorfer og pseudopolymorfer. Polymorfer er forskjellige krystallinske former av samme forbindelse som følge av et annet arrangement av molekylerne i den faste tilstanden. Polymorfer skiller seg fra hverandre i sine fysiske og kjemiske egenskaper, men ikke i sin kjemiske sammensetning. Polymorfisme kan være vanskelig å kontrollere og kan utgjøre utfordringer for utviklingen av farmasøytiske doseringsformer. Begrepet pseudopolymorfer refererer til forskjellige krystallformer som følge av forskjellige mengder eller typer løsningsmiddel i gitterstrukturen av en forbindelse.

[0010] Faststoffkjemi er av interesse for den farmasøytiske industrien, særlig når det gjelder utvikling av egnede doseringsformer. Faststofftransformasjoner kan påvirke stabiliteten til legemidler (holdbarheten) alvorlig. En metastabil farmasøytisk fast form kan endres til en krystallinsk struktur (f.eks. fra amorf til krystallinsk) eller solvat/desolvat i respons på endringer i miljøforhold, behandling, eller over tid.

[0011] Forskjellige krystallformer eller den amorfe formen til et gitt legemiddel kan gi vesentlige forskjeller i slike farmasøytisk viktige egenskaper som oppløsningshastighet, termodynamisk oppløselighet og biotilgjengelighet. Hastigheten for oppløsningen av en aktiv bestanddel i en pasients magevæske kan ha terapeutiske

konsekvenser siden den medfører en øvre grense på hastigheten som en oralt administrert aktiv bestanddel kan komme i pasientens blodstrøm. Oppløsningshastigheten er dermed en betraktning ved utforming av faste og flytende doseringsformer. Likeledes kan forskjellige faste former ha forskjellige behandlingsegenskaper, slik som hygroskopisitet, risleevne, kompaktering, og lignende, som kunne påvirke deres egnethet som aktive legemidler for kommersiell produksjon.

[0012] Under den kliniske utviklingen av farmasøytiske legemidler, hvis den polymorfe formen ikke holdes konstant, kan ikke den nøyaktige doseringsformen som anvendes eller studeres, sammenlignes fra en til en annen. Det er også ønskelig å ha prosesser for fremstilling av en forbindelse med den valgte polymorfe formen i høy renhet når forbindelsen anvendes i kliniske studier eller kommersielle produkter ettersom tilstedeværende urenheter kan produsere uønskede toksikologiske effekter. Visse polymorfe former kan oppvise forbedret termodynamisk stabilitet eller kan fremstilles lettere i høy renhet i store mengder og er dermed mer egnet for inkludering i farmasøytiske formuleringer.

[0013] Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe det HCV-hemmende midlet av formel (I) i en krystallinsk form som har fordelaktige egenskaper i forhold til ett eller flere av følgende: evnen til å formuleres, for å oppbevares og å administreres for å utøve sine antivirale egenskaper effektivt.

Beskrivelse av figurene

[0014]

Figur 1 er en røntgenpulverdiffraksjonsmønsterrepresentasjon (XPRD-mønster) av form I

Figur 2 er en infrarød (IR) spektrumrepresentasjon av form I

Figur 3 er en differensialskanningskalorimetrisk (DSC) kurve av form I

Figur 4 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av form II

Figur 5 er en (IR)-spektrumrepresentasjon av form II

Figur 6 er en DSC-kurve av form II

Figur 7 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av form III

Figur 8 er en (IR)-spektrumrepresentasjon av form III

Figur 9 er en DSC-kurve av form III

Figur 10 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av form IV

Figur 11 er en IR-spektrumrepresentasjon av form IV

Figur 12 er en DSC-kurve av form IV

Figur 13 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av form V

Figur 14 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av form VI

Figur 15 er en XPRD-mønsterrepresentasjon av forbindelsen av formel (I) i amorf form

Beskrivelse av oppfinnelsen

[0015] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en HCV-hemmer, som er forbindelsen av formel (I) i krystallinsk form. Oppfinnelsen angår særlig de krystallinske formene betegnet form I, form II, form III, form IV, form V og form VI. Disse formene er som

5 karakterisert heretter. Av spesiell interesse er form I og form II.

[0016] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form I av forbindelsen av formel (I), eller kort sagt "form I". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

10 **[0017]** Form I har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ to-theta. Form I karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Form I er ytterligere karakterisert ved røntgenpulver-diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $6,51^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$,
15 $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Form I har et IR-mønster omfattende topper ved $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $975 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.
Eller form I har et IR-mønster omfattende topper ved: 3405(w), 3066(w), 1712(m), 1665(m), 1517(s), 1427(s), 1387(m), 1351(vs), 1300(m), 1285(m), 1132(s), 1111(vs),
20 1082(m), 1072(m), 1049(s), 975(m), 885(s), 872(s), 838(s), 813(s), 800(s), 760(m) og 742(m), der disse tallene uttrykkes i bølgetall (cm^{-1}) og m er middels intensitet, s er sterk intensitet og vs er svært sterk intensitet.

[0018] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form II av forbindelsen av formel (I),
25 eller kort sagt "form I". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

[0019] Form II har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,4^\circ \pm 0,2$ to theta. Form I karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $4,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$,
30 $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,4^\circ \pm 0,2$. Form II er ytterligere karakterisert ved røntgenpulver-diffraksjonstopper ved to-thetaposisjonene $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$ og $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Form II har et IR-mønster omfattende topper ved $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Eller form I har et IR-mønster omfattende topper ved: 1711(m), 1435(s), 1349(s), 1065(m), 1038(m), 881(s), 873(s), 834(m) og 746(m), der disse tallene uttrykkes i
35 bølgetall (cm^{-1}) og m, s og v er som angitt ovenfor.

[0020] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form III av forbindelsen av formel (I), eller kort sagt "form III". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

[0021] Form III har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta. Form III karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Form III karakteriseres ytterligere ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Form III har et IR-mønster omfattende topper ved $3120 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2870 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Eller form III har et IR-mønster omfattende topper ved: 1718(m), 1664(m), 1434(s), 1353(s), 1113(s), 1076(m), 1063(m), 1039(s), 881(s), 836(s), 810(m), 799(m) og 758(m), der disse tallene uttrykkes i bølgetall (cm^{-1}) og m, s og v er som spesifisert ovenfor.

[0022] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form IV av forbindelsen av formel (I), eller kort sagt "form IV". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

[0023] Form IV har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta. Form I karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Form I karakteriseres ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Form IV har et IR-mønster omfattende topper ved $1369 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $846 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Eller form IV har et IR-mønster omfattende topper ved: 1713(m), 1436(s), 1348(s), 1075(m), 1038(s), 883(s), 872(s), 801(m) og 743(m), der disse tallene uttrykkes i bølgetall (cm^{-1}) og m, s og vs er som angitt ovenfor.

[0024] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form V av forbindelsen av formel (I), eller kort sagt "form V". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

[0025] Form V har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta.

[0026] I en utførelsesform angår oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I), som er betegnet som form V av forbindelsen av formel (I), eller kort sagt "form V". Denne formen har røntgenpulverdiffraksjonen og IR-mønsteret nevnt nedenfor i dette dokumentet.

[0027] Form VI har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta. Form VI karakteriseres ved typiske diffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Form VI karakteriseres videre ved røntgenpulverdiffraksjonstopper ved to-theta-posisjonene $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$ og $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0028] Intensitetsvariasjonene kan oppstå som følge av prosessene som påvirker intensiteter, spesielt behandlingshistorien til prøven.

[0029] Den foreliggende oppfinnelsen angår også blandinger av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), og blandinger av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I).

[0030] Den foreliggende oppfinnelsen angår prosesser for fremstilling av de krystallinske formene av forbindelsen av formel (I).

[0031] I én utførelsesform er det tilveiebrakt en prosess for fremstilling av form I omfattende:

a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i en C₁₋₄alkanol, spesielt i 1-butanol eller 2-propanol under oppvarming ved tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet; og
b) å tillate at løsningen oppnådd i a) avkjøler seg til en temperatur under 60 °C, f.eks. i området fra 60 °C til romtemperatur, særlig under 40 °C, som f.eks. i området fra 40 °C til romtemperatur, mer spesielt til romtemperatur.

[0032] I én utførelsesform er det tilveiebrakt en prosess for fremstilling av form I omfattende:

a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i en C₁₋₄alkanol, spesielt i 1-butanol eller 2-propanol under oppvarming ved tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet; og
d) å tillate spontan avkjøling.

[0033] I én utførelsesform er det tilveiebrakt en prosess for fremstilling av form I omfattende:

- å slemme opp form II i et alkoholisk løsningsmiddel valgt fra en C₁₋₄alkanol, særlig fra 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, en blanding av alkohol (slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-butanol) og diklormetan eller vann, eller en blanding derav, ved tilbakeløpstemperaturen til det alkoholiske løsningsmidlet; eller
- å slemme opp en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel valgt fra en C₁₋₄alkanol, særlig etanol, 2-propanol, 1-butanol, metanol eller fra metylisopropylketon (MIK), THF, acetonitril, aceton, 1-metoksypropan-2-ol (1-M-2-P), metyletylketon (MEK), diklormetan, en blanding av alkohol, særlig en C₁₋₄alkanolblanding (som f.eks. metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-butanol) og diklormetan eller vann, eller en blanding derav, ved en temperatur på minst omtrent 30 °C, særlig minst omtrent 50 °C, som f.eks. i området fra 30 °C til romtemperatur til 60 °C, eller i området fra 40 °C til tilbakeløpstemperaturen for blandingen.

[0034] I en annen utførelsesform er det tilveiebrakt en prosess for fremstilling av form II som omfatter:

a) å fremstille en suspensjon av den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) i en C₁₋₄alkanol, særlig i 2-propanol;

- b) å røre om suspensjonen ved romtemperatur; og
- c) å så suspensjonen med krystallfrø av form II eller form I.

[0035] I en annen utførelsesform er det tilveiebrakt en alternativ prosess for fremstilling av form II som omfatter:

- a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i en C_{1-4} alkanol, spesielt i 2-propanol;
- b) å holde løsningen fra trinn a) ved romtemperatur i løpet av minst 1 dag, som f.eks. en tidsperiode som varierer mellom 1 dag og 4 dager, eller 1 dag og 2 dager, eller ved omkring 0 °C i løpet av minst 4 timer, slik som en tidsperiode som varierer mellom 4 timer og 24 timer, eller mellom 4 timer og 12 timer, eller mellom 4 timer og 8 timer.

[0036] I andre utførelsesformer er det tilveiebrakt prosesser for fremstilling av formene III, IV, V og VI.

[0037] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) for anvendelse som et medikament. Oppfinnelsen vedrører også en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) for anvendelse som en HCV-hemmer, eller for anvendelse i behandling av HCV-relaterte forhold. Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I) i fremstillingen av et medikament for hemming av HCV eller for behandling av HCV-relaterte forhold. Oppfinnelsen tilveiebringer videre en fremgangsmåte for behandling av et pattedyr som lider av HCV-relaterte tilstander, som omfatter administrering av en effektiv mengde av de krystallinske formene av forbindelsen av formel (I), blandinger derav, til pattedyret. Pattedyret er fortrinnsvis et menneske. I én utførelsesform velges den krystallinske formen i de ovennevnte anvendelsene og fremgangsmåtene fra form I, II, III, IV, V, og VI, inkludert blandinger derav.

[0038] Videre tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning som omfatter en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I), eller spesielt en form valgt fra form I, II, III, IV, V og VI, inkludert blandinger derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I) er fortrinnsvis til stede i en effektiv mengde, dvs. en mengde som er effektiv til å forebygge eller behandle HCV-infeksjon eller forhold forbundet med HCV-infeksjon.

[0039] Ytterligere tilveiebrakt er krystallfrø av form I, form II, eller en blanding av den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) og form II, som hver er nyttige ved fremstilling av form II av forbindelsen av formel (I).

[0040] I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen de polymorfe formene betegnet form I, form II, form III, form IV, form V og form VI, av forbindelsen av formel (I), som spesifisert ovenfor, i det vesentlige frie for urenheter. I en spesiell utførelsesform inneholder disse formene ikke mer enn 10 % urenheter, eller ikke mer enn 5 % urenheter, eller ikke mer enn 1 % urenheter, eller ikke mer enn 0,5 % urenheter, eller ikke mer enn 0,1 % urenheter. Urenhetene kan være andre forbindelser eller kan være en hvilken som helst av de andre faste formene av forbindelsen av formel (I), særlig

andre polymorfe former eller den amorfe formen. Polymorf renhet kan testes ved XPRD, med arealet under toppene som anvendes til å beregne polymorf renhet.

[0041] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), der de krystallinske formene velges fra form I, form II, form III, form IV, form V og form VI. I en utførelsesform er det tilveiebrakt en blanding som omfatter form II og form I av forbindelsen av formel (I). I en annen utførelsesform er det tilveiebrakt en blanding som omfatter form III og form II av forbindelsen av formel (I).

[0042] Denne oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere en blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I), der de krystallinske formene velges fra form I, form II, form III, form IV, form V og form VI. I en utførelsesform er det tilveiebrakt en blanding som omfatter form II, og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I). Denne blandingen av form II og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) er særlig nyttige som såingsmateriale for fremstilling av form II.

[0043] De karakteristiske XPRD-intensitetstopposisjonene (i grader 2-theta) av hver av formene er vist i den følgende tabellen 1. De mest karakteristiske XPRD-intensitetstopposisjonene i hver form er markert med fet skrift.

Tabell 1: XPRD-intensitetstopposisjonene av de polymorfe formene av forbindelsen av formel (I)

	Form I	Form II	Form III	Form IV	Form V	Form VI
XPRD	6,5°	4,6°	6,5°	5,6°	9,6°	4,4°
intensitetstopper (± 0,2° 2-theta)	8,5°	6,5°	9,8°	9,6°	19,0°	9,9°
	10,7°	10,2°	13,7°	11,8°	-	10,5°
	13,7°	12,9°	14,8°	13,0°	-	12,9°
	14,8°	14,4°	17,8°	15,9°	-	16,5°
	17,1°	20,4°	-	17,1°	-	-
	18,6°	-	-	-	-	-

[0044] Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form I er som i det vesentlige vist i figur 1. Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form II er som i det vesentlige vist i figur 4. Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form III er som i det vesentlige vist i figur 7. Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form IV er som i det vesentlige vist i figur 10. Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form V er som i det vesentlige vist i figur 13. Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av form VI er som i det vesentlige vist i

figur 14.

[0045] XPRD-dataene og mønsterrepresentasjoner av alle formene I-VI kan oppnås ved hjelp av et Philips X'PertPRO MPD-diffraktometer PW3050/60 med en generator PW3040. Instrumentet ble utstyrt med et Cu LFF-røntgenrør PW3373/00. Forbindelsen som skal analyseres ble spredt på en nullbakgrunnsprøveholder. Instrumentparametrene var som følger:

- generatorspenning: 45 kV
- generatorstrømstyrke: 40 mA
- geometri: Bragg-Brentano
- trinn: spinnerstadium.

[0046] Skanningsparametrene for formene I, II, III og IV var som følger: området var 3° til 50° 2-theta med en kontinuerlig skanning med en hastighet på $0,01675^\circ/\text{trinn}$, ved 29,845 sek/trinn. Spinneromdreiningstiden var 1 sek, strålingstypen $\text{CuK}\alpha$, og strålingsbølgelengden var 1,54056 Å.

[0047] Skanningsparametrene for formene V og VI var som følger: området var 3° til 35° 2-theta med en kontinuerlig skanning med en hastighet på $0,0502448^\circ/\text{trinn}$, ved 90,17 sek/trinn. Spinneromdreiningstiden var 1 sek, strålingstypen $\text{CuK}\alpha$, og strålingsbølgelengden var 1,54056 Å. Baneparameterne for den innfallende strålen for formene I, II, III, IV, V og VI var som følger:

- program. divergensspalte: 15 mm
- Soller-spalte: 0,04 rad
- strålemaske: 15 mm
- antispredningsspalte: 1°
- strålekniv: +

[0048] Baneparameterne for diffraksjonsstrålen for formene I, II, III, IV, V og VI var som følger:

- langt antispredningsskjold: +
- Soller-spalte: 0,04 rad
- Ni-filter: +
- detektor: X'Celerator

[0049] Nøyaktigheten til XPRD-topposisjonene gitt for formene I, II, III, IV, V, og VI er definert som $0,2^\circ$ som følge av eksperimentelle forskjeller, slik som instrumentering, prøvepreparater og lignende.

[0050] De karakteristiske IR-absorbanstopposisjonene (i bølgetall cm^{-1}) av formene I, II, III og IV er vist i den følgende tabellen 2. De mest karakteristiske IR-absorbans-topposisjonene til hver form er markert med fet skrift.

5 Tabell 2: IR-absorbanstopposisjonene av de polymorfe formene av forbindelsen av formel (I)

	Form I	Form II	Form III	Form IV
IR-absorbanstopper i bølgetall, i cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$)	3405	1592	3120	1713
	3066	1066	2870	1598
	1712	1037	1717	1369
	1596	881	1664	1039
	1517	873	1598	884
	1454	-	1353	872
	1427	-	1076	846
	1351	-	1063	-
	1301	-	1039	-
	1285	-	881	-
	1132	-	-	-
	1111	-	-	-
	1149	-	-	-
	1072	-	-	-
	975	-	-	-
	956	-	-	-
	881	-	-	-
	872	-	-	-
	800	-	-	-

[0051] IR-mønsteret av form I er som i det vesentlige avbildet i figur 2. IR-mønsteret av form II er som i det vesentlige avbildet i figur 5. IR-mønsteret av form III er som i det vesentlige avbildet i figur 8. IR-mønsteret av form IV er som avbildet i figur 11.

[0052] IR-data og mønsterrepresentasjonene ble oppnådd ved hjelp av infrarød spektrometrimikrodempet total refleksjon (mikroATR) med et Nexus FTIR-

spektrofotometer. Mikro-ATR-tilbehøret var en Harrick Split Pea med Si-krystall. Den anvendte detektoren var en DTGS med KBr-vinduer. Skanneparameterne for formene I, II, III og IV var som følger:

- antall skanninger: 32
- oppløsning: 1 cm^{-1}
- bølgelengdeområde: 4000 til 400 cm^{-1}
- grunnlinjekorrigerings: ja
- stråledeler: Ge på KBr.

[0053] Nøyaktigheten til IR-absorbanstoppene gitt for formene I, II, III og IV er definert som 1 cm^{-1} som følge av eksperimentelle forskjeller, slik som instrumenteringer, prøvepreparater og lignende.

[0054] De karakteristiske DSC-endoterme topposisjonene eller områdene (i °C) av formene I, II, III og IV er vist i den følgende tabellen 3.

Tabell 3: De DSC-endoterme topposisjonene eller -områdene av de polymorfe formene av forbindelsen av formel (I)

	Form I	Form II	Form III	Form IV
DSC-endoterme topper (i °C)	259,5	194,4	211,6	221,2

[0055] DSC-kurven av form I er som i det vesentlige avbildet i figur 3. DSC-kurven av form II er som i det vesentlige avbildet i figur 6. DSC-kurven av form III er som i det vesentlige avbildet i figur 9. DSC-kurven av form IV er som i det vesentlige avbildet i figur 12.

[0056] DSC-dataene og kurverepresentasjonene ble oppnådd ved hjelp av en TA-Instruments Q1000 MTDSC utstyrt med en RCS-kjøleenhet. Vekten av prøvene var omtrent 3 mg, som ble overført til en standard TA-Instruments prøvepanne i aluminium. Prøvene ble skannet ved en hastighet på 10 °C/min fra 25 °C til en endelig temperatur på 300 °C . Ovnen ble kontinuerlig spylt med nitrogengass ved en strømningshastighet på 50 ml/min .

[0057] Toleransen til DSC-kurvene gitt for formene I og II er definert som 3 °C som følge av eksperimentelle forskjeller, slik som instrumenteringer, prøvepreparater og lignende.

[0058] Polymorf form I ble funnet å være den mest stabile formen. Det er dessuten den minst hygroskopiske formen. Dette gjør form I spesielt attraktiv for anvendelse som aktiv bestanddel i farmasøytiske doseringsformer.

[0059] Polymorf form II ble funnet å være mindre stabil, men likevel tilstrekkelig

stabil til å anvendes i farmasøytiske doseringsformer. Dens iboende oppløsning ble funnet å være større enn den til form I. Form II kan derfor finne anvendelse i farmasøytiske doseringsformer som anvendes i situasjoner der en høyere iboende oppløsning er ønsket. En høyere iboende oppløsning kan positivt påvirke de farmakokinetiske egenskapene av den aktive bestanddelen av formel (I), f.eks. kan den aktive bestanddelen være raskere tilgjengelig i blodstrømmen eller ved det stedet i kroppen den må utøve sin antivirale aktivitet.

[0060] Fra DSC-dataene kan det konkluderes med at polymorf form I og form II danner et monotropisk system. For et monotropisk system krysser et plott av den frie energien til de forskjellige polymorfene mot temperaturen ikke før alle polymorfene smelter - med andre ord vil en hvilken som helst overgang fra én polymorf til en annen være irreversibel. For et enantiotropisk system viser et plott av den frie energien mot temperatur et krysningspunkt før de forskjellige smeltepunktene, og det kan være mulig å omdanne reversibelt mellom de to polymorfene ved oppvarming og kjøling.

Fremstilling av de krystallinske formene

[0061] Forbindelsen av formelen (I) kan fremstilles som skissert i eksemplene.

[0062] Form I av forbindelsen av formel (I) kan fremstilles av en prosess omfattende:

- a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i en C₁₋₄alkanol ved en temperatur omfattet mellom 65 °C og kokepunktet av løsningen;
- b) å tillate løsningen å avkjøle seg til romtemperatur.

[0063] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "C₁₋₄alkanol" til et C₁₋₄alkylalkohol avledet fra et alkan som har fra ett til fire karbonatomer, slik som metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metyl-1-propanol, t-butanol. En undergruppe blant "C₁₋₄alkanol" er "C₃₋₄alkanol", som avledes fra et alkan som har fra tre til fire karbonatomer, slik som 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metyl-1-propanol, t-butanol.

[0064] Foretrukket for anvendelse ved fremstilling av form I er 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, spesielt i 1-butanol eller 2-propanol. I trinn a) av den ovennevnte prosessen for fremstilling av form I oppvarmes forbindelsen av formel (I) i en C₁₋₄alkanol fortrinnsvis til tilbakeløpstemperaturen i blandingen. I en utførelsesform blandes forbindelsen av formel (I) med C₁₋₄alkanolet for å danne en oppslemming, og denne oppslemmingen oppvarmes til tilbakeløpstemperaturen for blandingen, hvorefter ytterligere C₁₋₄alkanol titreres til blandingen inntil det dannes en løsning. Avkjøling til romtemperatur i den ovennevnte prosessen er fortrinnsvis langsam, f.eks. i løpet av en periode på omtrent 12 timer til omtrent 48 timer, f.eks. over en periode på omtrent 12 timer, eller omtrent 24 timer, eller omtrent 48 timer. I én utførelsesform tillates løsningen å avkjøle seg spontant, dvs. uten å kontrollere temperaturen. I en annen utførelsesform tillates løsningen å avkjøle seg uten å kontrollere temperaturen.

Utgangsforbindelsen av formel (I) i den ovennevnte prosessen kan være en hvilken som helst form, slik som den amorfe eller krystallinske formen, eller blandinger derav, f.eks. en blanding av form I og form II.

[0065] Mengden av 1-butanol eller 2-propanol som tilsettes i trinn a) kan være i

området mellom omtrent 15 og omtrent 25 l/mol, eller mellom omtrent 17 og omtrent 19 l/mol, fortrinnsvis i en mengde av 17,85 l/mol, eller 18,5 l/mol. I én utførelsesform omfatter prosessen nevnt ovenfor for fremstilling av form I videre, i trinn b) avkjøling av løsningen til 65 °C eller høyere. I en annen utførelsesform omfatter prosessen nevnt ovenfor for fremstilling av form I videre, i trinn b), delvis fordampning av løsnings-

midlet, spesielt i det tilfellet når det ikke er noen utfelling ved 65 °C eller høyere.

[0066] I én utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en prosess for fremstilling av den krystallinske formen I omfattende:

a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i 1-butanol eller 2-propanol under oppvarming ved tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet; og

b) å tillate spontan avkjøling til romtemperatur.

[0067] I én utførelsesform omfatter prosessen nevnt i avsnittet ovenfor for fremstilling av form I tilsetning av 1-butanol i en konsentrasjon på mellom 17 og 19 l/mol,

fortrinnsvis i en konsentrasjon på 17,85 l/mol, eller 18,5 l/mol. I en annen utførelses-

form omfatter prosessen som er nevnt i sistnevnte utførelsesform for fremstilling av

form I i trinn b), påføring av langsom avkjøling av løsningen. I en annen utførelsesform

omfatter prosessen som er nevnt i sistnevnte utførelsesform for fremstilling av form I

videre, i trinn b), avkjøling av løsningen til 65 °C eller høyere. I en annen utførelses-

form omfatter prosessen nevnt i sistnevnte utførelsesform for fremstilling av form I

videre, i trinn b), delvis fordampning av løsningsmidlet, spesielt i det tilfellet når det

ikke er noen utfelling ved 65 °C eller høyere.

[0068] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en oppslemmingsprosess for fremstilling av den krystallinske formen I omfattende:

- å slemme opp form II i et alkoholisk løsningsmiddel, særlig en C₁₋₄alkanol, som kan velges fra 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, en blanding av alkohol, særlig en C₁₋₄alkanol, (slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-

- å slemme opp en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel valgt fra et C₁₋₄alkanol (særlig 2-propanol, 1-butanol, metanol, etanol), metylisopropylketon

(MIK), THF, acetonitril, aceton, 1-metoksypropan-2-ol (1-M-2-P), metyletylketon

(MEK), diklormetan, en blanding av alkohol (slik som en C₁₋₄alkanol, slik som

metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-butanol) og diklormetan eller

vann, eller en blanding derav, ved en temperatur i området på fra omtrent 30 °C til

tilbakeløpstemperaturen for blandingen, eller ved en temperatur i området på fra

omtrent 30 °C til omtrent 100 °C, eller ved en temperatur i området fra omtrent 40 °C til omtrent 80 °C, eller ved en temperatur på minst omtrent 30 °C.

[0069] Oppslemmingsprosessene for fremstilling av form I kan videre omfatte omrøring av oppslemmingen av form II ved romtemperatur i et alkoholisk løsningsmiddel, f.eks. en C₁₋₄alkanol, eller oppslemmingen av en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel som angitt ovenfor.

[0070] Oppslemmingsprosessene for fremstilling av form I kan videre omfatte omrøring under en periode på fra omtrent 2 timer til omtrent 24 timer, eller fra omtrent 2 timer til omtrent 12 timer, i en utførelsesform i løpet av en periode på minst 2 timer, oppslemmingen av form II i et alkoholisk løsningsmiddel, eller oppslemmingen av en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel som angitt ovenfor. Omrøringen kan utføres i løpet av minst 4 timer, f.eks. i løpet av minst 8 timer.

[0071] Oppslemmingsprosessene for fremstilling av form I kan videre omfatte filtrering av bunnfallene oppnådd etter oppslemming av form II i et alkoholisk løsningsmiddel, eller etter oppslemmingen av en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel som angitt ovenfor.

[0072] Oppslemmingsprosessene for fremstilling av form I kan videre omfatte, etter filtreringstrinnet i avsnittet ovenfor, vasking av de filtrerte bunnfallene oppnådd etter oppslemming av form II i et alkoholisk løsningsmiddel, eller etter oppslemming av en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel angitt ovenfor, der vasketrinnet utføres med det samme løsningsmidlet som benyttes under oppslemmingstrinnet.

[0073] Ved fremstillingen av en hvilken som helst av de faste formene av den foreliggende oppfinnelsen, som går ut fra en klar løsning av forbindelsen av formel (I), har den faste formen av utgangsmaterialet ingen innflytelse på den faste formen av sluttproduktet og kontroll av den resulterende faste formen utføres via kontroll av prosessparametrene.

[0074] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess for fremstilling av form II omfattende:

- a) å fremstille en suspensjon av den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) i et C₁₋₄alkanol, særlig i 2-propanol; og
- b) å røre om suspensjonen ved romtemperatur; og
- c) å så suspensjonen med krystallfrø av form II eller form I.

[0075] I tilfellet såingsprosessen fra trinn c) ovenfor utføres med krystallfrø av form I, vil form II oppnås med et minimalt innhold av form I.

[0076] I en utførelsesform omfatter prosessen for fremstilling av form II videre, etter trinn c), omrøring av den sådde suspensjonen ved romtemperatur.

[0077] Prosessen for fremstilling av form II kan videre omfatte, etter trinn c), omrøring av den sådde suspensjonen i løpet av 15 minutter til 72 timer. Omrøringen kan utføres i løpet av 5 til 60 timer, særlig i løpet av 10 til 48 timer.

[0078] Prosessen for fremstilling av form II kan videre omfatte filtrering av bunnfallet oppnådd etter trinn c). Prosessen for fremstilling av form II kan videre omfatte, etter filtreringstrinnet av avsnittet ovenfor, vasking av det filtrerte bunnfallet oppnådd etter trinn c) med isopropanol.

5 **[0079]** Denne oppfinnelsen tilveiebringer også en alternativ prosess for fremstilling av form II omfattende:

a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i et C₁₋₄alkanol, spesielt i 2-propanol; og

b) å holde løsningen fra trinn a) ved romtemperatur i minst 1 dag, spesielt en tidsperiode i området fra omtrent 1 dag til omtrent 4 dager, eller i området fra omtrent 1 dag til omtrent 2 dager; eller ved 0 °C i løpet av minst 4 timer, spesielt en tidsperiode i området fra omtrent 4 timer til omtrent 12 timer.

10 **[0080]** I en utførelsesform omfatter den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II, før trinn a), å løse opp forbindelsen av formel (I) i diklormetan, deretter tilsette C₁₋₄alkanolen, særlig tilsetning av 2-propanolen som preskribert i trinn a) og før trinn b), å eliminere diklormetanet helt eller delvis. Eliminering av diklormetanet kan utføres ved fordampning ved hjelp av f.eks. en rotavapor under vakuum.

15 **[0081]** I en annen utførelsesform omfatter den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II å holde løsningen fra trinn a) ved romtemperatur i løpet av en tidsperiode som omfatter mellom omtrent 5 t og omtrent 48 t, spesielt i løpet av en tidsperiode som omfatter mellom omtrent 14 t og omtrent 36 t. Den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II kan omfatte å holde løsningen fra trinn a) ved romtemperatur i minst 14 t, 16 t, 18 t, 20 t, 22 t, 24 t, 26 t, 28 t, 30 t, 32 t, 34 t eller 36 t.

25 **[0082]** I en annen utførelsesform omfatter den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II å holde løsningen fra trinn a) ved rundt 0 °C i løpet av en tidsperiode som omfatter mellom omtrent 5 t og omtrent 48 t, spesielt i løpet av en tidsperiode som omfatter mellom omtrent 5 t og omtrent 36 t, mer spesielt i løpet av en tidsperiode som omfatter mellom omtrent 5 t og omtrent 16 t. Den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II kan omfatte å holde løsningen fra trinn a) ved rundt 30 0 °C i minst 5 t, 6 t, 7 t, 8 t, 9 t, 10 t, 11 t, 12 t, 13 t, 14 t, 15 t eller 16 t.

[0083] Den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II kan også omfatte å holde løsningen fra trinn a) ved en temperatur mellom -10 °C og 10 °C, særlig ved en temperatur mellom -5 °C og 5 °C, f.eks. ved en temperatur på -10 °C, -9 °C, -8 °C, -7 °C; -6 °C, -5 °C, -4 °C, -3 °C; -2 °C, -1 °C, 0 °C, 1 °C, 2 °C, 3 °C, 4 °C, 5 °C, 6 °C, 35 7 °C, 8 °C, 9 °C eller 10 °C, i løpet av minst 4 t, særlig en tidsperiode i området på minst 4 timer til omtrent 12 timer.

[0084] I en annen utførelsesform omfatter den alternative prosessen ovenfor for fremstilling av form II i trinn b) omrøring av løsningen og samtidig holde den eller opprettholde den ved romtemperatur i minst 1 dag, særlig en tidsperiode i området fra

omtrent 1 dag til omtrent 4 dager, eller i området fra omtrent 1 dag til omtrent 2 dager; eller på rundt 0 °C i løpet av minst 4 timer, særlig en tidsperiode i området fra omtrent 4 timer til omtrent 12 timer.

[0085] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess for fremstilling av form III

omfattende:

a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i acetonitril, og en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i vann;
b) oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn a) ved minst 40 °C;

c) blanding av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn b) i et 50:50-volumforhold.

[0086] I én utførelsesform omfatter prosessen for fremstilling av form III, i trinn b), oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene ved omtrent 40 °C til omtrent 70 °C, fortrinnsvis ved omtrent 45 °C til 65 °C, mer foretrukket ved omtrent 50 °C til 60 °C. Prosessen for fremstilling av form III kan videre omfatte filtrering av de to løsningene fra trinn b) før blanding av dem. Prosessen for fremstilling av form III kan videre omfatte omrøring av løsningen ved romtemperatur etter å ha blandet de to mettede eller nesten mettede løsningene i trinn c). Prosessen for fremstilling av form III kan videre omfatte tillatelse av fordamping av løsningen etter å ha hatt blandingen i trinn c) og fortrinnsvis etter omrøring av den ved romtemperatur.

[0087] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess for fremstilling av form IV omfattende:

a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i 1-metoksy-2-propanol;

b) oppvarming av den mettede eller nesten mettede løsningen ved tilbakeløps-temperaturen av 1-metoksy-2-propanol;

c) blanding av den mettede eller nesten mettede løsningen fra trinn b) med vann i en 30 % - 70 % løsning/vannvolumprosent, eller i et 4/10-volumforhold.

[0088] Prosessen for fremstilling av form IV kan videre omfatte omrøring av løsningen ved romtemperatur etter å ha blandet den med vann i trinn c). Omrøringen av løsningen ved romtemperatur kan utføres i løpet av omtrent 4 til omtrent 24 timer, eller i løpet av omtrent 6 til omtrent 18 timer, eller i løpet av omtrent 8 til omtrent 16 timer. Prosessen for fremstilling av form IV kan videre omfatte å filtrere løsningen etter å ha blandet den med vann i trinn c), og fortrinnsvis etter omrøring av den ved romtemperatur.

[0089] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess for fremstilling av form V omfattende:

a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i 2-butanol, og en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i vann;

b) oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn a) til minst 40 °C;

c) blanding av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn b) i et 50:50-volumforhold.

5 **[0090]** Prosessen for fremstilling av form V kan omfatte, i trinn b), oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene ved omtrent 40 °C til omtrent 70 °C, fortrinnsvis ved omtrent 45 °C til omtrent 65 °C, mer foretrukket ved omtrent 50 °C til omtrent 60 °C. Prosessen for fremstilling av form V kan videre omfatte filtrering av de to løsningene fra trinn b) før blanding av dem. Prosessen for fremstilling av form V kan
10 videre omfatte omrøring av løsningen ved romtemperatur etter blanding i trinn c). Prosessen for fremstilling av form V kan videre omfatte å tillate fordamping av løsningen etter blanding i trinn c), og fortrinnsvis etter omrøring av den ved romtemperatur.

[0091] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess for fremstilling av form VI
15 omfattende:

a) fremstilling av en oppslemming av forbindelsen av formel (I) i vann;

b) oppvarming av oppslemmingen fra trinn a) ved minst romtemperatur i minst omtrent 4 dager.

[0092] I én utførelsesform omfatter prosessen for fremstilling av form VI, i trinn a) fremstilling av en løsning, fortrinnsvis en oppslemming, av forbindelsen av formel (I) i vann, der mengdeforholdet mellom form I og form II er omtrent 1:99, 5:95, 10:90, 20:80, 40:60, 50:50, 60:40, 80:20, 90:10, 95:5 eller 99:1, fortrinnsvis omtrent 1:99, 5:95, 10:90, 20:80, 40:60 eller 50:50, mer foretrukket omtrent 5:95, 10:90 eller 20:80, enda mer foretrukket omtrent 10:90.

25 **[0093]** I en annen utførelsesform omfatter prosessen for fremstilling av form VI, i trinn a) fremstilling av en løsning av form I og form II i vann, der mengden av vann er i overskudd i forhold til mengden av form I og form II. Prosessen for fremstilling av form VI kan omfatte, i trinn b), oppvarming av løsningen fra trinn a) ved omtrent 30 °C i minst omtrent 4 dager, eller ved omtrent 40 °C i minst omtrent 4 dager, eller ved
30 omtrent 50 °C i minst omtrent 4 dager. I en utførelsesform er perioden på minst 4 dager i trinn b) en periode som omfatter mellom omtrent 4 dager og omtrent 10 dager, særlig mellom omtrent 4 dager og omtrent 6 dager.

[0094] Oppfinnelsen tilveiebringer også en prosess, der den oppnådde krystallinske formen isoleres ved filtrering eller sentrifugering, eventuelt kombinert med vasking og
35 tørking.

[0095] Utgangsmaterialet som anvendes for prosessene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være en hvilken som helst krystallinsk eller amorf form av forbindelsen av formel (I), inkludert et hydrat derav. Med krystalliseringsprosessene påvirker vanligvis ikke den krystallinske formen av utgangsmaterialet det endelige

resultatet. Med triturering kan det endelige produktet variere avhengig av utgangsmaterialet. Den ene fagmannen vil verdsette den praktiske manipuleringen av utgangsmaterialet for å oppnå en ønskelig form med triturering. Den foreliggende oppfinnelsen er ikke begrenset til utgangsformen som anvendes for triturering med mindre en slik form er vesentlig for oppnåelse av en annen form.

[0096] I en utførelsesform er løsningsmidlene som benyttes i fremstillingen av de krystallinske formene av den foreliggende oppfinnelsen farmasøytisk akseptable eller farmasøytisk ikke-akseptable løsningsmidler, idet førstnevnte er foretrukket.

Farmasøytisk ikke-akseptable løsningsmidler må fjernes før anvendelse av polymorfen i en farmasøytisk formulering.

[0097] I blandningene av vann og vannblandbare løsningsmidler kan mengden av vann variere fra omtrent 5 volum-% til omtrent 95 volum-%, fortrinnsvis fra omtrent 25 volum-% til omtrent 75 volum-%, mer foretrukket fra omtrent 40 volum-% til omtrent 60 volum-%.

[0098] Prosessene for fremstilling av krystallformene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer typisk å oppnå et krystallinsk fast materiale fra en løsning eller dispersjon av forbindelsen av formel (I) i et løsningsmiddelmedium, eller fra å oppslemme forbindelsen av formel (I), som innledningsvis kan være i amorf eller krystallinsk form.

[0099] Forholdene som gjelder krystallisering kan modifiseres for å forbedre krystalliseringsprosessen, eller for å indusere utfelling, og uten å påvirke formen av den oppnådde polymorfen. Disse tilstandene inkluderer å bringe løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen av forbindelsen av formel (I) og løsningsmidlet/løsningsmidlene til en ønsket konsentrasjon, kjøle den ned etter en definert avkjølings-/temperaturkurve, tilsette krystallfrø, bringe løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen til en ønsket temperatur, bevirke et hvilket som helst egnet trykk, fjerne og/eller separere ethvert uønsket materiale eller urenheter, tørke de dannede krystallene for å oppnå polymorfene i en fast tilstand, dersom en slik tilstand er ønsket.

[0100] En foretrukket måte å indusere utfellingen på er å redusere løseligheten av forbindelsen av formel (I). Løseligheten av forbindelsen kan reduseres, f.eks. ved avkjøling av løsningen. Løseligheten av forbindelsen av formelen (I) kan reduseres ved å tilsette et anti-løsningsmiddel.

[0101] Å bringe løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen av forbindelsen av formel (I) og løsningsmidlene til en ønsket konsentrasjon innebærer ikke nødvendigvis en økning i konsentrasjonen av forbindelsen av formel (I). I visse tilfeller kan en reduksjon eller ingen endring i konsentrasjonen av forbindelsen av formel (I) være å foretrekke. Metodene som anvendes til å oppnå en ønsket konsentrasjon inkluderer for eksempel fordampning ved atmosfærisk destillasjon, vakuumdestillasjon, fraksjonert destillasjon, azeotrop destillasjon, filmfordampning, oppvarming, avkjøling, andre metoder godt kjent innen teknikken, og kombinasjoner derav. En valgfri prosess for å

oppnå en ønsket konsentrasjon kunne også involvere metningen av løsningen av forbindelsen av formel (I) og løsningsmiddel, for eksempel, ved tilsetning av et tilstrekkelig volum av et ikke-løsningsmiddel til løsningen for å nå metningspunktet. Andre egnede metoder for å mette løsningen inkluderer, i form av eksempel, innføring av ytterligere forbindelse av formel (I) til løsningen og/eller fordampning av en del av løsningsmidlet fra løsningen. Som referert til i dette dokumentet omfatter en mettet løsning løsninger ved sine metningspunkter eller overskridelse av deres metningspunkter, dvs. overmettet. En nesten mettet løsning refererer til løsninger som er nær metning, men som ikke har nådd sine metningspunkt enda.

[0102] En måte å forbedre krystallisasjonsprosessen ifølge den foreliggende oppfinnelsen, spesielt for å akselerere krystallisering, er ved såing med et krystall av produktet eller skrape den innvendige overflaten av krystalliseringsbeholderen med en glasstav. Andre ganger kan krystallisering oppstå spontant uten stimulering. Den foreliggende oppfinnelsen omfatter begge utførelsesformene der krystallisasjon av en spesiell form av forbindelsen av formel (I) oppstår spontant eller induseres eller akselereres, med mindre en slik stimulering eller akselerasjon er kritisk for å oppnå en bestemt form.

[0103] Begrepet "såing" refererer til tilsetningen av et krystallinsk materiale for å lette krystallisering. Begrepet "krystallfrø" betyr pulver av en tidligere oppnådd krystallinsk form av forbindelsen av formel (I). Spesielle krystallfrø eller såingsmaterialet ifølge foreliggende oppfinnelse, som er nyttige for fremstilling av form II, er som følger:

- krystallfrø av en blanding av form (II) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I);
- krystallfrø av form I; og
- krystallfrø av form II.

[0104] Ved å bringe løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen til en ønsket temperatur, vil man forstå handlingene av oppvarming, avkjøling eller forlatelse ved omgivelsestemperatur. Oppvarming av løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen kan være nødvendig for å løse opp forbindelsen av formel (I).

[0105] Fjerning og/eller separering av ethvert uønsket materiale eller urenheter kan utføres ved rense-, filtrerings-, vaske-, utfellings- eller tilsvarende metoder. Separering kan f.eks. utføres ved hjelp av kjente faststoff-væske-separasjonsmetoder. Filtreringene kan utføres, blant andre metoder, ved å føre løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen gjennom papir, sintret glassfilter eller annet membranmateriale, ved sentrifugering, eller ved hjelp av Buchner-stil-filter, Rosenmund-filter eller plater, eller i rammepresse. Fortrinnsvis kan filtrering i prosessstrømmen eller sikkerhetsfiltrering med fordel settes inn i prosessene som offentliggjøres ovenfor, for å øke renheten av

den resulterende polymorfe formen. I tillegg kan filtreringsmidler, slik som silikagel, Celite®, Arbocel®, diatomitt fra Dicalite eller lignende også benyttes for å separere urenheter fra krystallene av interesse.

[0106] Oppnådde krystaller kan også tørkes, og en slik tørkeprosess kan eventuelt anvendes i de forskjellige krystalliseringspassasjene, hvis mer enn én krystalliseringspassasje anvendes. Tørkeprosedyrer inkluderer alle metoder kjent for fagfolk innen teknikken, slik som oppvarming, anvendelse av vakuum, sirkulerende luft eller gass, tilsetning av et tørkemiddel, frysetørking, spraytørking, fordamping, eller lignende, eller enhver kombinasjon derav.

[0107] Prosesser for krystallisering av polymorfer av forbindelsen av formel (I) kan omfatte flere kombinasjoner av metoder og variasjoner derav. Krystallisering av polymorfer av forbindelsen med formel (I) kan utføres ved å oppløse, dispergere eller oppslemme forbindelsen av formel (I) ved en egnet temperatur i løsningsmidlet, hvorved deler av løsningsmidlet fordamper økning av konsentrasjonen av forbindelsen av formel (I) i løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen, avkjøling av blandingen, og eventuelt vasking og/eller filtrering og tørking av de resulterende krystallene av forbindelsen av formel (I). Eventuelt kan polymorfer av forbindelsen av formel (I) fremstilles ved å oppløse, dispergere eller oppslemme forbindelsen av formel (I) i et løsningsmiddelmedium, avkjøle den dermed oppnådde løsningen, dispersjonen eller oppslemmingen og deretter filtrere og tørke den oppnådde polymorfen. Et annet eksempel på fremstilling av krystallformer av forbindelser av formel (I) kunne være ved metning av forbindelsen av formel (I) i løsningsmiddelmediet og eventuelt filtrering, vasking og tørking av de oppnådde krystallene.

[0108] Krystalldannelse kan også involvere mer enn én krystalliseringsprosess. I visse tilfeller kan ett, to eller flere ekstra krystalliseringsstrinn utføres med fordel av forskjellige grunner, slik som for å øke kvaliteten på den resulterende krystallformen. F.eks. kunne polymorfene ifølge foreliggende oppfinnelse også fremstilles ved å tilsette et løsningsmiddel til et første utgangsbasismateriale for forbindelsen av formel (I), omrøre løsningen ved en fast temperatur inntil stoffene ville være fullstendig oppløst, konsentrere løsningen ved vakuumdestillasjon, og avkjøling. En første krystallisering ville finne sted, og de dannede krystallene ville vaskes med et løsningsmiddel, og etterfølges av oppløsning av forbindelsen av formel (I) med løsningsmidlet for å danne den ønskede polymorfen. Omkrystallisering av reaksjonsblandingen ville oppstå, etterfulgt av en avkjølingstrinn fra tilbakeløpskjøling. Den dannede polymorfen ville eventuelt filtreres og tillates å tørke.

[0109] Ved å løse opp, dispergere eller slemme opp forbindelsen av formel (I) i løsningsmidlet kan man oppnå forskjellige grader av dispersjon, slik som suspensjoner, oppslemminger eller blandinger; eller fortrinnsvis oppnå homogene én-fase-løsninger. Begrepet "suspensjon" refererer til et to-fasesystem som består av et findelt faststoff,

dvs. forbindelsen av formel (I) i amorf, krystallinsk form, eller blandinger derav, dispergert (suspendert) i et flytende eller dispergerende medium, vanligvis løsningsmidlet. Begrepet "oppslemming" refererer til en suspensjon dannet når en mengde av pulver blandes inn i en væske der faststoffet bare er litt oppløselig (eller

ikke oppløselig). "Oppslemming" refererer til fremstilling av en oppslemming.

[0110] Eventuelt kan løsningsmiddelmediumet inneholde additiver, f.eks. dispergeringsmidler, surfaktanter eller andre additiver eller blandinger derav, av den typen som vanligvis anvendes ved fremstilling av krystallinske suspensjoner.

Additivene kan fordelaktig anvendes for å modifisere formen av krystall ved å øke lempningen (eng.: the leniency) og redusere overflatearealet.

[0111] Løsningsmiddelmediumet inneholdende faststoffet kan eventuelt omrøres i en viss tidsperiode, eller omrøres kraftig ved hjelp av f.eks. en høyskjærkraftblander eller homogenisator eller en kombinasjon av disse, for å generere den ønskede partikkelstørrelsen for den organiske forbindelsen.

[0112] Styring for utfellingstemperatur og såing kan i tillegg anvendes for å forbedre reproduserbarheten av krystalliseringsprosessen, partikkelstørrelsesfordelingen og formen på produktet. Som sådan kan krystalliseringen utføres uten såing med krystaller av forbindelsen av formel (I), eller fortrinnsvis i nærvær av krystaller av forbindelsen av formel (I), som innføres i løsningen ved såing. Såing kan også utføres flere ganger ved forskjellige temperaturer. Mengden av frømaterialer avhenger av omfanget av forsøket, og kan lett bestemmes av en person med kunnskap innenfor fagområdet. Vanligvis er mengden av såingsmaterialer omtrent 0,1 til 1 vekt-% av mengden av krystallinsk materiale som forventes fra reaksjonen.

[0113] Tiden for krystallisering i hvert krystalliseringsstrinn vil avhenge av de anvendte forholdene, metodene som benyttes og/eller løsningsmidlene som anvendes.

[0114] Å bryte opp de større partiklene eller aggregatene av partikler etter krystallomdanning kan i tillegg utføres for å oppnå en ønsket og homogen partikkelstørrelse. Følgelig kan krystallene, pulveraggregatene og grovt pulver av de polymorfe formene av forbindelsen av formel (I) eventuelt males opp og sorteres etter størrelse etter å ha gjennomgått omdanning. Oppmaling eller sliping refererer til å bryte opp de store partiklene eller aggregatene av partikler fysisk ved hjelp av fremgangsmåter og apparater som er godt kjent i faget for partikkelstørrelsesreduksjon av pulvere.

Resulterende partikkelstørrelser kan variere fra millimeter til nanometer, hvilket gav f.eks. nanokrystaller, mikrokristaller. Et foretrukket apparat for oppmaling eller sliping er en strålemølle, eller mikronisør, på grunn av dens evne til å produsere partikler av liten størrelse i en smal størrelsesfordeling.

Farmasøytisk anvendelse av de krystallinske formene

[0115] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en krystallinsk form av

forbindelsen av formel (I), en blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), eller en blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I), for anvendelse som et medikament. I én utførelsesform velges den krystallinske formen, alene eller i én av de ovennevnte blandingene, for anvendelse som et medikament, fra form I, II, III, IV, V, og VI.

[0116] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre anvendelsen av en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I), en blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), eller en blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) i fremstillingen av et medikament for behandling av HCV-relaterte tilstander. I én utførelsesform velges den krystallinske formen, alene eller i én av de ovennevnte blandingene, i fremstillingen av et medikament fra form I, II, III, IV, V og VI.

[0117] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et pattedyr som lider av HCV-relaterte forhold, der fremgangsmåten omfatter administrering av en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I), en blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), eller en blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) til pattedyret med behov for dette. I en utførelsesform er forbindelsen for anvendelse i behandlingsfremgangsmåten der fremgangsmåten omfatter administrering av en krystallinsk form, alene eller i en hvilken som helst av de ovennevnte blandingene, valgt fra form I, II, III, IV, V og VI.

[0118] HCV-relaterte forhold inkluderer de patologiske forholdene forårsaket av HCV og andre sykdomsfremkallende flavivirus, som gulfeber, denguefeber (type 1-4), St. Louis-encefalitt, japansk encefalitt, Murray Valley-encefalitt, West Nile-virus og Kunjin-virus. Sykdommene forbundet med HCV inkluderer progressiv leverfibrose, betennelse og nekrose som fører til cirrhose, leversykdom i sluttstadiet og leverkreft (HCC); og for de andre patogene flavivirusene inkluderer sykdommene gulfeber, denguefeber, hemoragisk feber og encefalitt. HCV og de andre patogene flavivirusene inkluderer både vill-type og mutante stammer av HCV.

[0119] Begrepet "behandling" refererer til enhver behandling av en patologisk tilstand i et pattedyr, spesielt et menneske, og inkluderer én eller flere av de følgende handlingene:

- (i) å hindre den patologiske tilstanden fra å oppstå i et individ som kan predisponeres for tilstanden, men ennå ikke har blitt diagnostisert med tilstanden og følgelig utgjør behandlingen profylaktisk behandling for sykdomstilstanden;
- (ii) å hemme den patologiske tilstanden, f.eks. stoppe utviklingen av den;
- (iii) å lindre den patologiske tilstanden, dvs. å forårsake regresjon av den patologiske tilstanden; eller

(iv) å lindre symptomene mediert av den patologiske tilstanden.

[0120] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning som omfatter en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I), en blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), eller en blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I), og en farmasøytisk akseptabel eksipient. I én utførelsesform omfatter den farmasøytiske sammensetningen en krystallinsk form, alene eller i en hvilken som helst av de ovennevnte blandinger, valgt fra form I, II, III, IV, V og VI.

[0121] Farmasøytiske sammensetninger kan fremstilles som medikamenter som skal administreres oralt, parenteralt (inkludert subkutant, intramuskulært og intravenøst), rektalt, transdermalt, bukalt eller nasalt. Egnede former for oral administrering inkluderer pulvere, granulater, aggregater, tabletter, komprimerte eller belagte tabletter, drageer, porsjonsposer, harde kapsler eller gelatinkapsler, siruper og suspensjoner. Egnede former for parenteral administrering inkluderer en vandig eller ikke-vandig løsning eller emulsjon, mens for rektal administrering inkluderer egnede former for administrering stikkpiller med hydrofil eller hydrofob vehikkel. For topisk administrering tilveiebringer oppfinnelsen egnede transdermale leveringssystemer som er kjent innenfor fagområdet, og for nasal levering er det tilveiebrakt egnede aerosolleveringssystemer kjent innen faget. Selv om den mest egnede administrasjonen i ethvert gitt tilfelle vil avhenge av naturen og alvorlighetsgraden av tilstanden som behandles er den mest foretrukne veien for den foreliggende oppfinnelsen oralt.

[0122] Doseringene kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseringsform og fremstilles av hvilke som helst av fremgangsmåtene som er godt kjent i teknikken. Alternativt kan doseringsformene presenteres som en, to, tre eller fire eller flere underdoser administrert ved egnede intervaller i løpet av dagen. Den anvendte enhetsdosen er fortrinnsvis fra omtrent 1 mg til omtrent 1000 mg av forbindelsen av formel (I) baseekvivalenter, eller fra omtrent 5 til omtrent 800 mg, eller fra omtrent 5 til omtrent 400 mg, eller fra omtrent 50 til omtrent 600 mg, eller fra omtrent 100 til omtrent 400 mg.

[0123] Farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de ovenfor offentliggjorte polymorfe formene av forbindelsen av formel (I). Den farmasøytiske sammensetningen kan omfatte bare en enkelt form av forbindelsen av formel (I), eller en blanding av forskjellige former av forbindelsen av formel (I), med eller uten amorf form. I tillegg til de(n) aktive bestanddelen(e), omfatter den farmasøytiske sammensetningen én eller flere eksipienser eller adjuvanter.

[0124] Eksempler på egnede eksipienser er gummi arabikum, magnesium, magnesiumkarbonat, kaliumfosfat, laktose, glukose eller stivelse, særlig maisstivelse. Egnede oljeformige eksipienser eller løsningsmidler er vegetabiliske eller animalske oljer, slik som solsikkeolje eller torskellevertran. Egnede løsningsmidler for vandige

eller alkoholholdige løsninger er vann, etanol, sukkerløsninger eller blandinger derav. Polyetylenglykoler og polypropylenglykoler er også nyttige som ytterligere hjelpestoffer for andre administreringsformer.

[0125] For subkutan eller intravenøs administrering bringes polymorfene av forbindelsen av formel (I), om ønsket stoffene som er vanlige for dette, slik som oppløsningsmidler, emulgeringsmidler eller ytterligere hjelpestoffer, i suspensjon i en flytende bærer, slik som, for eksempel, vann, fysiologisk saltvannsoppløsning eller alkoholer, for eksempel etanol, propanol, glyserol, i tillegg også sukkeroppløsninger, slik som glukose eller mannitollosninger, eller alternativt blandinger av de forskjellige løsningsmidlene.

[0126] Egnede farmasøytiske sammensetninger for administrering i form av aerosoler eller sprayer er for eksempel suspensjoner av polymorfene av forbindelsen av formel (I) i en farmasøytisk akseptabel flytende bærer, slik som etanol eller vann, eller en blanding derav. Om nødvendig kan formuleringen også i tillegg inneholde andre farmasøytiske hjelpestoffer som surfaktanter, emulgatorer og stabilisatorer samt en drivgass. Et slikt preparat inneholder vanligvis den aktive forbindelsen i en konsentrasjon fra omtrent 0,1 til 50 vekt-%, spesielt fra omtrent 0,3 til 3 vekt-%.

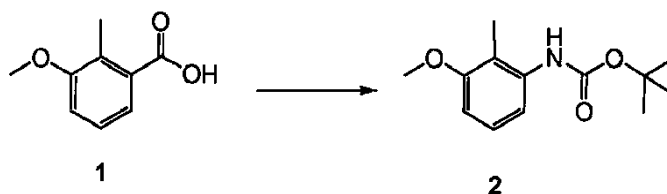
[0127] I tillegg til bestanddelene spesielt nevnt ovenfor, kan de farmasøytiske sammensetningene i foreliggende oppfinnelse inkludere andre midler som er konvensjonelle i teknikken med hensyn til formuleringstypen, for eksempel kan de som er egnet for oral administrering inkludere smaksmidler eller smaksmaskerende midler.

[0128] Som anvendt i dette dokumentet har begrepet "omtrent/rundt" sin konvensjonelle betydning. I særlige utførelsesformer, i forbindelse med en tallverdi, kan det tolkes som å bety tallverdien $\pm 10\%$, eller $\pm 5\%$, eller $\pm 2\%$, eller $\pm 1\%$, eller $\pm 0,5\%$, eller $\pm 0,1\%$. I andre utførelsesformer mener man den nøyaktige verdien, dvs. ved å utelate ordet "omtrent".

Eksempler

[0129] De følgende eksemplene er ment å illustrere den foreliggende oppfinnelsen og ikke å begrense den til dette.

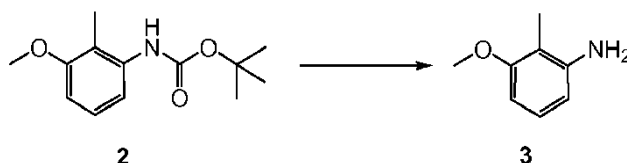
Referanseeksempel 1: fremstilling av 17-[2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-metoksy-8-metyl-kinolin-4-yl]oxy]-13-metyl-2,14-diokso-3,13-diazatrisyklo[113.3.0.0^{4,6}]oktadec-7-en-4-karboksylsyre (16)

Syntese av 4-hydroksy-2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-metoksy-8-metylkinolin (6)**Trinn 1: syntese av N-(tert-butyloksykarbonyl)-3-metoksy-2-metylanilin (2)**
[0130]

5

[0131] Trietylamin (42,4 ml, 302 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av 3-metoksy-2-metylbensosyre (45,6 g, 274 mmol) i tørr toluen (800 ml). Det ble oppnådd en klar løsning. Deretter ble dppa (65,4 ml, 302 mmol) i toluen (100 ml) langsomt tilsatt. Etter 1 t ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen suksessivt oppvarmet ved 50 °C i 0,5 timer, ved 70 °C i 0,5 timer og deretter ved 100 °C i 1 time. Til denne løsningen ble t-BuOH (30,5 g, 411 mmol) i toluen (40 ml) tilsatt ved 100 °C, og den resulterende blandingen ble tilbaketilbaksjort i 7 t. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur og deretter suksessivt vasket med vann, 0,5 N HCl, 0,5 N NaOH og saltløsning, tørket (Na₂SO₄), og fordampet for å gi 67 g av målproduktet: $m/z = 237$ (M)⁺.

15

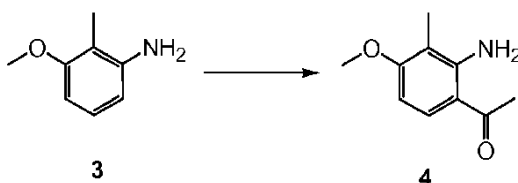
Trinn 2: syntese av 3-metoksy-2-metylanilin (3)
[0132]

20

[0133] TFA (40,7 ml, 548 mmol) ble tilsatt til en løsning av N-(tert-butyloksykarbonyl)-3-metoksy-2-metylanilin, i diklormetan (500 ml). Etter 2 t ved romtemperatur ble TFA (40,7 ml, 548 mmol) tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Deretter ble de flyktige stoffene fordampet. Resten ble trituret med toluen (100 ml) og diisopropyleter (250 ml), frafiltrert og vasket med diisopropyleter (100 ml) for å gi 56,3 g av tittelproduktet som et TFA-salt: $m/z = 138$ (M+H)⁺. TFA-saltet ble transformert til det frie anilinet ved behandling med NaHCO₃.

25

Trinn 3: syntese av (2-amino-4-metoksy-3-metylphenyl)(metyl)keton (4)
[0134]

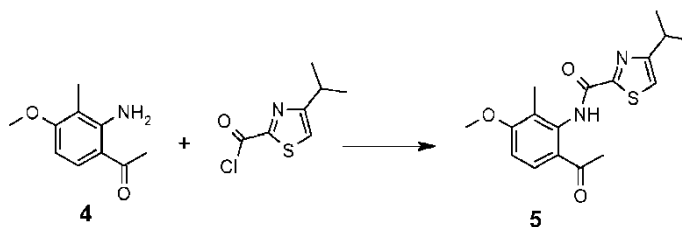


5

[0135] En løsning av BCl_3 (1,0 M, 200 ml, 200 mmol) i CH_2Cl_2 ble langsomt tilsatt under nitrogen til en løsning av 3-metoksy-2-metylanilin (26,0 g, 190 mmol) i xylene (400 ml). Temperaturen ble overvåket under tilsetningen og ble holdt under 10 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 5 °C i 0,5 time. Deretter ble tørr acetonitril (13 ml, 246 mmol) tilsatt ved 5 °C. Etter 0,5 time ved 5 °C ble løsningen overført til en dråpetrakt og langsomt tilsatt ved 5 °C til en suspensjon av AlCl_3 (26,7 g, 200 mmol) i CH_2Cl_2 (150 ml). Etter 45 min ved 5 °C ble reaksjonsblandingen oppvarmet ved 70 °C under en nitrogenstrøm. Etter fordampning av CH_2Cl_2 nådde temperaturen i reaksjonsblandingen 65 °C. Etter 12 timer ved 65 °C ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C, helt på is (300 g) og langsomt oppvarmet til tilbakeløp i 7 t. Etter 2 dager ved romtemperatur ble det tilsatt 6 N NaOH (50 ml). pH-en i den resulterende løsningen var 2-3. Xylenlaget ble dekantert. Det organiske laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . Xylen- og CH_2Cl_2 -lagene ble kombinert, vasket suksessivt med vann, 1 N NaOH og saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Resten ble tritureert i diisopropyleter ved 0 °C, frafiltrert og vasket med diisopropyleter for å gi 13,6 g (40 %) av tittelproduktet som et gulaktig faststoff: $m/z = 180 (\text{M}+\text{H})^+$.

Trinn 4: syntese av 2'-[[[(4-isopropylthiazol-2-yl)(okso)metyl]amino]-4'-metoksy-3'-metylacetofenon (5)

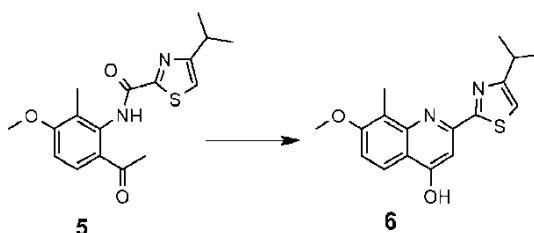
[0136]



[0137] En løsning av forbindelse 4 (18,6 g, 104 mmol) i dioksan (50 ml) ble tilsatt under nitrogen til en suspensjon av 4-isopropylthiazol-2-karbonylklorid i dioksan (250 ml). Etter 2 t ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet. Deretter ble resten fordelt mellom en vandig løsning av NaHCO_3 og AcOEt , organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Resten ble tritureert i

diisopropyleter, frafiltrert og vasket med diisopropyleter for å gi 30,8 g (90 %) av tittelproduktet 5.

Trinn 5: syntese av 4-hydroksy-2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-metoksy-8-metylkinolin (6)
[0138]



[0139] Kalium-*tert*-butoksid (21,8 g, 195 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av forbindelse 5 (30,8 g, 92,7 mmol) i *tert*-butanol. De resulterende reaksjonsblandingene ble oppvarmet ved 100 °C natten over. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt ved romtemperatur og fortynnet med eter (100 ml). Bunnfallet ble frafiltrert og vasket med Et₂O for å gi et pulver (fraksjon A). Moderluten ble konsentrert under vakuum, tritureret i eter, filtrert fra, og vasket med eter for å gi et pulver (fraksjon 2). Fraksjonene 1 og 2 ble blandet og helt i vann (250 ml). pH-en i den resulterende løsningen ble justert til 6-7 (kontroll med pH-papir) med 1N HCl. Bunnfallet ble filtrert av, vasket med vann og tørket. Deretter ble faststoffet tritureret i diisopropyleter, filtrert av og tørket for å gi 26 g (88 %) av forbindelse 6 som et brunaktig faststoff: $m/z = 315 (M+H)^+$.

Syntese av (heks-5-enyl)(metyl)amin (8)
[0140]



(a) Natriumhydrid (1,05 ekv.) ble tilsatt sakte ved 0 °C til en løsning av N-metyltrifluoracetamid (25 g) i DMF (140 ml). Blandingen ble omrørt i 1 t ved romtemperatur under nitrogen. Deretter ble en løsning av bromheksen (32,1 g) i DMF (25 ml) tilsatt dråpevis, og blandingen ble oppvarmet til 70 °C i 12 timer.

Reaksjonsblandingen ble helt på vann (200 ml) og ekstrahert med eter (4 x 50 ml), tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet for å gi 35 g av målproduktet 7 som en gulaktig olje som ble anvendt uten ytterligere rensing i neste trinn.

(b) En løsning av KOH (187,7 g) i vann (130 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av 7 (35 g) i metanol (200 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt på vann (100 ml) og ekstrahert med eter

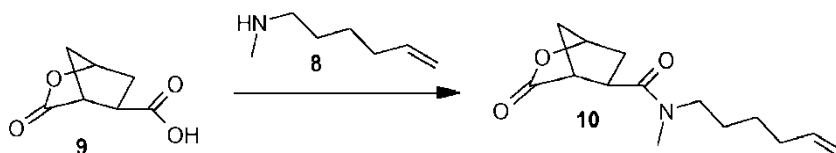
(4 x 50 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og eteren ble destillert under atmosfærisk trykk.

Den resulterende oljen ble rensert ved destillasjon under vakuum (13 mm Hg-trykk, 50 °C) for å gi 7,4 g (34 %) av tittelproduktet **8** som en fargeløs olje:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5,8 (m, 1H), 5 (ddd, $J = 17,2$ Hz, 3,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,5 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (br s, 1H).

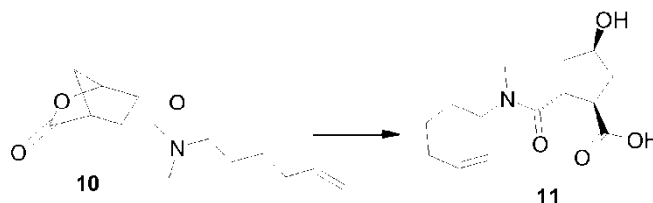
Fremstilling av 17-[2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-metoksy-8-metylkinolin-4-yloksy]-13-metyl-2,14-diokso-3,13-diazatrisyklo[13.3.0.0^{4,6}]oktadec-7-en-4-karboksytsyre (16)

Trinn A
[0141]



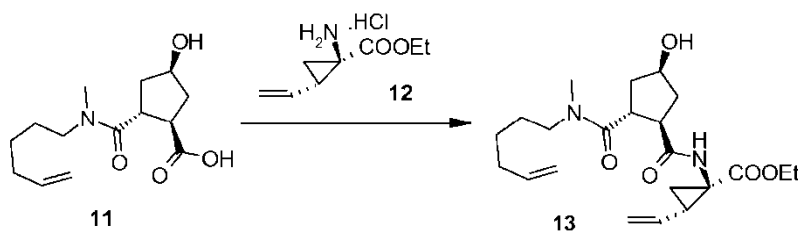
[0142] 3-okso-2-oksa-bisyklo[2.2.1]heptan-5-karboksytsyre **9** (500 mg, 3,2 mmol) i 4 ml DMF ble tilsatt ved 0 °C til HATU (1,34 g, 3,52 mmol) og *N*-metylheks-5-enylamin (435 mg, 3,84 mmol) i DMF (3 ml), etterfulgt av DIPEA. Etter omrøring i 40 min ved 0 °C ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 5 t. Deretter ble løsningsmidlet fordampet, resten oppløst i EtOAc (70 ml) og vasket med mettet NaHCO_3 (10 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 25 ml). De organiske fasene ble kombinert, vasket med mettet NaCl (20 ml), tørket (Na_2SO_4) og fordampet. Rensing ved flashkromatografi (EtOAc/petroleter, 2:1) ga 550 mg (68 %) av målproduktet **10** som en fargeløs olje: $m/z = 252$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Trinn B
[0143]



[0144] En løsning av LiOH (105 mg i 4 ml vann) ble tilsatt ved 0 °C til laktonamidet **10**. Etter 1 t ble omdanningen fullført (HPLC). Blandingen ble surgjort til pH 2-3 med 1N HCl , ekstrahert med AcOEt , tørket (MgSO_4), fordampet, ko-fordampet med toluen flere ganger, og tørket under høyvakuum over natten for å gi 520 mg (88 %) av målproduktet **11**: $m/z = 270$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Trinn C
[0145]

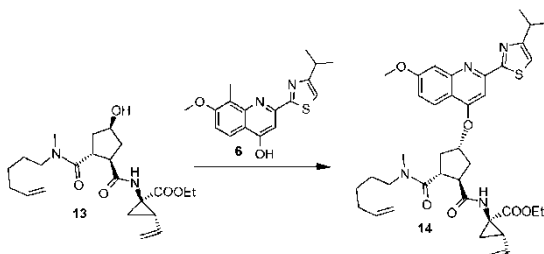


5

[0146] 1-(amino)-2-(vinyl)syklopropankarboksylsyreetylerhydrokloridet **12** (4,92 g, 31,7 mmol) og HATU (12,6 g, 33,2 mmol) ble tilsatt til **11** (8,14 g, 30,2 mmol). Blandingen ble avkjølt i et isbad under argon, og deretter ble DMF (100 ml) og DIPEA (12,5 ml, 11,5 mmol) tilsatt suksessivt. Etter 30 min ved 0 °C ble løsningen omrørt ved romtemperatur i ytterligere 3 t. Deretter ble reaksjonsblandingen fordelt mellom EtOAc og vann, vasket suksessivt med 0,5 N HCl (20 ml) og mettet NaCl (2 x 20 ml), og tørket (Na₂SO₄). Rensing ved flashkromatografi (AcOEt:CH₂Cl₂:petroleumeter, 1:1:1) ga 7,41 g (60 %) av målproduktet **13** som en fargeløs olje: $m/z = 407$ (M+H)⁺.

15

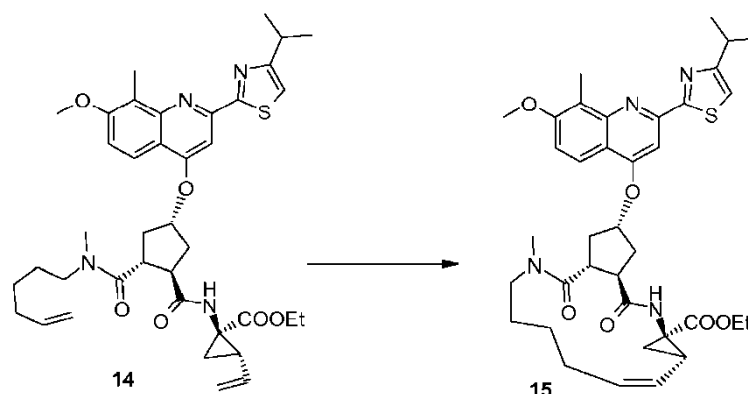
Trinn D
[0147]



[0148] DIAD (1,02 ml, 5,17 mmol) ble tilsatt ved -15 °C under nitrogenatmosfære til en løsning av **13** (1,5 g, 3,69 mmol), kinolin **6** (1,39 g, 4,43 mmol) og trifenylfosfin (1,26 g, 4,80 mmol) i tørr THF (40 ml). Etter 4,5 t ved -15 °C ble reaksjonsblandingen fordelt mellom iskaldt vann og AcOEt, tørket (Na₂SO₄) og fordampet. Det urene materialet ble renset ved flashkolonnekromatografi (gradient av petroleum AcOEt:CH₂Cl₂, 1:9 til 2:8) for å gi 1,45 g (56 %) av målproduktet **14**: $m/z = 703$ (M+H)⁺.

25

Trinn E
[0149]

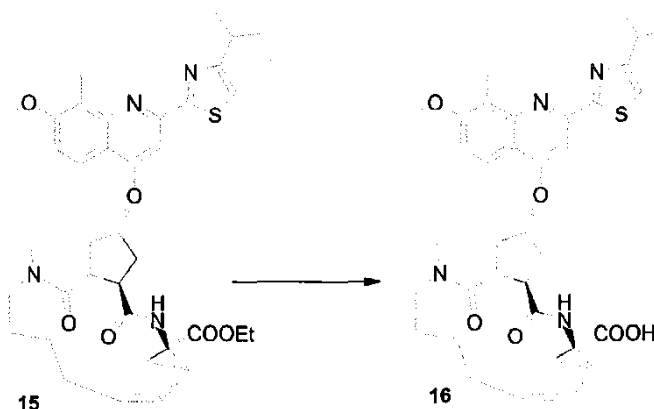


5

[0150] En løsning av **14** (1,07 g, 1,524 mmol) og Hoveyda-Grubbs første generasjons katalysator (33 mg, 0,03 ekv.) i tørket og avgasset 1,2-diklorethan (900 ml) ble oppvarmet ved 75 °C under nitrogen 12 t. Deretter ble løsningsmidlet fordampet og resten renset ved silikagelkromatografi (25 % EtOAc i CH₂Cl₂). 620 mg (60 %) ren makrosyklus **15** ble oppnådd. $m/z = 674$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 1,18-1,39 (m, 12H), 1,59 (m, 1H), 1,70-2,08 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,19 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 4,65 (td, $J = 4$ Hz, 14 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,65 (td, $J = 4$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

15

Trinn F
[0151]



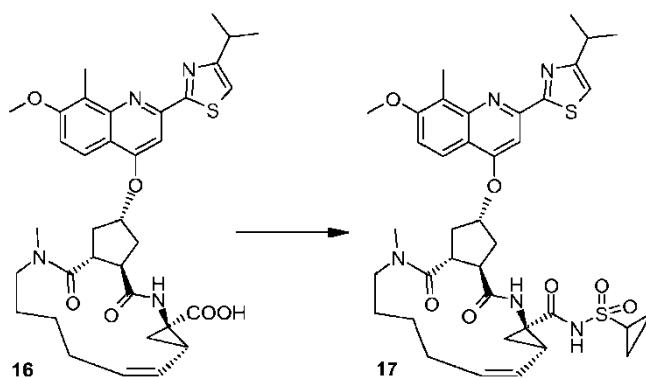
20

[0152] En løsning av litiumhydroksid (1,65 g, 38,53 mmol) i vann (15 ml) ble tilsatt til en omrørt løsning av ester **15** (620 mg, 0,920 mmol) i THF (30 ml) og MeOH (20 ml). Etter 16 t ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen stoppet med mettet NH₄Cl, konsentrert under redusert trykk, surgjort til pH 3 med 1N HCl og ekstrahert

25

med CH_2Cl_2 , tørket (MgSO_4) og fordampet for å gi 560 mg (88 %) av karboksylsyre **16**. $m/z = 647$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3): 1,11-1,40 (m, 8H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,56 (dt, $J = 4$ Hz, 12 Hz, 1H), 5,23 (m, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Referanseeksempel 2: Fremstilling av N-[17-[2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-metoksy-8-metylkinolin-4-yloksy]-13-metyl-2,14-diokso-3,13-diazatrisyklo[13.3.0.0^{4,6}]oktadec-7-en-4-karbonyl](syklopropyl)sulfonamid (17)
[0153]



[0154] En løsning av forbindelse **16** (560 mg, 0,867 mmol) fremstilt i henhold til eksempel 4, og karbonyldiimidazol (308 mg, 1,90 mmol) i tørr THF (10 ml) ble omrørt ved tilbakeløp under nitrogen i 2 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og syklopropylsulfonamid (400 mg, 3,301 mmol) og DBU (286 mg, 1,881 mmol) ble tilsatt. Denne løsningen ble oppvarmet ved 50 °C i 15 t. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt ned til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble fordelt mellom CH₂Cl₂ og 1 N HCl, det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og fordampet. Rensing ved flashkromatografi (gradient av EtOAc (0 til 25 %) i CH₂Cl₂) ga 314 mg av et off-white faststoff som ble ytterligere vasket med vann, deretter isopropyleter og tørket i vakuumovnen for å gi 282 mg (40 %) av det rene tittelproduktet **17**, som er forbindelsen av formel (I), som et hvitt pulver: $m/z = 750$ (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 0,99-1,52 (m, 14H), 1,64-2,05 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5,04 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 10,82 (bred s, 1H).

Eksempel 3: Fremstilling av polymorf I

[0155] 2 g av en blanding av polymorf I og II ble tilbakeløpskokt i en liten mengde av

1-butanol. Til den kokende oppslemmingen ble små porsjoner av 1-butanol tilsatt inntil det ble oppnådd en klar løsning. På dette punktet var mengden av tilsatt 1-butanol 17,85 l/mol. Løsningen ble omrørt ytterligere og avkjølt spontant til romtemperatur over helgen. Det faste materialet ble gjenvunnet ved filtrering og vasket med 2 ganger 5 ml 1-butanol. XPRD-analysen viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf I.

Eksempel 4: Fremstilling av forbindelsen av formel (I) i amorf form

[0156] 1 g av en blanding av polymorf I og II ble løst opp i diklormetan (120 ml). Den resulterende klare løsningen ble filtrert over et P4-filter (med en porestørrelse på mellom 10-16 μm), og fordampet til tørrhet (Rotavapor, 40 °C; 750 til 50 mbar), og dette ga amorf forbindelse (I), bekreftet ved XPRD-analyse (se figur 21).

Eksempel 5: Fremstilling av polymorf II

3.1 Ved såing med polymorf II

[0157] Til 1 g amorft materiale av forbindelsen (I) (som oppnådd fra eksempel 2), ble 25 ml 2-PrOH tilsatt og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 15 minutter. Etter dette ble en liten mengde av råmaterialet av polymorf II tilsatt, og oppslemmingen ble omrørt videre ved romtemperatur. I løpet av 15 minutter begynte et hvitt materiale å danne seg i suspensjonen som ble omrørt videre over helgen. Det hvite bunnfallet ble filtrert fra, vasket med 10 ml 2-PrOH og tørket over natten ved 60 °C/vakuum.

[0158] Massegjenvinningen var 92 vekt-% og XPRD-analysen viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf II med potensielt små spor av polymorf I i henhold til IR-analysen.

3.2 Ved såing med polymorf I

[0159] 0,2 g av en blanding av polymorf I og II ble løst opp i diklormetan (10 ml). Den resulterende klare løsningen ble fordampet til tørrhet (Rotavapor), og resten ble skrapet fra veggen av kolben. Til dette amorfe materialet ble 5 ml 2-PrOH (25 ml/g) tilsatt og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 15 minutter. Etter dette ble såingsmaterialet av polymorf I (som oppnådd fra en hvilken som helst av eksemplene 3, 10, eller 11) tilsatt og oppslemmingen ble omrørt videre ved romtemperatur. Et hvitt bunnfall begynte å danne seg i suspensjonen som ble omrørt videre over natten. Bunnfallet ble filtrert av, vasket med en liten mengde 2-PrOH og tørket over natten ved 60 °C/vakuum.

[0160] Et hvitt faststoff ble gjenvunnet og XPRD-analyse viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf II med tydelige spor av polymorf I.

3.3 Ved anvendelse av en multigramskala (20 g skala) prosedyre

Første avling:

[0161] Omtrent 20 g av en blanding av polymorf I og II ble løst opp i diklormetan (100 ml) og filtrert over et P4-filter (med en porestørrelse på mellom 10 til 16 μm).

Den resulterende klare løsningen ble fordampet til tørrhet (rotavapor; 40 °C; 750 til 50 mbar). Til denne resten ble 250 ml 2-PrOH (12,5 ml/g) tilsatt og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 15 minutter. Etter dette ble såingsmaterialet av polymorf II (som oppnådd fra eksempel 12) tilsatt og suspensjonen ble omrørt videre ved romtemperatur. Et hvitt bunnfall begynte å danne seg i suspensjonen som ble omrørt videre over natten. Bunnfallet ble filtrert av, vasket med 10 ml 2-PrOH og tørket over natten ved 60 °C/vakuum. 7,8 g av et hvitt faststoff ble gjenvunnet og XPRD-analyse viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf II.

Andre avling:

[0162] Moderluten, sammen med materialet som var igjen på veggen av reaktoren ble samlet og løsningsmidlet ble fordampet. Halvveis i fordampningen ble en prøve av suspensjonen tatt, filtrert, tørket og analysert og viste seg å være hovedsakelig amorft materiale med polymorf I og II til stede sammen med ett/flere uidentifisert(e) krystallinsk(e) materiale(r). Resten av suspensjonen ble fordampet til tørrhet (masse = 11 g). Dette ble oppløst i diklormetan og filtrert over et P4-filter. Den resulterende klare løsningen ble fordampet til tørrhet (Rotavap; 40 °C; 750 til 50 mbar). Til dette amorfe materialet ble 275 ml 2-PrOH (25 ml/g) tilsatt og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i omtrent 15 minutter. Etter dette ble såingsmaterialet av polymorf II (som oppnådd fra eksempel 10) tilsatt og oppslemmingen ble omrørt videre ved romtemperatur. Etter 15 minutter begynte et hvitt bunnfall å danne seg i suspensjonen som ble omrørt videre over natten. Bunnfallet ble filtrert av, vasket med to ganger 10 ml 2-PrOH og tørket over natten ved 60 °C/vakuum. Moderluten, sammen med materialene som var igjen på veggen av reaktoren ble samlet og løsningsmidlet ble fordampet til tørrhet (masse = 6,51 g).

[0163] 4,6 g av et hvitt faststoff ble gjenvunnet og XPRD-analyse viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf II.

Eksempel 6: Fremstilling av polymorf III

[0164] To mettede løsninger av polymorf II i acetonitril og i vann ved 50 °C ble fremstilt. Disse løsningene ble filtrert etter 1,5 timer ved 50 °C. 225 μl av hvert filtrat ble dispensert i samme brønn, og blandingen ble tillatt å krystallisere ved romtemperatur, og løsningsmidlet ble fordampet ved romtemperatur inntil tørrhet. Form III ble oppnådd.

Eksempel 7: Fremstilling av polymorf IV

[0165] 40 mg av polymorf I og 4 ml 1-metoksy-2-propanol ble oppvarmet til tilbakeløp under omrøring. 10 ml vann ble tilsatt til løsningen, og løsningen ble tillatt å krystallisere ved romtemperatur over natten under omrøring. Bunnfallet ble filtrert ved anvendelse av et Millipore-filter og produktet ble tørket ved romtemperatur i 1 time. Form IV ble oppnådd.

Eksempel 8: Fremstilling av polymorf V

[0166] To mettede løsninger av polymorf II i 2-butanon, og i vann ble fremstilt ved 50 °C. Disse løsningene ble filtrert etter 1,5 timer ved 50 °C. 225 µl av hvert filtrat ble dispensert i samme brønn, og blandingen ble tillatt å krystallisere ved romtemperatur, og løsningsmidlet ble fordampet ved romtemperatur inntil tørrhet. Form V ble oppnådd.

Eksempel 9: Fremstilling av polymorf VI

[0167] En oppslemming ble fremstilt ved veiing av 15 mg av polymorf II og 1,5 mg polymorf I i et HPLC-hetteglass. 100 µl vann ble tilsatt, og det lukkede hetteglasset ble lagret i 4 dager ved 30 °C og 7 dager ved 40 °C. Produktet ble tørket på et papirfilter ved romtemperatur. Form VI ble oppnådd.

Eksempel 10: Transformasjon av en blanding av polymorfene II og I til polymorf I ved hjelp av en oppslemmingsprosedyre

[0168] 1 g av en blanding av polymorf I og II ble tilbakeløpskokt i parallelle forsøk i en fast mengde av løsningsmiddel (11 l/mol av hver MeOH, EtOH, EtOH:H₂O, 2-PrOH og 1-butanol). Oppslemmingene ble tilbakeløpskokt i omtrent 2 t og ble tillatt å avkjøle seg spontant til romtemperatur og omrørt over helgen. For en separat parallell reaksjon i 2-propanol ble det utført en varm filtrering. Det faste materialet ble gjen-

vunnet ved filtrering og vasket med 2 ganger 5 ml av det tilsvarende løsningsmidlet. **[0169]** I tabell 4 er det for hvert forsøk vist det anvendte løsningsmidlet, utvinningutbyttet, renheten av de oppnådde polymorfene eller blanding derav, og typen av polymorfisme.

Tabell 4

Forsøk nr.	Løsningsmiddel	Gjenvinning (vekt-%)	Polymorf
8a	MeOH	89	I
8b	EtOH	94	I
8c	EtOH:H ₂ O (volumforhold 95:5)	91	I

Forsøk nr.	Løsningsmiddel	Gjenvinning (vekt-%)	Polymorf
8d	2-PrOH	91	I + II ⁽¹⁾
8e	2-PrOH ⁽²⁾	80	I + II ⁽¹⁾
8f	1-BuOH	90	I
⁽¹⁾ En klar anrikning i polymorf II ble observert			
⁽²⁾ Isolering av materialet gjennom varm filtrering			

Eksempel 11: Transformasjon av polymorfer II til polymorfer I ved hjelp av en oppslemmingsprosedyre overvåket ved prosessanalytisk teknologi (PAT)

[0170] En 250 ml Multimax-reaktor ble fylt med 3,7 g av polymorf II og 100 ml 2-propanol ble tilsatt (20,3 l/mol). Reaktoren ble satt inn i MultiMax og Raman-, NIR- og FTIR-probene ble satt inn i suspensjonen som ble omrørt ved romtemperatur. Reaktoren ble beskyttet mot dagslys og målingene startet. Etter omtrent 30 minutter ble reaksjonen oppvarmet til 80 °C med en hastighet på omtrent 2°/min. Etter omtrent 1 time ved 80 °C ble det observert en klar løsning, og derfor ble en ekstra mengde av 1,85 g polymorf II tilsatt til reaktoren og bringte den totale mengden av polymorf II til 5,55 g. På dette punktet ble 18 ml av løsningsmidlet/g av polymorf II anvendt (sammenlignet med 15 ml/g i de tidligere oppslemmingsforsøkene).

[0171] Oppslemmingen ble omrørt ved 80 °C over natten. Etter omtrent 20 timer ble 1,11 g av polymorf II, 20 % av den opprinnelige mengden tilsatt til den varme suspensjonen, som ble omrørt i omtrent ytterligere 2 t. Etter dette ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert.

[0172] Raman-spektrene ble samlet inn hvert 2. minutt med et RXN1/785-Raman-speltrometer fra Kaiser Optical Systems i kombinasjon med en nedsenkingsprobe. Prinsippkomponentanalyse (PCA) (ingen data-forbehandling, område 1200-1400 cm⁻¹) ble anvendt til å analysere variasjonen i tid. De første 2 prinsipielle komponentene viste likhet med spektrene av polymorf I og II. Se tabell 5 nedenfor.

Tabell 5

Polymorf I	PCA av den første prinsippkomponenten (i cm ⁻¹)	Polymorf II	PCA av den andre prinsippkomponenten (i cm ⁻¹)
1370	1370	1378	1378
1330	1330	1335	1335
1260	1260	1265	1265

[0173] Et tidsplott av absorberingsenheter viste transformasjonen av polymorf II til

polymorf I. I løpet av de første 4 timene fant oppløsningen av polymorf II sted. 1 time senere dannet polymorf I seg og transformasjonen var ferdig etter ytterligere 5 timer. Å tilsette en ytterligere mengde av polymorf II (etter 20 timer) førte til en rask transformasjon av polymorf II til I.

[0174] De nær-infrarøde-(NIR)-spektrene ble samlet inn hvert 2. minutt med et Bruker-Matrix-F-NIR-spektrometer (32 skanninger, oppløsning 4 cm^{-1} , 10000 til 5000 cm^{-1}) og en refleksjonsprobe (Solvias Reflector). Spektrene av en oppslemming av polymorf I og II ble kalibrert med henholdsvis verdien 1 og 2 (PLS, 6800-5600 cm^{-1} , vektornormalisering og rang = 1). Denne modellen ble anvendt til å overvåke trendendringer i polymorfismen over tid. I løpet av de første 4 timene fant oppløsningen av polymorf II sted. 1 time senere dannet polymorf I seg og transformasjonen var ferdig etter ytterligere 5 timer.

[0175] XPRD-analyse av det isolerte produktet viste at det oppnådde materialet var krystallinsk polymorf I. Det ble observert med RAMAN og NearIR at omdannelsen av Pol II til Pol I begynte etter omtrent 5 timer og tok omtrent 3 timer. Tilsetning av ekstra Pol II etter full omdanning til Pol I resulterte i en umiddelbar start av omdannelsen av Pol II til Pol I.

[0176] Dette forsøket ble gjentatt i en 2-propanol:diklormetan (97:3) (v:v) blanding, men dette ga identiske resultater vedrørende induksjonsperiode, omdanningstid og sluttproduktpolymorfisme.

Eksempel 12: Fremstilling av polymorf II gjennom krystallisering med eller uten såing

[0177]

a) 20 ml løsning av forbindelsen av formel (I) i diklormetan (10 l/mol) ble innført i en 100 ml kolbe. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur og 20 ml isopropanol ble tilsatt. Denne løsningen ble delvis fordampet (ved hjelp av en rotavap) under et moderat vakuum (750 mbar) ved romtemperatur inntil mesteparten av diklormetanet ble fjernet, noe som førte til en klar løsning.

b) Til 2 ml av løsningen oppnådd under a), ble en liten mengde av frømaterialer av polymorf I (som oppnådd fra en hvilken som helst av eksemplene 3, 10, eller 11) tilsatt ved romtemperatur. Det ble umiddelbart dannet en voluminøs hvit utfelling som ble filtrert av, vasket med 2 ml 2-propanol og tørket ved $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ under atmosfærisk trykk (fraksjon 9.1).

c) 2 ml av løsningen oppnådd under a), ble avkjølt til $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ og omrørt i 14 timer ved denne temperaturen. En mengde av klebrig materiale ble dannet som ble isolert ved dekantering, vasket og tørket i 72 timer ved $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ under atmosfærisk trykk. Det ble oppnådd et fast materiale (fraksjon 9.2.).

d) Løsningen av forbindelsen av formel (I) oppnådd under a) ble holdt i 3 dager ved romtemperatur. Det dannede bunnfallet ble filtrert av og isolert fast materiale besto av halvkuleformede partikler sammen med fint hvitt nållignende materiale. Begge fraksjonene ble samlet separat:

5

- Fraksjon 9.3: nållignende materiale
- Fraksjon 9.4: halvkuleformet faststoff

[0178] Begge prøvene ble tørket i 14 t ved 60 °C under atmosfærisk trykk.

10

[0179] XPRD-analysen (se figurene 27-30) viste at de oppnådde materialene var krystallinske.

Eksempel 13: Bestemmelse av løseligheten av form I og form II i forskjellige løsningsmidler

15

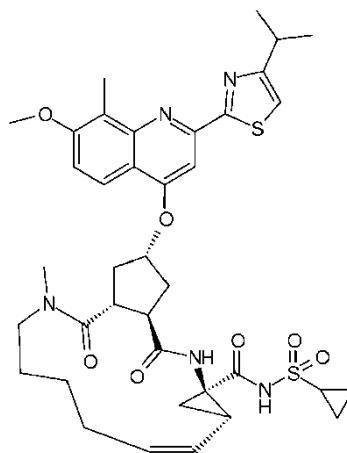
[0180] Et overskudd av produkt (form I eller form II, der det er hensiktsmessig) ble ristet med det aktuelle løsningsmidlet i løpet av 24 timer ved 20 °C. Etter filtrering ble konsentrasjonen av produktet i løsning bestemt ved UV-spektrometri. Løselighetsresultatene for form I og form II er vist i tabellen nedenfor.

20

Tabell 6

løsningsmiddel	Løselighet av form I i g/100 ml løsning	Løselighet av form II i g/100 ml løsning
vann (pH=5,0)	<0,001	n.d.
metanol	0,056	0,29
etanol	0,050	0,17
2-propanol	0,027	0,11
2-propanon	0,66	1,2
toluen	0,086	0,43
4-metyl-2-pentanon	0,28	0,81
2-butanon	0,87	2,5
1-metoksy-2-propanol	0,82	1,6
acetonitril	0,075	0,20
1-butanol	n.d.	0,31
diklormetan	8,5	n.d.

løsningsmiddel	Løselighet av form I i g/100 ml løsning	Løselighet av form II i g/100 ml løsning
etylacetat	0,21	n.d.
<i>N,N</i> -dimetylacetamid*	>20	n.d.
<i>N,N</i> -dimetylacetamid	16	n.d.
tetrahydrofuran	7,0	n.d.
eddiksyre	1,7	n.d.
eddiksyre:vann (10:90) (v:v) (pH=2,2)	<0,001	n.d.
metanol:diklormetan (50:50) (v:v)	8,3	n.d.
2-propanol:diklormetan (97:3) (v:v)	0,045	0,19
etanol:vann (95:5) (v:v)	0,078	0,27
(*) 125 mg av form I ble oppløst i 0,5 ml <i>N,N</i> -dimetylacetamid n.d. = ikke bestemt		

P a t e n t k r a v**1.** Forbindelse av formel (I):

(I)

i fast tilstand, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i krystallinsk form.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et
 10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$,
 $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta (form I).

3. Forbindelsen ifølge krav 2, der den krystallinske formen har et IR-mønster
 15 omfattende topper ved $3405 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3066 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1517 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1427 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$,
 $1301 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1285 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1149 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1132 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1111 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $975 \pm$
 1 cm^{-1} , $956 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $800 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (form I).

4. Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et
 20 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $4,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ$
 $\pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ og $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta (form II).

5. Forbindelsen ifølge krav 4, der den krystallinske formen har et IR-mønster som
 omfatter topper ved $1592 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (form II).

6. Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et røntgenpulver-
 25 diffraksjonsmønster som omfatter topper ved $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ to
 theta (form III).

7. Forbindelsen ifølge krav 6, der den krystallinske formen har et IR-mønster som
 30 omfatter topper ved $3120 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2870 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $1063 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (form III).

8. Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ og $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta (form IV).

5 **9.** Forbindelsen ifølge krav 8, der den krystallinske formen har et IR-mønster som omfatter topper ved $1369 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ og $846 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ (form IV).

10. Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$ og $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta (form V).

10 **11.** Forbindelsen ifølge krav 1, der den krystallinske formen har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ og $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ to theta (form VI).

15 **12.** Blanding av to eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I), der de krystallinske formene velges fra form I ifølge kravene 2-3, form II ifølge kravene 4-5, form III ifølge kravene 6-7, form IV ifølge kravene 8-9, form V ifølge krav 10, og form VI ifølge krav 11.

20 **13.** Blandingen ifølge krav 12, der blandingen omfatter form II og form I av forbindelsen av formel (I).

25 **14.** Blandingen ifølge krav 12, der blandingen omfatter form III og form II av forbindelsen av formel (I).

30 **15.** Blanding av én eller flere krystallinske former av forbindelsen av formel (I) og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I), der de krystallinske formene velges fra form I ifølge kravene 2-3, form II ifølge kravene 4-5, form III ifølge kravene 6-7, form IV ifølge kravene 8-9, form V ifølge krav 10, og form VI ifølge krav 11.

16. Blandingen ifølge krav 15, der blandingen omfatter form II ifølge kravene 4-5 og den amorfe formen av forbindelsen av formel (I).

35 **17.** Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 2-3 (form I) omfattende:

a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i 1-butanol eller 2-propanol under oppvarming ved tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet; og

b) å tillate spontan avkjøling.

18. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 2-3 (form I) omfattende:

5 - å slemme opp form II i et alkoholisk løsningsmiddel valgt fra 2-propanol, etanol, 1-butanol, metanol, en blanding av alkohol (slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-butanol) og diklormetan eller vann, eller en blanding derav, ved tilbakeløpstemperaturen av det alkoholiske løsningsmidlet; eller
10 - å slemme opp en blanding av form I og form II i et løsningsmiddel valgt fra 2-propanol, metylisopropylketon (MIK), THF, acetonitril, etanol, aceton, 1-metoksypropan-2-ol (1-M-2-P), metyletylketon (MEK), diklormetan, 1-butanol, metanol, en blanding av alkohol (slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol eller 2-butanol) og diklormetan eller vann, eller en blanding derav, ved en temperatur på minst omtrent 30 °C.

15 **19.** Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 4-5 (form II) omfattende:

a) å fremstille en suspensjon av den amorfe formen av forbindelsen av formel (I) i isopropanol;

20 b) å røre om suspensjonen ved romtemperatur; og

c) å så suspensjonen med krystallfrø av form II eller form I.

20. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 4-5 (form II) omfattende:

25 a) å løse opp forbindelsen av formel (I) i 2-propanol; og

b) å holde løsningen fra trinn a) ved romtemperatur i minst 1 dag, eller ved rundt 0 °C i minst 4 timer.

21. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 6-7 (form III) omfattende:

30 a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i acetonitril, og en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i vann;

b) oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn a) ved minst 40 °C;

35 c) blanding av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn b) i et 50:50-volumforhold.

22. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 8-9 (form IV) omfattende:

- a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i 1-metoksy-2-propanol;
- b) oppvarming av den mettede eller nesten mettede løsningen ved tilbakeløps-temperaturen av 1-metoksy-2-propanol;
- 5 c) blanding av den mettede eller nesten mettede løsningen fra trinn b) med vann i et 4:10-volumforhold.

23. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge krav 10 (form V) omfattende:

- 10 a) fremstilling av en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i 2-butanol, og en mettet eller nesten mettet løsning av forbindelsen av formel (I) i vann;
- b) oppvarming av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn a) ved minst 40 °C;
- c) blanding av de to mettede eller nesten mettede løsningene fra trinn b) i et 50:50-
15 volumforhold.

24. Prosess for fremstilling av den krystallinske formen ifølge krav 11 (form VI) omfattende:

- a) fremstilling av en oppslemming av forbindelsen av formel (I) i vann;
- 20 b) oppvarming av oppslemmingen fra trinn a) ved minst romtemperatur i minst omtrent 4 dager.

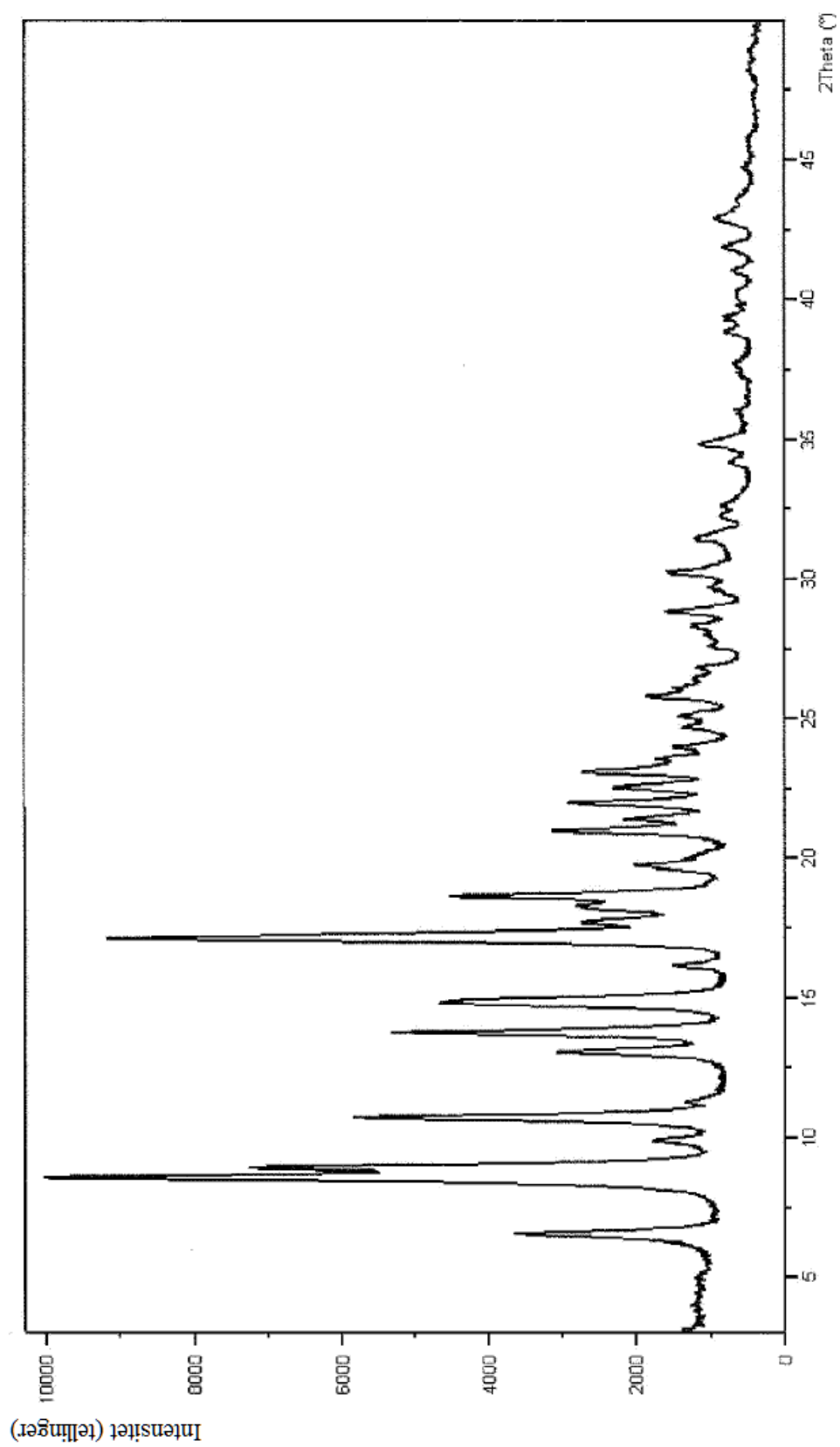
25. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en krystallinsk form av forbindelsen av formel (I), en blanding av to eller flere krystallinske former av
25 forbindelsen av formel (I), og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

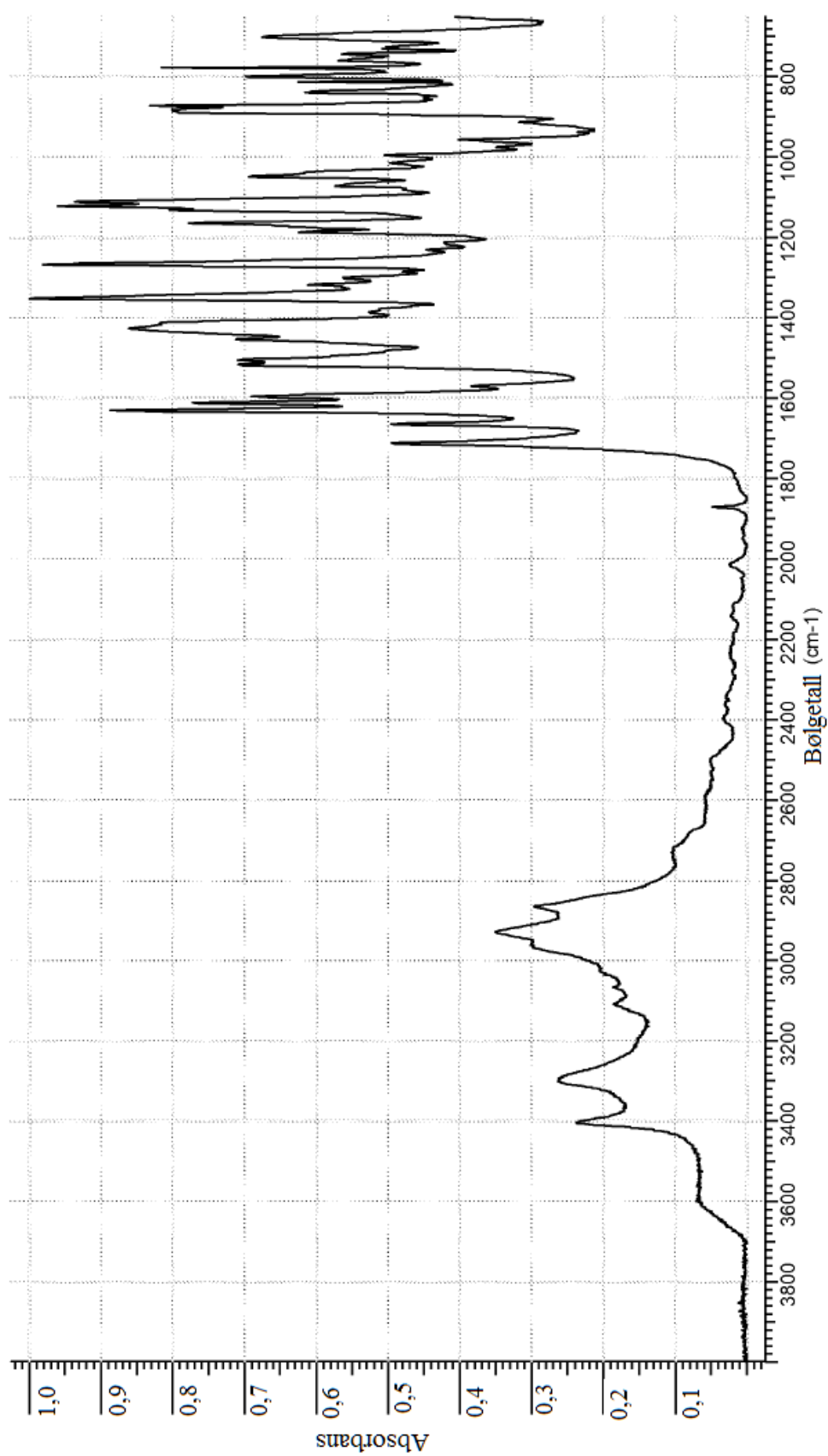
26. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 25, der formen velges fra form I, II, III, IV, V og VI.

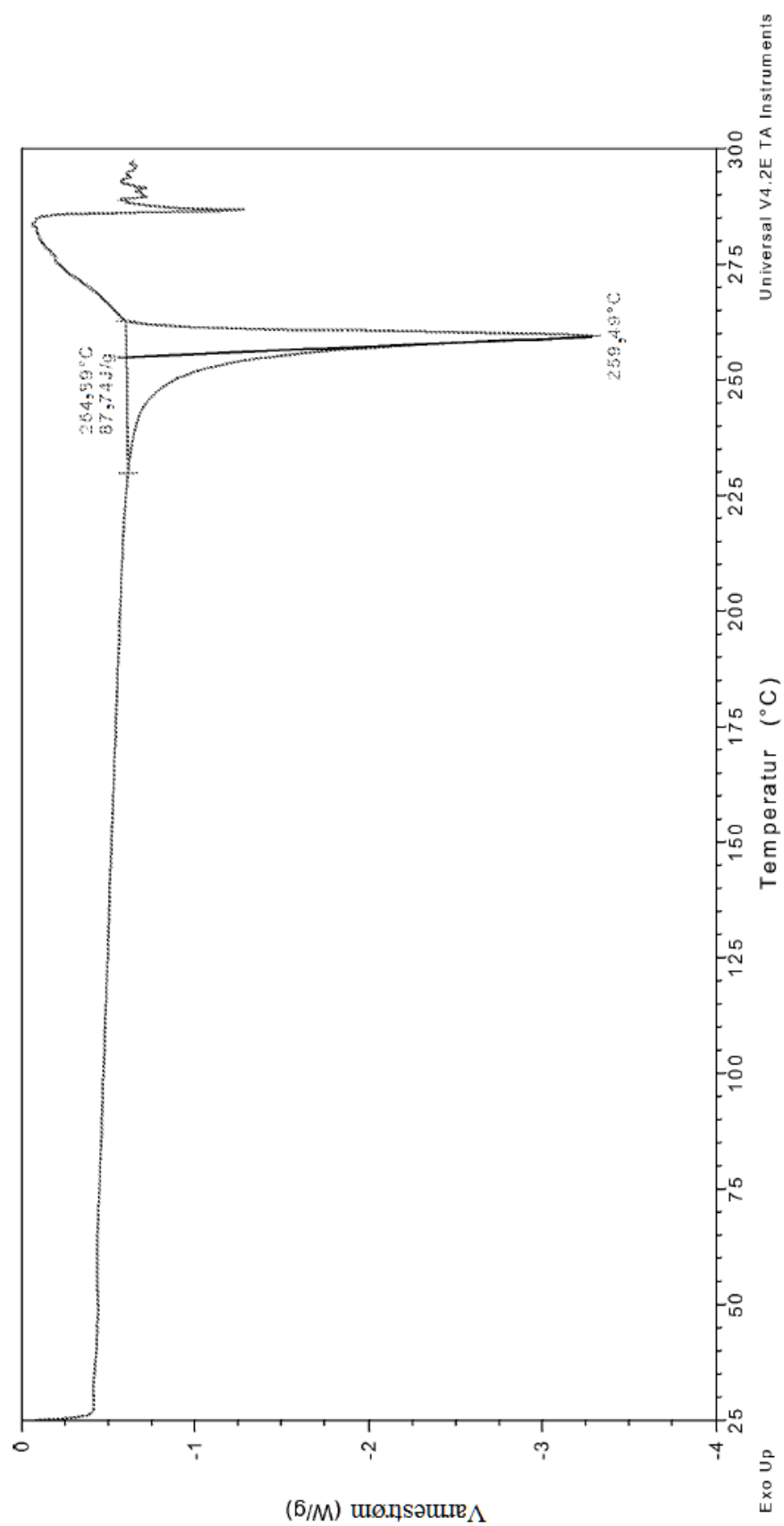
30 **27.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, eller en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 12-16 for anvendelse som et farmasøytisk middel.

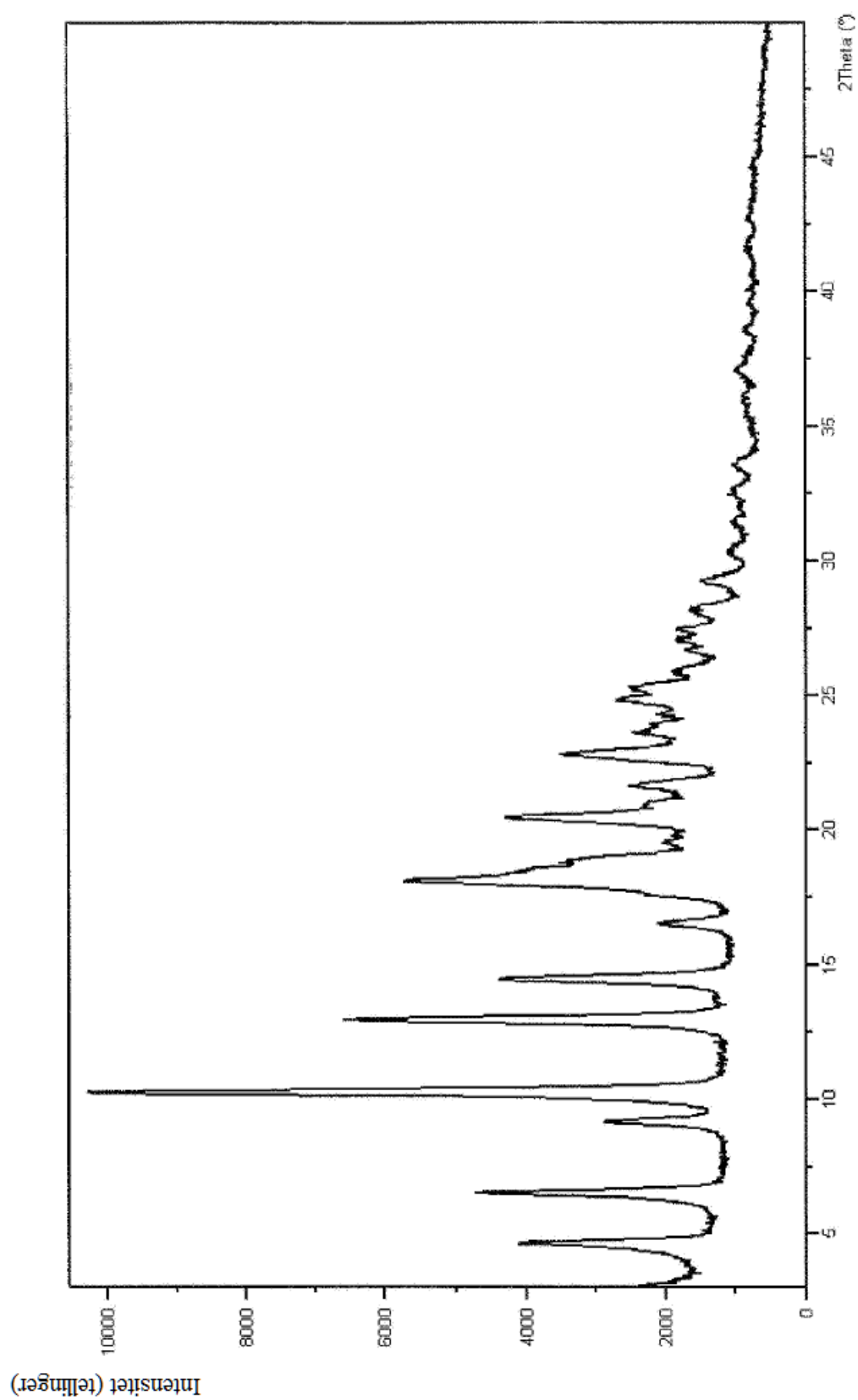
28. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, eller en blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 12 til 16 for anvendelse ved behandling av
35 hepatitt-C-viruset (HCV).

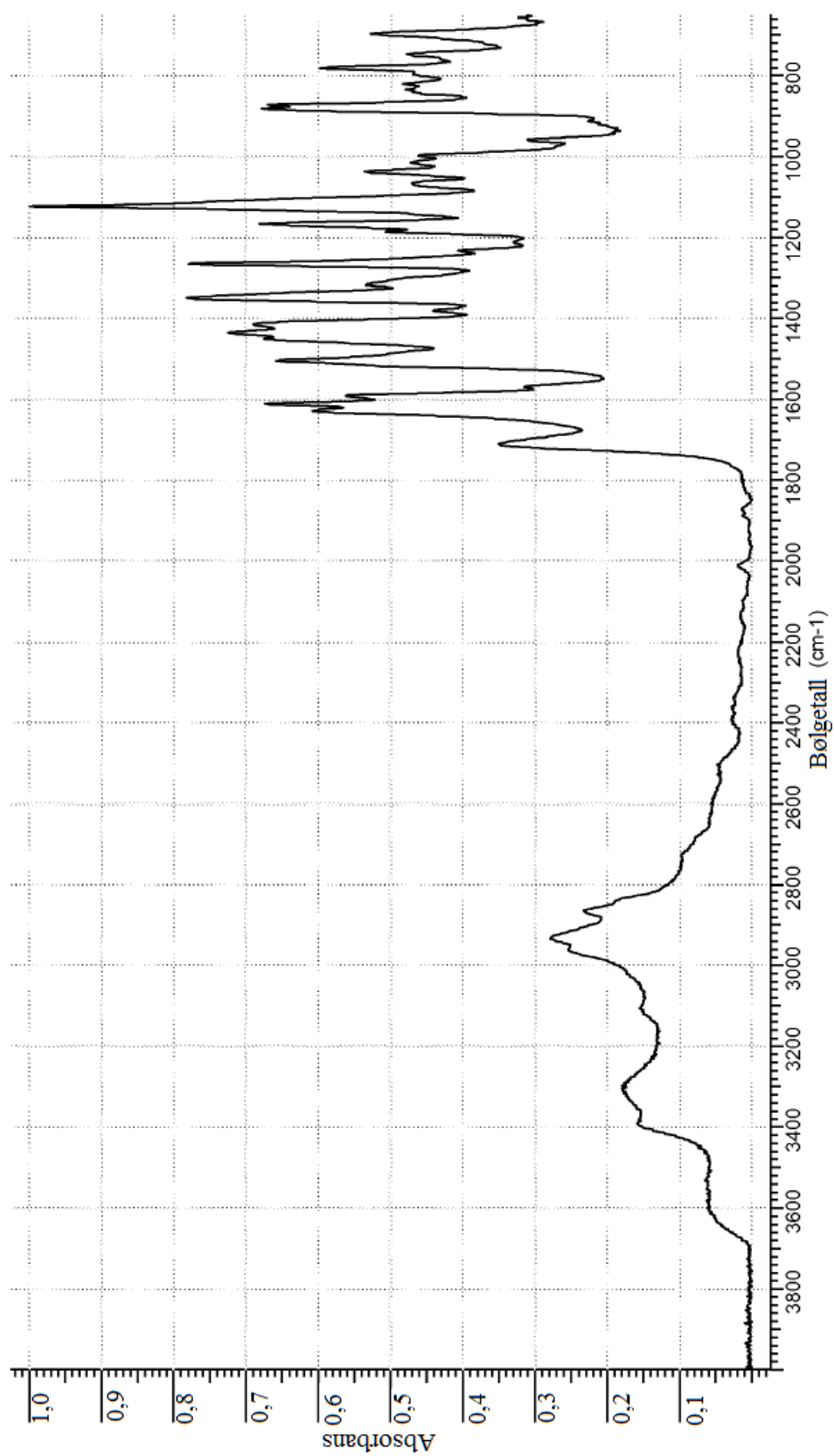
29. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, eller en blanding som angitt i hvilket som helst av kravene 12-16 i fremstillingen av et medikament for behandlingen av HCV.

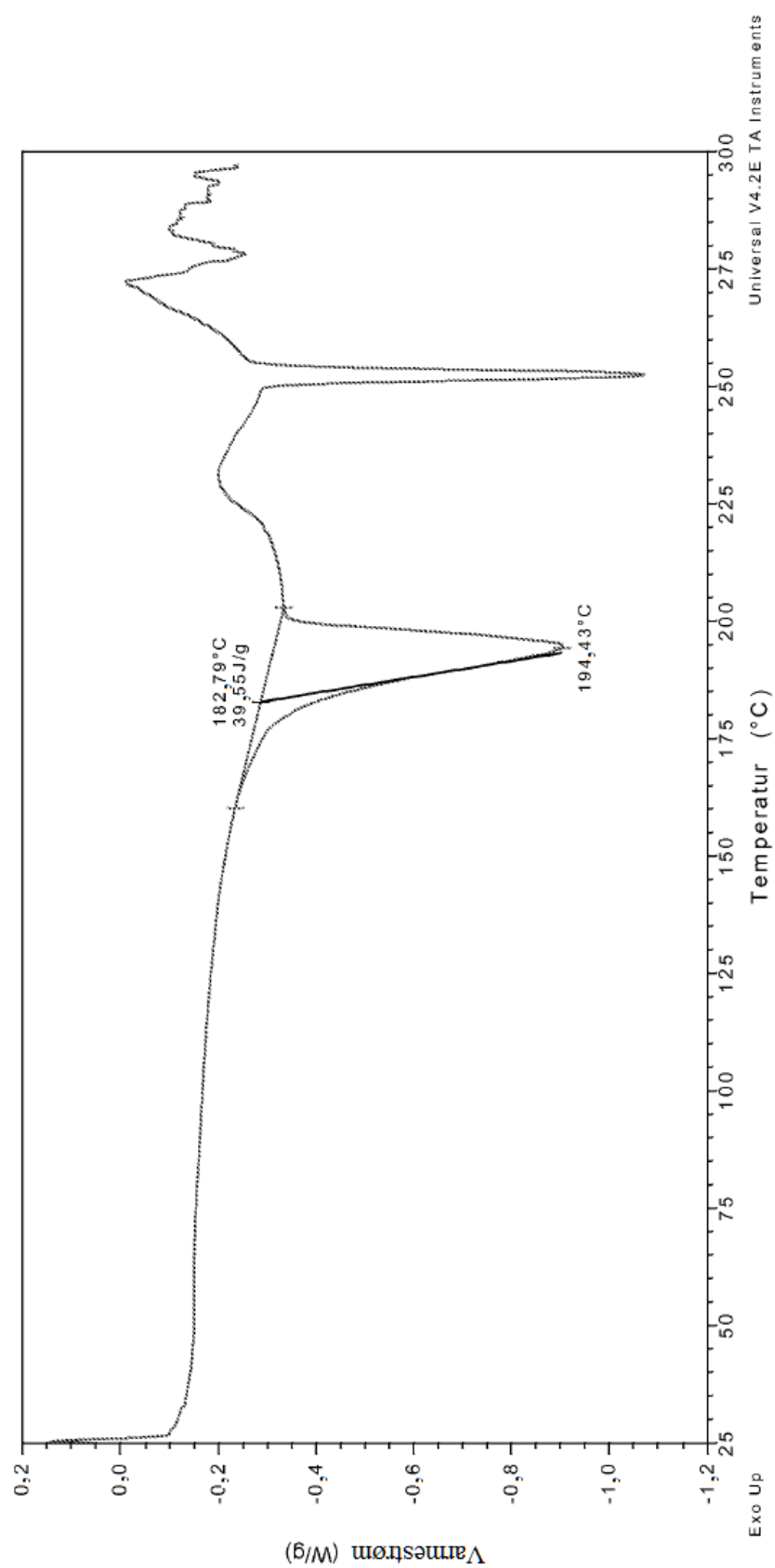
**Figur 1**

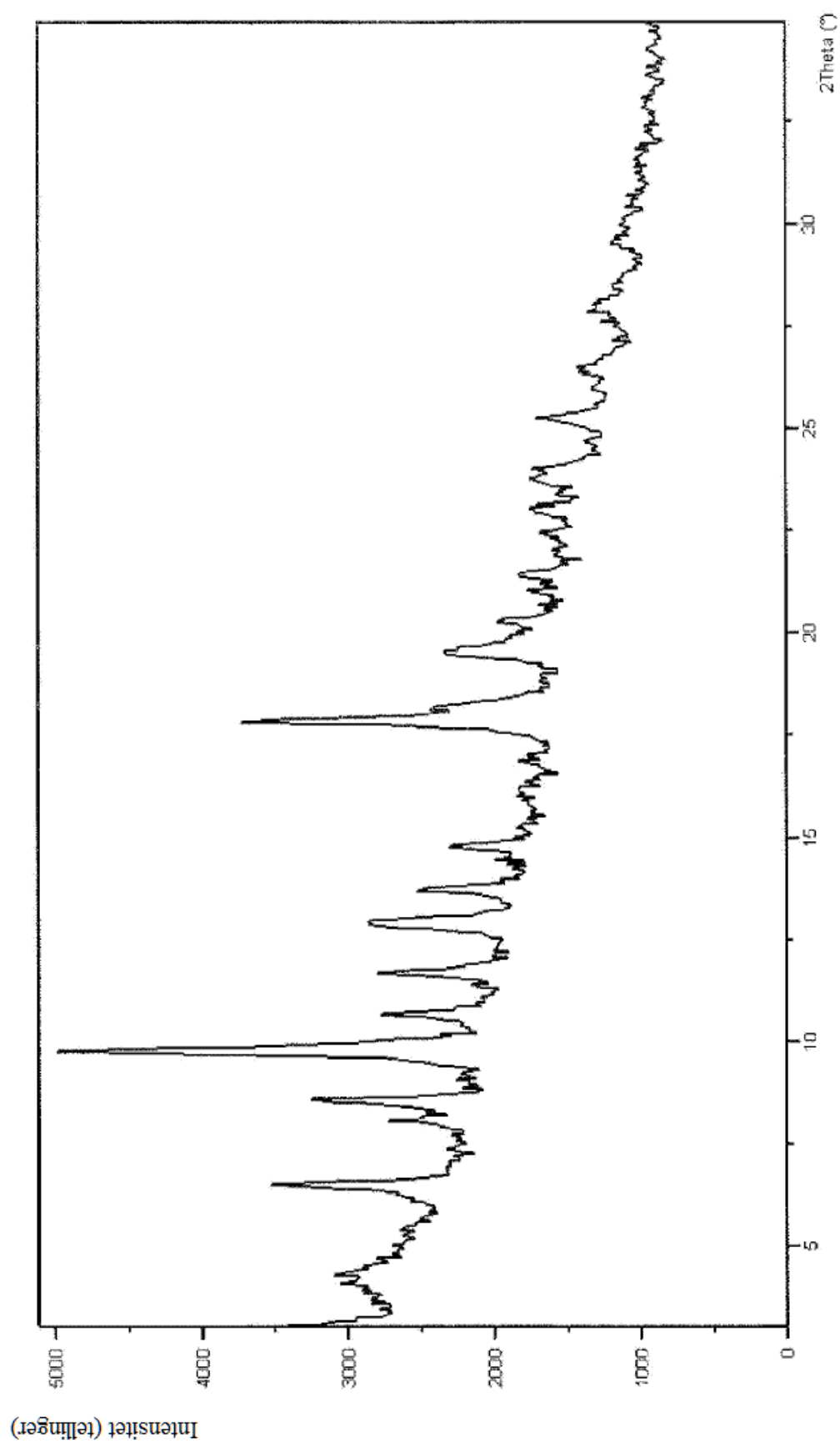
**Figur 2**

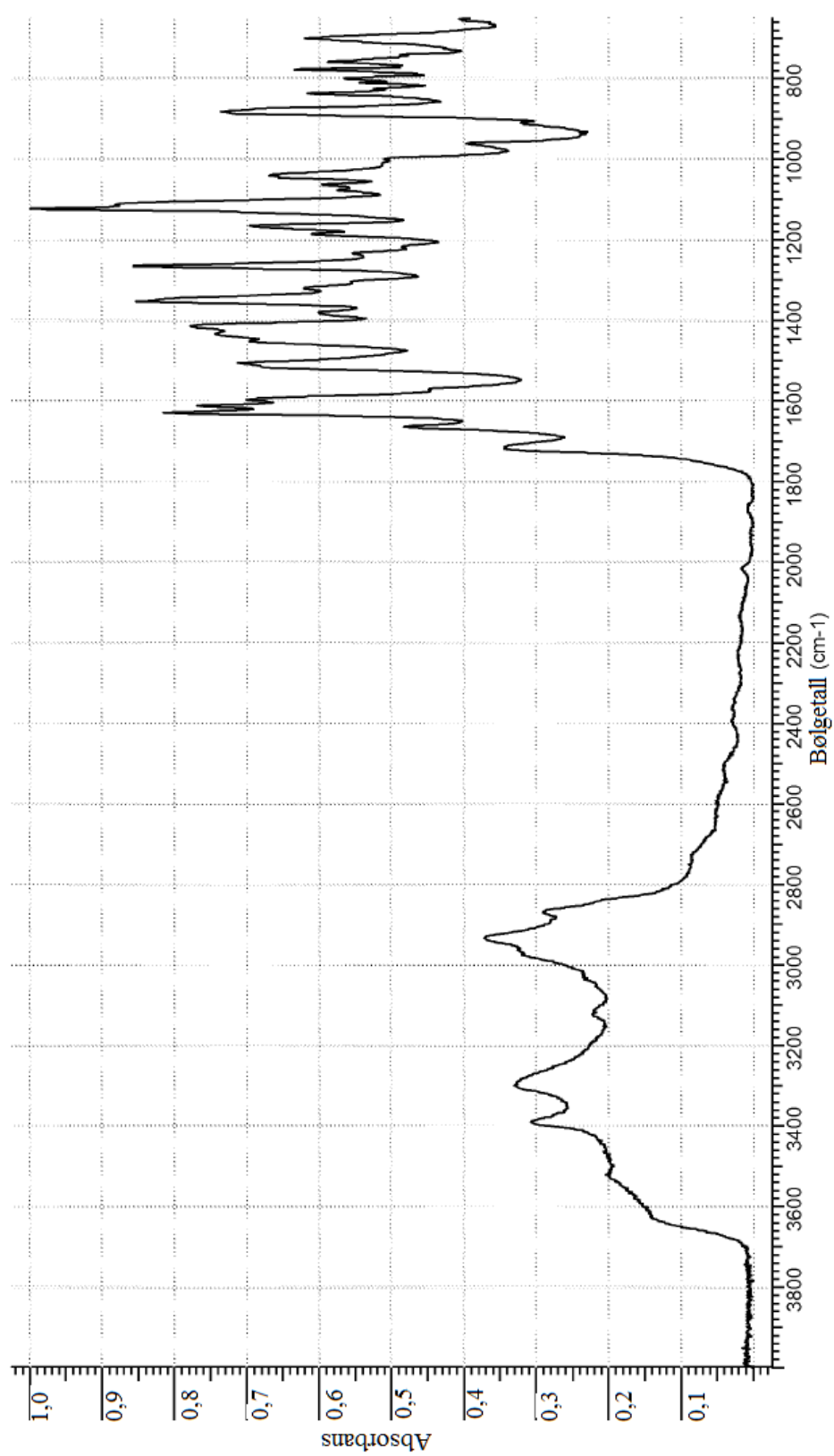
**Figur 3**

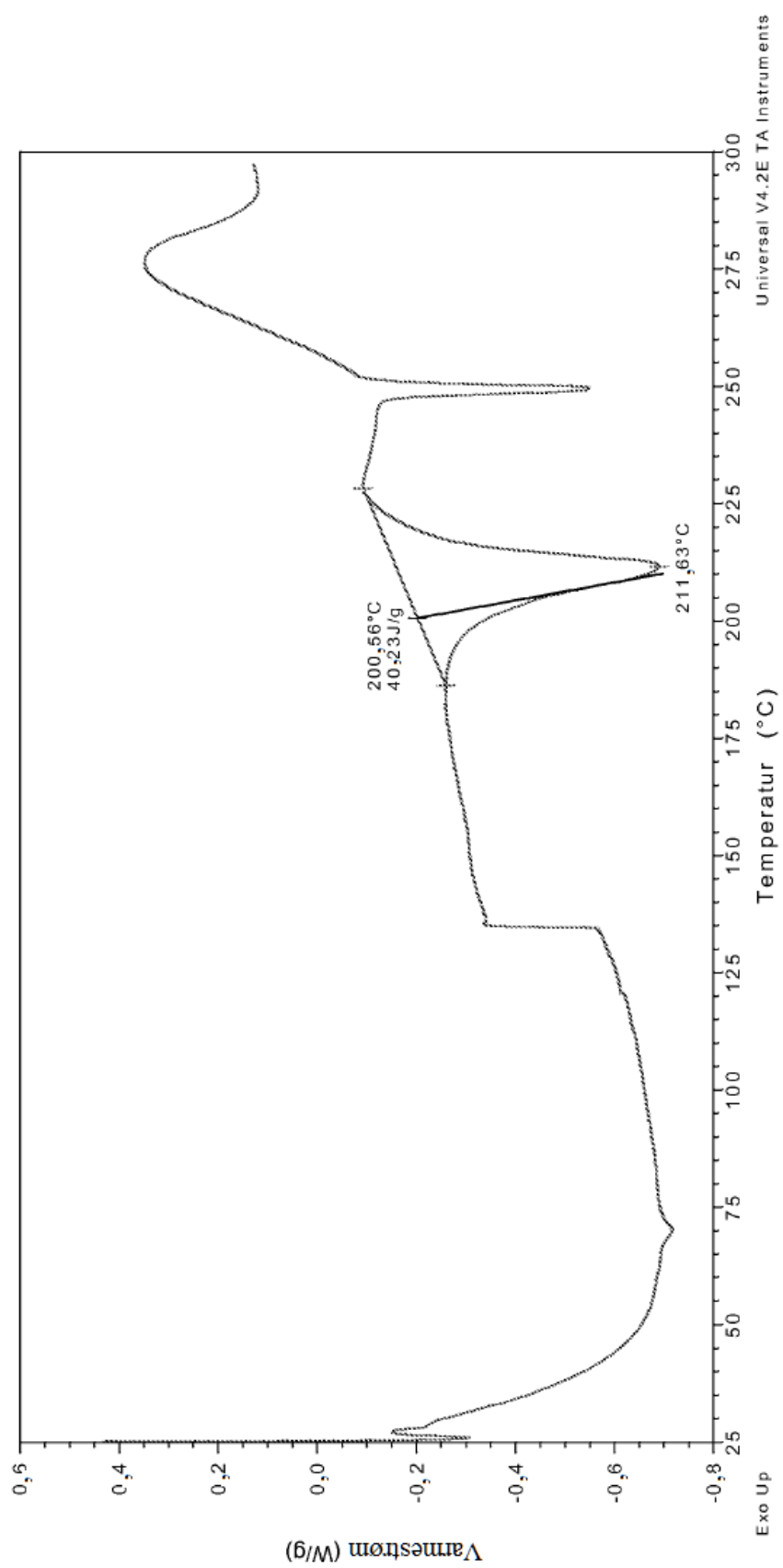
**Figur 4**

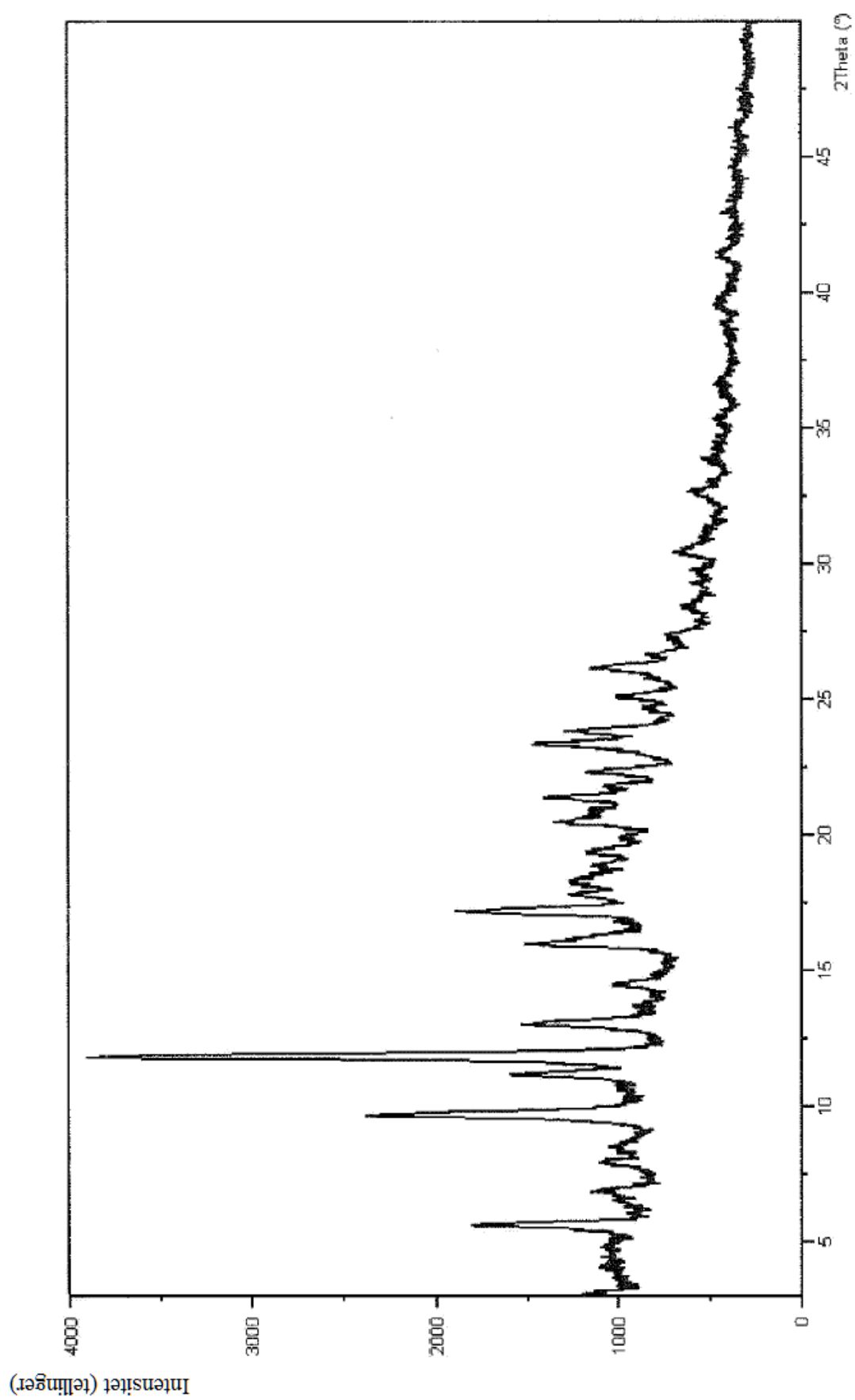
**Figur 5**

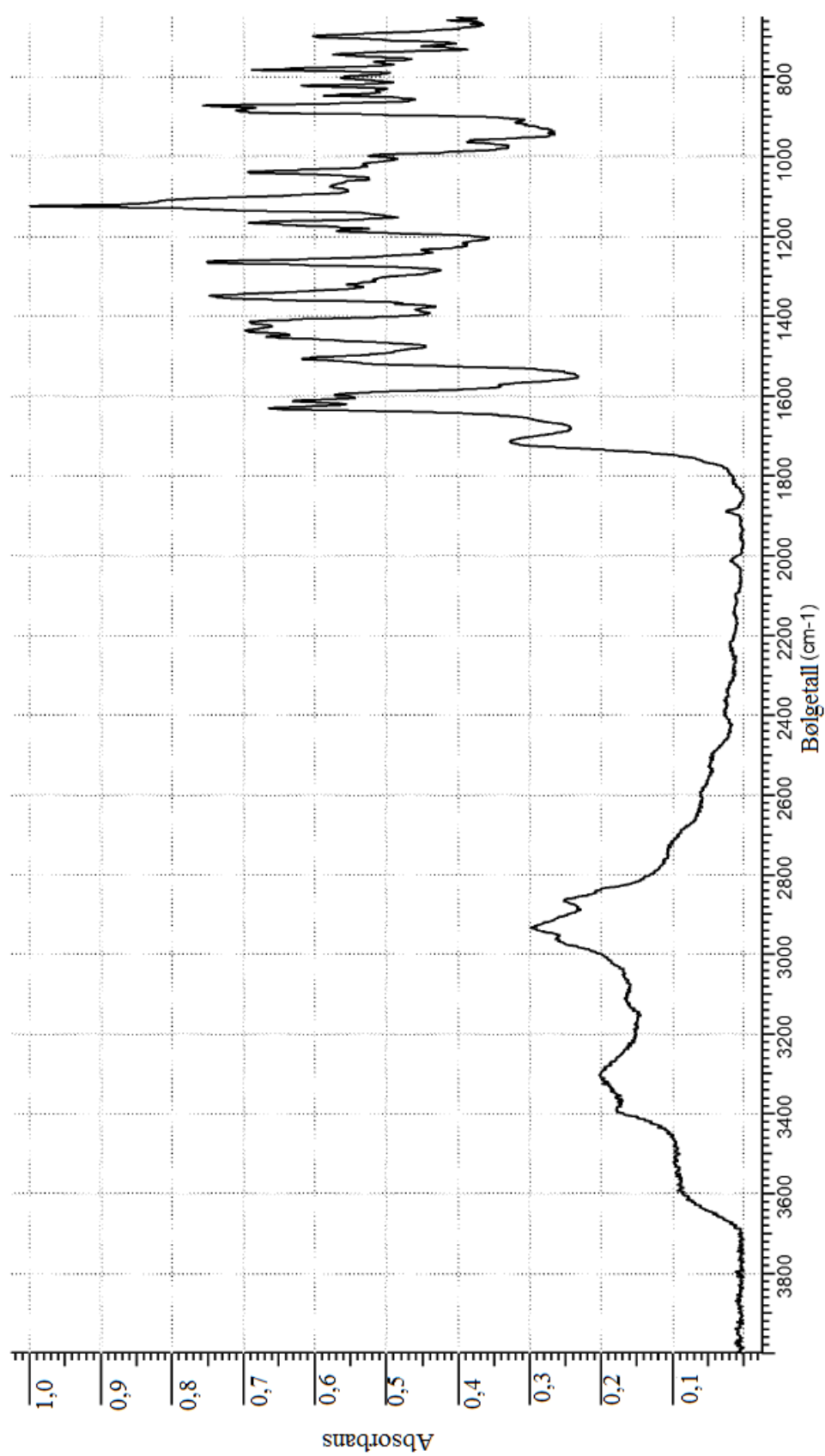
**Figur 6**

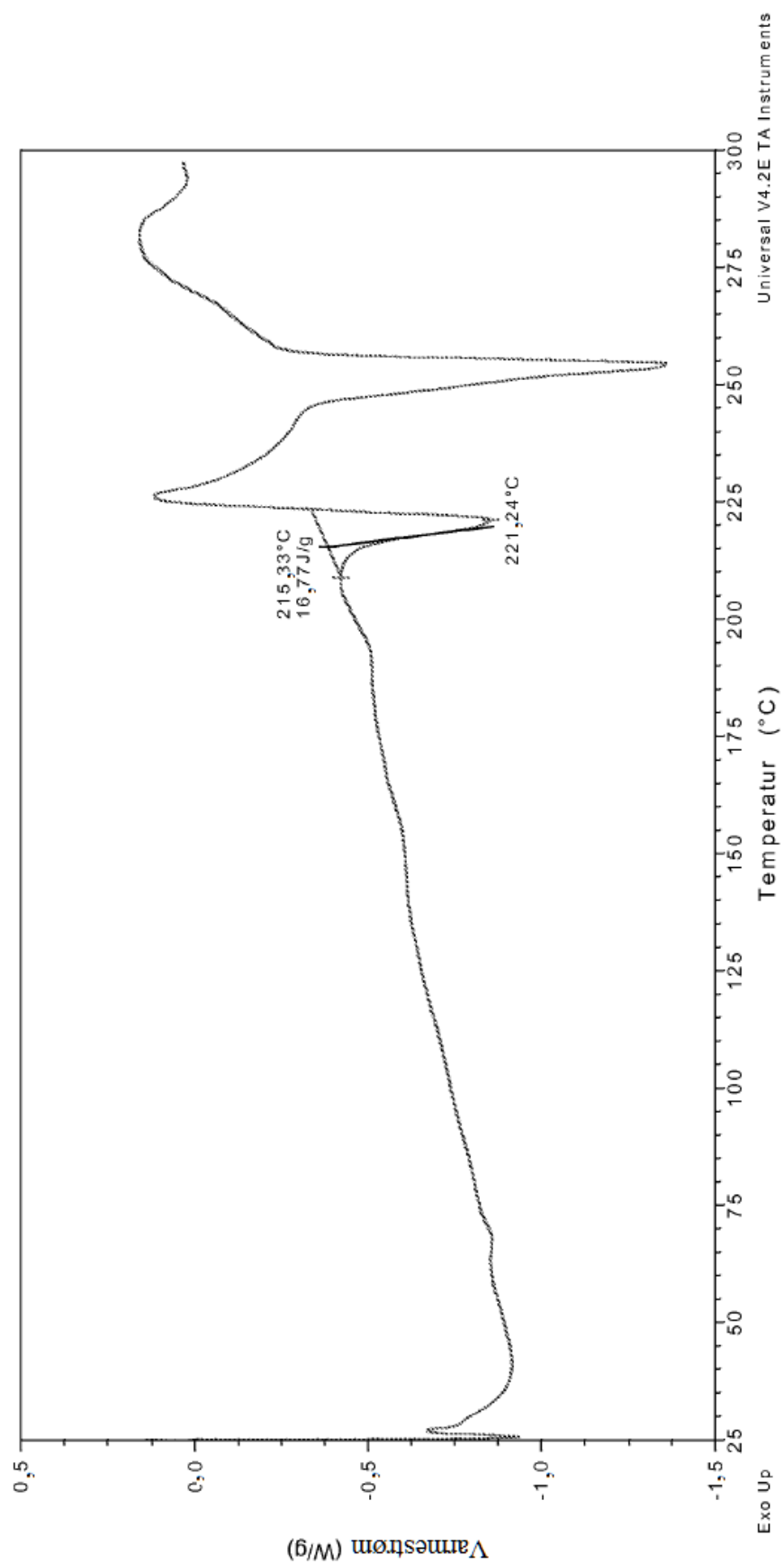
**Figur 7**

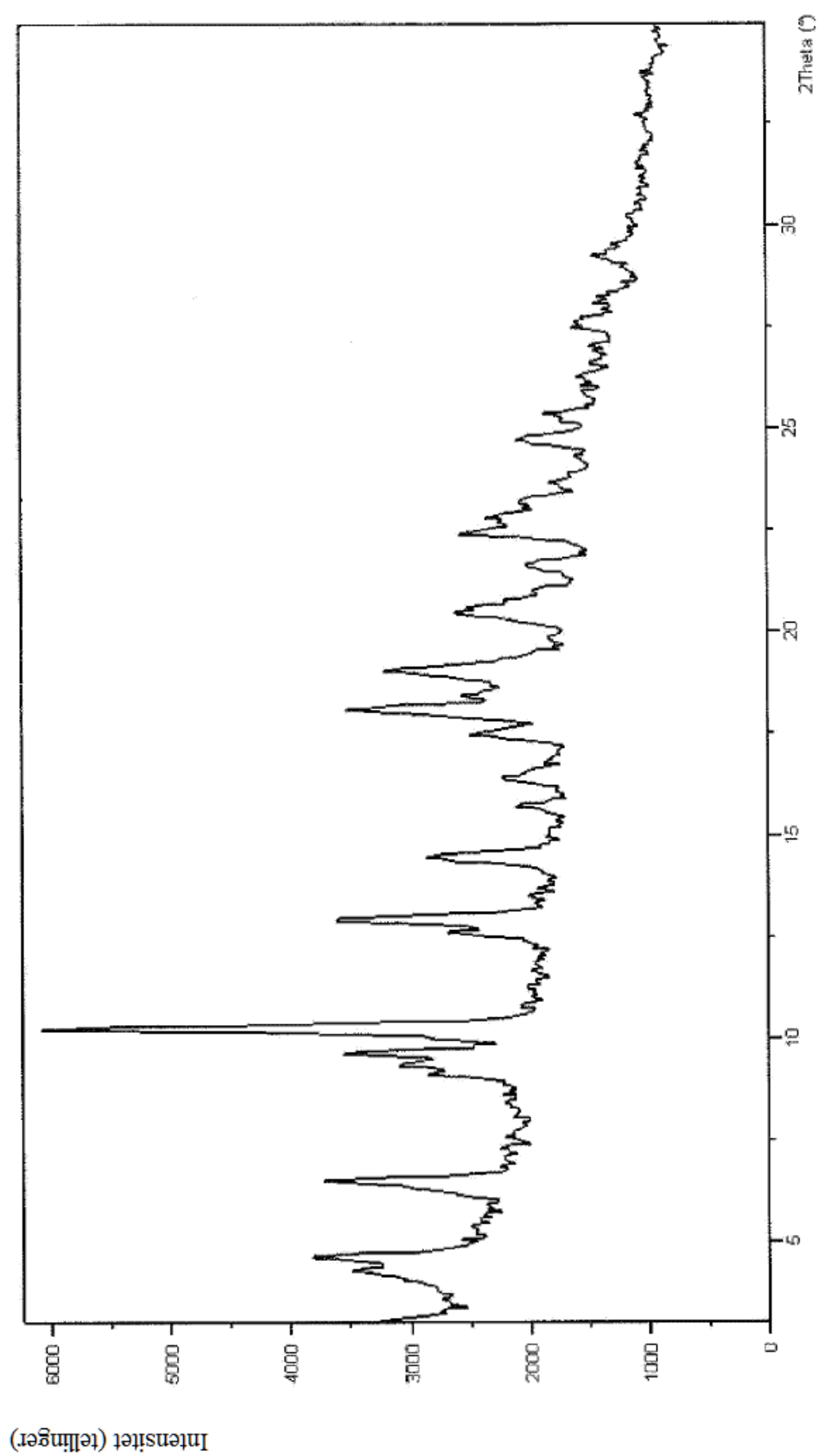
**Figur 8**

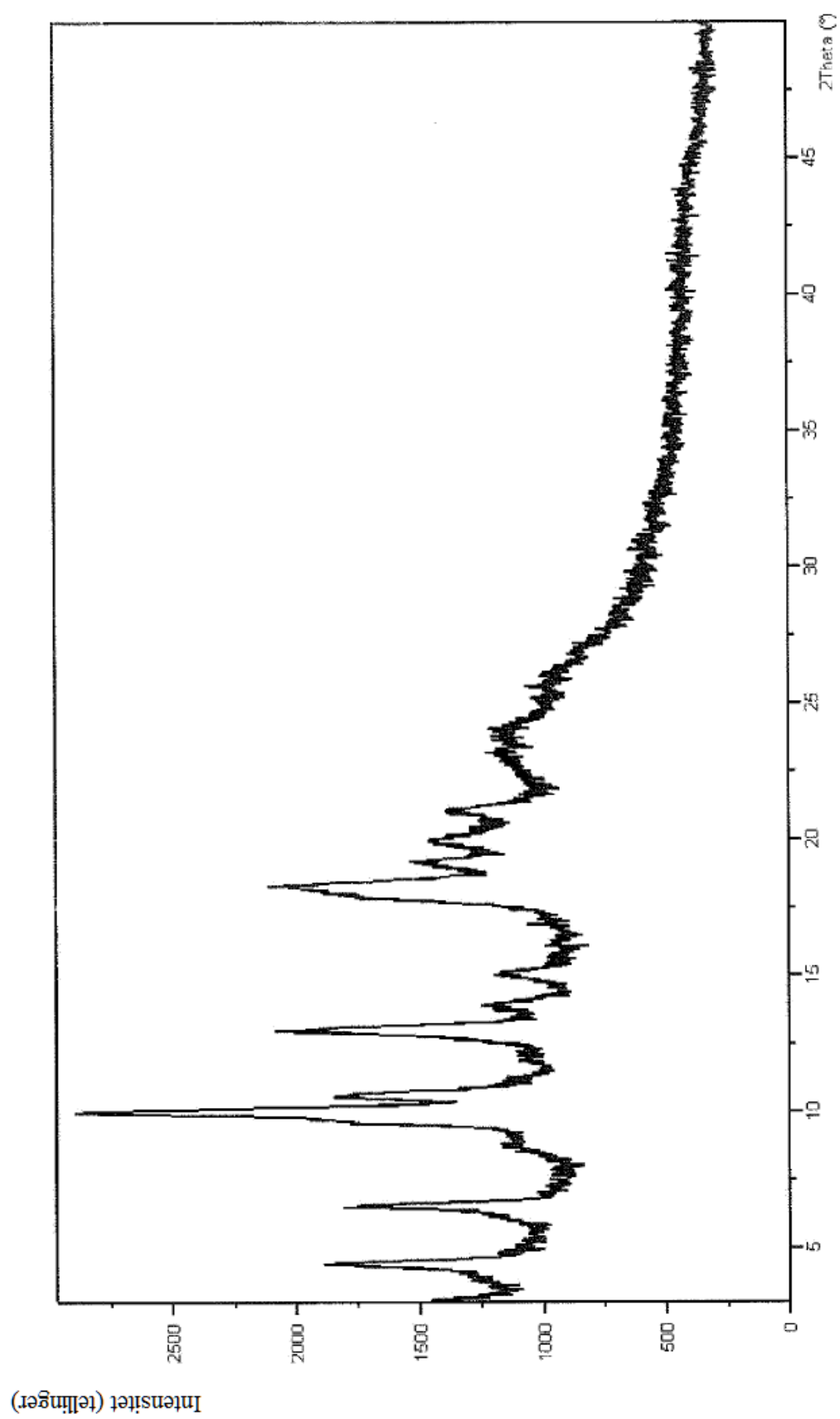
**Figur 9**

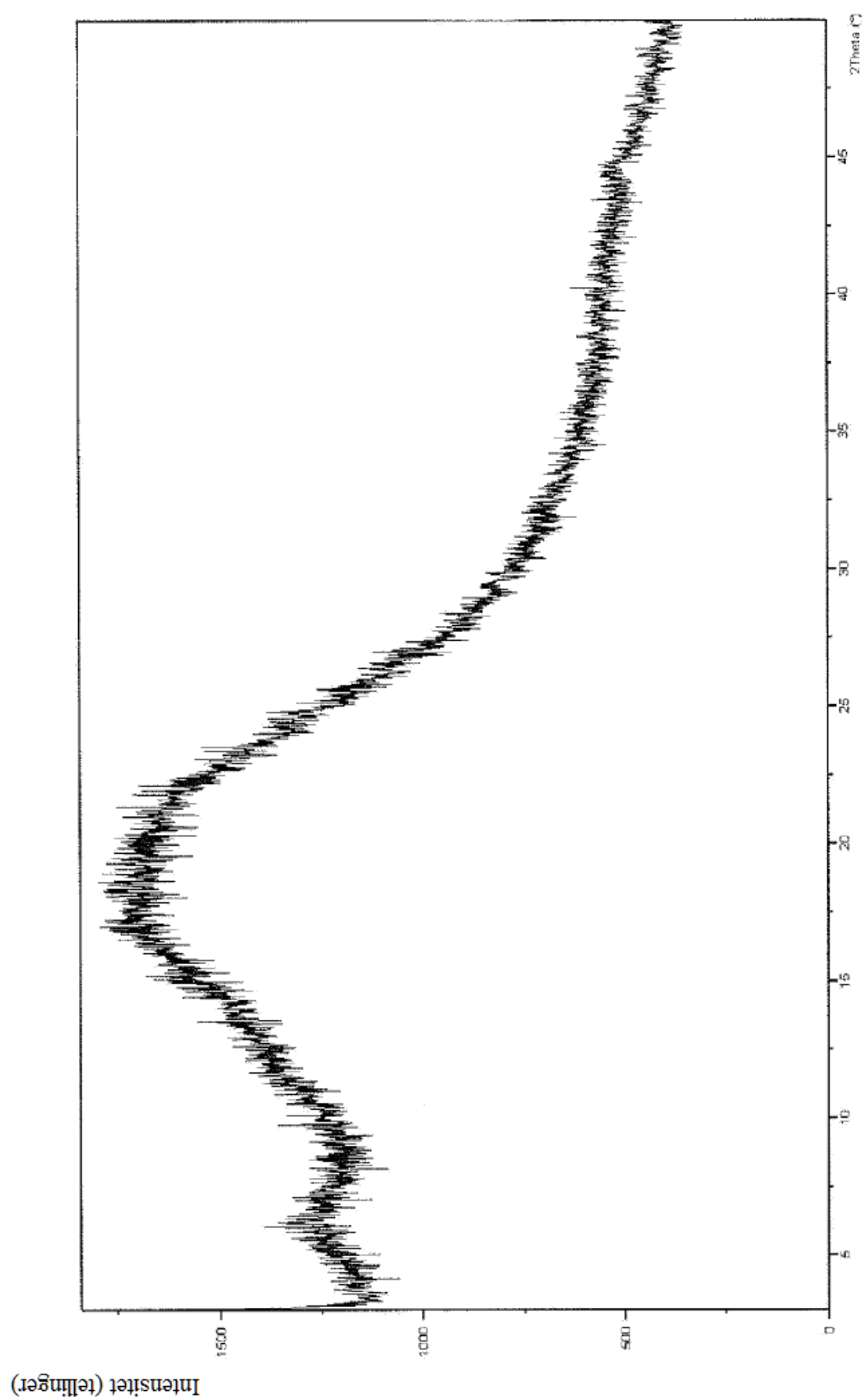
**Figur 10**

**Figur 11**

**Figur 12**

**Figur 13**

**Figur 14**

**Figur 15**