

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 385**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2018** **PCT/US2018/000248**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019** **WO19035973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2018** **E 18778575 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022** **EP 3668860**

54 Título: **Formas de sal de colina de un inhibidor de la cápside del VIH**

30 Prioridad:

17.08.2017 US 201762546974 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

18.04.2022

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

HOUSTON, TRAVIS, LEE y
SHI, BING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 906 385 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de sal de colina de un inhibidor de la cápside del VIH

CAMPO TÉCNICO

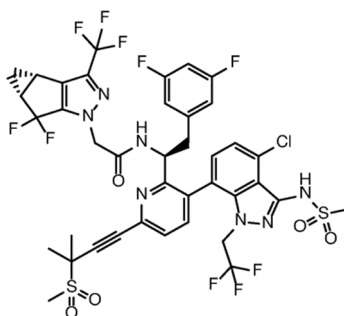
[0001] La presente divulgación se refiere a formas de sal de colina de un inhibidor de la cápside del VIH, y composiciones farmacéuticas del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección viral por *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus del VIH.

ANTECEDENTES

[0002] Los virus de ARN monocatenario positivo que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus* que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *lentivirus*, la infección por VIH-1 en humanos conduce al agotamiento de las células T auxiliares y a la disfunción inmunológica, lo que produce inmunodeficiencia y vulnerabilidad a las infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, SM, et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos podrían conducir a la aparición de cepas de VIH resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13: 552-559; Smith, RJ, et al., Science 2010, 327: 697-701). Por lo tanto, existe una necesidad constante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales y desarrollar métodos para su preparación y purificación, así como preparar formulaciones farmacéuticas mejoradas de los mismos. Las formas de sal de colina del inhibidor de la cápside del VIH descritas en este documento ayudan a satisfacer estas y otras necesidades. Los documentos WO2016/033243 y WO2014/134566 describen compuestos similares y su uso médico en el tratamiento de la infección por VIH.

RESUMEN

[0003] La presente solicitud proporciona una sal de colina del Compuesto 1:



Compuesto 1.

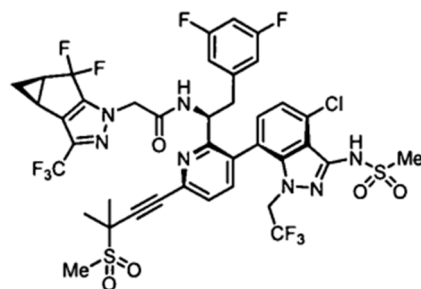
[0004] La presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica que comprende una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina de los mismos descrita en este documento, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0005] La presente solicitud proporciona además una forma cristalina de la sal de colina del Compuesto 1.

[0006] La presente solicitud proporciona además una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, para uso en terapia.

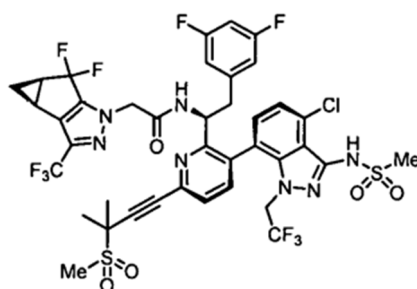
[0007] La presente solicitud proporciona además una sal de colina de formar el Compuesto 1, o cristalina del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de colina, o forma cristalina, a un sujeto que lo necesite.

[0008] La presente solicitud proporciona además un proceso de aumento de la cantidad de un compuesto isómero del Isómero A:



Isómero A

en relación con una cantidad de un compuesto isómero del Isómero B:



Isómero B

o la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero B con respecto a la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero A, en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos, comprendiendo el proceso: poner en contacto la mezcla de partida con hidróxido de *N,N,N*-trimetiletanolamonio en la presencia de un disolvente para formar una mezcla de sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio de ambos compuestos isoméricos, en la que la mezcla de sal tiene una cantidad aumentada de la sal isomérica del Isómero A en relación con la cantidad de la sal isomérica del Isómero B, o una cantidad aumentada de la sal isomérica del Isómero B con respecto a la cantidad de la sal isomérica del Isómero A, cuando se compara con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos del Isómero A y el Isómero B en la mezcla de partida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009]

La Figura 1 muestra espectros de ^1H -RMN característicos de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, enriquecida en el isómero B (traza superior) y enriquecida en el isómero A (traza inferior).

La Figura 2 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1 a partir de alcohol isopropílico (traza superior: cristales en masa; traza inferior: agujas).

La Figura 3 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Material A.

La Figura 4 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina I.

La Figura 5 muestra un termograma DSC característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina I.

La Figura 6 muestra un patrón XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina II.

La Figura 7 muestra un termograma DSC característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina II.

La Figura 8 muestra un patrón XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, forma cristalina III.

La Figura 9 muestra un termograma de DSC característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina III.

La Figura 10 muestra un patrón XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina IV.

La Figura 11 muestra un termograma DSC característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma IV cristalina.

La Figura 12 muestra un patrón XRPD característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina V.

La Figura 13 muestra un termograma DSC característico de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del

Compuesto 1, Forma V cristalina.

La Figura 14 muestra un patrón XRPD característico de la sal (colina) de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1, Forma VI cristalina.

La Figura 15 muestra un termograma de DSC característico de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma VI cristalina.

La Figura 16 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma VII cristalina.

La Figura 17 muestra un termograma de DSC característico de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma VII cristalina.

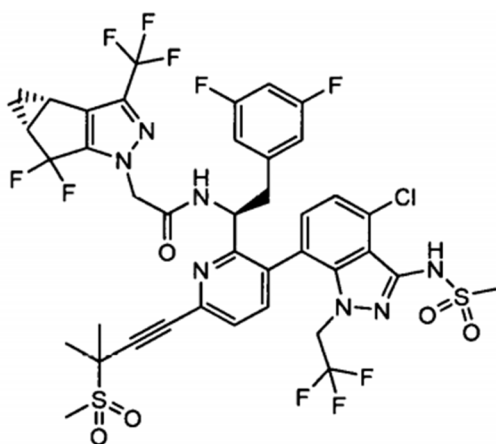
La Figura 18 muestra un patrón de XRPD característico de la forma de solvato de etanol de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1.

La Figura 19 muestra un patrón de XRPD característico de la forma de solvato de tetrahidrofurano de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1.

La Figura 20 muestra un patrón XRPD característico de la forma de solvato de metil terc-butil éter de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1.

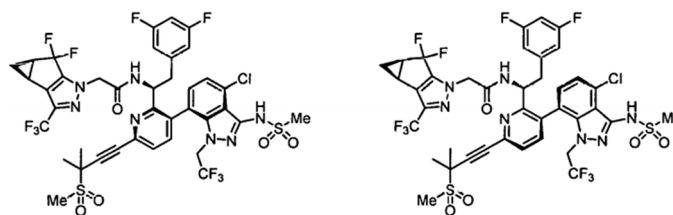
DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas, que son sales de colina, del inhibidor de la cápside del VIH N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetamida (es decir, Compuesto 1, ver más abajo). Un experto en la técnica entenderá que una estructura compuesta se puede nombrar o identificar usando sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto se puede nombrar o identificar con nombres comunes, nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y los símbolos que se reconocen comúnmente en la técnica de la química, incluidos, entre otros, el Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). En consecuencia, la estructura del compuesto para el Compuesto 1 proporcionado anteriormente también puede denominarse o identificarse como N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilo)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetamida.



Compuesto 1

[0011] El compuesto 1 puede ser un ácido débil (pK_a 6.7 en sulfonamida) o una base débil ($pK_a < 1$ en piridina) y consta de dos atropisómeros, Isómero A e Isómero B, que pueden rotar a lo largo de uno de los enlaces C-C, como se ha mostrado a continuación. En solución, los dos atropisómeros coexisten en la proporción de aproximadamente 1: 5 a 1: 8 (Isómero A: Isómero B), dependiendo de las temperaturas y el pH. Los dos atropisómeros se pueden separar por cromatografía pero se reequilibran en solución ($t_{1/2} \approx 1-2$ horas a 37°C y la barrera de energía rotacional es de aproximadamente 24 kcal/mol).



Isómero A

Isómero B

[0012] Como se describe en el presente documento, el isómero A o el isómero B puede ser enriquecido por cristalización. Para las sales de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) descritas en el presente documento, cualquiera de los atropisómeros puede enriquecerse mediante la formación de diferentes formas cristalinas.

[0013] Las formas sólidas de la invención incluyen formas de sal (tanto amorfas y cristalinas) de compuesto 1. Como se utiliza aquí, "forma sólida" generalmente se refiere a una sustancia química sólida que puede ser amorfa o cristalina. En algunas realizaciones, la forma sólida de la invención es una sal de colina del Compuesto 1 que puede ser amorfa o cristalina. Las sales de colina cristalinas del Compuesto 1 pueden existir en diferentes formas cristalinas (es decir, tener diferentes formas polimórficas o pseudopolimórficas).

[0014] Como se usa en este documento, se entiende que "forma cristalina" se refiere a una configuración de celosía de una sustancia cristalina (por ejemplo, una sal). Las diferentes formas cristalinas de la misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (por ejemplo, células unitarias) que se atribuyen a diferentes propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, diferentes configuraciones de celosía tienen diferente contenido de agua o disolvente.

[0015] Según la presente invención, una forma cristalina de una sal de colina del Compuesto 1 puede ser útil en la síntesis y/o purificación del compuesto 1. Por ejemplo, una forma cristalina de una sal de colina del Compuesto 1 puede ser un intermedio en la síntesis del Compuesto 1. Además, diferentes formas cristalinas de sales de colina del Compuesto 1 pueden tener diferentes propiedades con respecto a la biodisponibilidad, estabilidad, pureza y/o capacidad de fabricación para usos médicos o farmacéuticos. Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo pueden afectar la velocidad de disolución (que puede afectar la biodisponibilidad, etc.), la capacidad de fabricación (p. ej., facilidad de manejo, capacidad para preparar consistentemente dosis de concentración conocida) y la estabilidad (p. ej., estabilidad térmica, vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Tales variaciones pueden afectar la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes formas de dosificación o administración, tales como soluciones o formas de dosificación oral sólidas que incluyen tabletas y cápsulas. En comparación con otras formas tales como formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar higroscopicidad deseada o adecuada, controles del tamaño de partícula, velocidad de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, capacidad de fabricación, rendimiento y/o control del proceso. Por tanto, las formas cristalinas de las sales de colina del Compuesto 1 pueden proporcionar ventajas tales como mejorar el proceso de fabricación del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una forma de producto farmacéutico del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una sustancia farmacéutica del compuesto. y/o la biodisponibilidad y/o estabilidad del compuesto como agente activo.

[0016] Se ha encontrado que el uso de ciertos disolventes y/o procesos para producir diferentes formas cristalinas de las sales de colina del Compuesto 1 que pueden presentar una o más de las características favorables descritas anteriormente. Los procesos para la preparación de las formas cristalinas descritos en este documento y la caracterización de estas formas cristalinas se describen en detalle a continuación.

[0017] En algunas formas de realización, las sales de colina descritas en el presente documento, o formas cristalinas de las mismas, se purifican o se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se entiende que la sal de colina, o una forma cristalina de la misma, está al menos parcialmente o sustancialmente separada del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en la sal de colina o la forma cristalina de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de la sal de colina, o forma cristalina de la invención. En algunas formas de realización, la sal de colina o la forma cristalina de la invención se puede preparar con una pureza de aproximadamente 75% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 98% o más, o 99% o más.

[0018] Las diferentes formas cristalinas pueden identificarse por métodos de caracterización de estado sólido, tales como por difracción de polvo de rayos X (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), ayudan aún más a identificar la forma, así como a determinar la estabilidad y el contenido de agua/disolvente.

[0019] Un patrón XRPD de reflexiones (picos) se considera típicamente una huella digital de una forma cristalina particular. Es bien sabido que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente dependiendo, entre otras cosas, de la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño de los cristales, los diversos filtros usados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, se pueden observar nuevos picos o los picos existentes pueden desaparecer, según el tipo de instrumento o la configuración. Como se usa en este documento, el término "pico" se refiere a una reflexión que tiene una altura/intensidad relativa de al menos aproximadamente el 5% de la altura/intensidad máxima del pico. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos, como las que se informan en este documento, pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente" y "aproximadamente" como se usa en el contexto de XRPD en este documento pretende abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

[0020] De la misma manera, las lecturas de temperatura en relación con DSC pueden variar sobre $\pm 3^{\circ}\text{C}$ en función del

instrumento, los ajustes particulares, la preparación de muestras, etc. Por consiguiente, una forma cristalina presentada en este documento que tiene un termograma de DSC "sustancialmente" como se muestra en cualquiera de las Figuras o el término "aproximadamente" se entiende que se adapta a dicha variación.

5 **[0021]** La presente invención proporciona formas cristalinas de ciertos compuestos o sales de los mismos. En algunas formas de realización, la forma cristalina puede ser sustancialmente anhidra. En algunas formas de realización, la forma cristalina se puede hidratar o solvatar.

Compuesto 1 Sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina)

10

[0022] En algunas formas de realización, el compuesto 1 se puede aislar como una sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) que puede ser amorfa o cristalina. En algunas formas de realización, la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1 es cristalina.

15 **[0023]** En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se selecciona del Material cristalino A, la Forma cristalina I, la Forma cristalina II, la Forma cristalina III, la Forma cristalina IV, la Forma cristalina V, la Forma cristalina VI y la Forma cristalina VII.

20 **[0024]** En algunas formas de realización, el Material cristalino A de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

[0025] En algunas formas de realización, la forma cristalina I de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

25 **[0026]** En algunas formas de realización, la forma cristalina I de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $5,5^\circ$, $7,5^\circ$, $7,9^\circ$, $14,9^\circ$, $15,7^\circ$, $16,8^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,4^\circ$.

30 **[0027]** En algunas formas de realización, la forma cristalina I de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

[0028] En algunas formas de realización, la forma cristalina I de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 157°C .

35

[0029] En algunas formas de realización, la forma cristalina II de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

40 **[0030]** En algunas formas de realización, la forma cristalina II de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionado entre $7,5^\circ$, $9,6^\circ$, $14,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $20,8^\circ$, $21,0^\circ$ y $26,5^\circ$.

45 **[0031]** En algunas formas de realización, la forma cristalina II de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

[0032] En algunas formas de realización, la forma cristalina II de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 147°C .

50 **[0033]** En algunas formas de realización, la forma cristalina III de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

55 **[0034]** En algunas formas de realización, la forma cristalina III de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionado entre $7,8^\circ$, $8,1^\circ$, $8,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,7^\circ$, $20,0^\circ$, $21,1^\circ$ y $21,7^\circ$.

[0035] En algunas formas de realización, la forma cristalina III de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

60

[0036] En algunas formas de realización, la forma cristalina III de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 144°C .

65 **[0037]** En algunas formas de realización, la forma cristalina IV de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

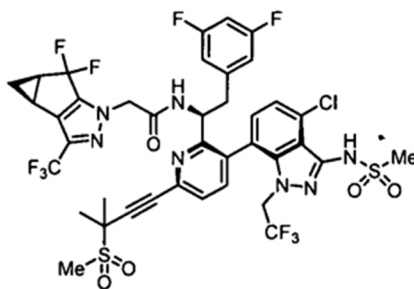
- 5 **[0038]** En algunas formas de realización, la forma cristalina IV de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve picos XRPD, en términos de $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $7,5^\circ$, $8,0^\circ$, $14,8^\circ$, $16,1^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,1^\circ$, $24,6^\circ$, y $26,7^\circ$.
- [0039]** En algunas formas de realización, la forma cristalina IV de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11.
- 10 **[0040]** En algunas formas de realización, la forma cristalina IV de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 136°C .
- [0041]** En algunas formas de realización, la forma cristalina V de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 12.
- 15 **[0042]** En algunas formas de realización, la forma cristalina V de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $6,9^\circ$, $7,9^\circ$, $10,7^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $21,1^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $26,9^\circ$.
- 20 **[0043]** En algunas formas de realización, la forma cristalina V de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 13.
- [0044]** En algunas formas de realización, la forma cristalina V de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 159°C .
- 25 **[0045]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VI de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 14.
- [0046]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VI de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, seleccionado entre $6,1^\circ$, $8,6^\circ$, $9,5^\circ$, $15,4^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,5^\circ$, $24,2^\circ$ y $25,2^\circ$.
- 30 **[0047]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VI de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 15.
- [0048]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VI de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 121°C .
- 40 **[0049]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VII de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 16.
- [0050]** En algunas formas de realización, la Forma cristalina VII de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o al menos nueve picos de XRPD, en términos de $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $4,7^\circ$, $7,3^\circ$, $8,9^\circ$, $9,5^\circ$, $18,3^\circ$, $20,5^\circ$, $22,3^\circ$, $24,9^\circ$ y $28,4^\circ$.
- 45 **[0051]** En algunas formas de realización, la forma cristalina VII de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17.
- 50 **[0052]** En algunas formas de realización, la Forma cristalina VII de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 se caracteriza por un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 144°C .
- [0053]** En algunas formas de realización, está solvatada la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del compuesto 1.
- 55 **[0054]** En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 es un solvato de etanol.
- [0055]** En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1, solvato de etanol tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 18.
- 60 **[0056]** En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 es un solvato de tetrahidrofurano.
- 65 **[0057]** En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1,

solvato tetrahidrofurano tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

[0058] En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1 es un solvato de metil terc-butil éter.

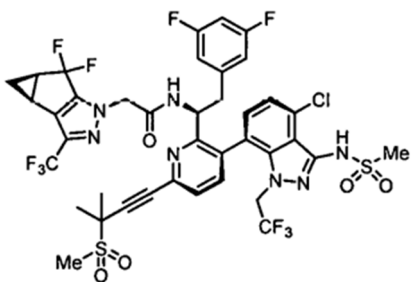
[0059] En algunas formas de realización, la forma cristalina de la sal de N,N,N-trimetiletanolamonio del Compuesto 1, el solvato de terc-butil metil éter tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 20.

[0060] La presente solicitud proporciona además un proceso de aumento de la cantidad de un compuesto isomérico del isómero A:



Isómero A

en relación con una cantidad de un compuesto isomérico del isómero B:



Isómero B

o la cantidad de un compuesto isomérico de Isómero B relativo a la cantidad de un compuesto isomérico de Isómero A, en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos, comprendiendo el proceso:

[0061] Poner en contacto la mezcla de partida con hidróxido de N,N,N-trimetiletanolamonio en presencia de un disolvente para formar una mezcla de sal de N,N,N-trimetiletanolamonio de ambos compuestos isoméricos, en la que la mezcla de sal tiene una mayor cantidad de la sal isomérica del Isómero A en relación con la cantidad de la sal isomérica del Isómero B, o una mayor cantidad de la sal de isómero de isómero B en relación con la cantidad de sal isomérica del isómero A, cuando se compara con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos del isómero A y el isómero B en la mezcla de partida.

[0062] En algunas formas de realización, el proceso comprende el aumento de la cantidad de un compuesto isomérico del isómero A en relación con una cantidad de un compuesto isómero de Isómero B. En algunas formas de realización, el disolvente se selecciona del grupo que consiste de acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter e isopropil éter, o cualquier mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, el proceso de incrementar la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero A con respecto a la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero B comprende además secar la mezcla de sal para formar una segunda mezcla de sal que comprende una cantidad incrementada de un compuesto isomérico del Isómero a con respecto a una cantidad de un compuesto isómero de Isómero B.

[0063] En algunas formas de realización, el procedimiento comprende el aumento de la cantidad de un compuesto isómero del Isómero B en relación con una cantidad de un compuesto isómero de Isómero A. En algunas formas de realización, la disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, isopropanol, diclorometano, éter isopropílico, heptano y tolueno, o cualquier mezcla de los mismos.

[0064] En algunas formas de realización, la sal de colina, o forma cristalina de los mismos descrita en este documento está enriquecida en el isómero A. En algunas formas de realización, la sal de colina o forma cristalina desvelada en este

documento se enriquece en Isómero B. Como se usa aquí, el término "enriquecido" se refiere a una cantidad aumentada de un compuesto, sal o compuesto isomérico particular en una mezcla en comparación con la cantidad del compuesto, sal o compuesto isomérico en la mezcla antes de enriquecerse. Por ejemplo, una mezcla enriquecida en un compuesto isomérico del isómero A tiene una mayor cantidad del compuesto isomérico del isómero A con respecto al compuesto isomérico del isómero B en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isoméricos del isómero A y el isómero B en una mezcla de partida.

[0065] La siguiente descripción se hace con el entendimiento de que la presente descripción ha de ser considerada como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no está destinada a limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los títulos utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de las afirmaciones de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

[0066] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente comprendido por un experto ordinario en la técnica.

[0067] Cuando los nombres comerciales se utilizan en este documento, se pretende que incluya de forma independiente el producto nombre comercial y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto nombre comercial.

[0068] Tal como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" y "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

[0069] "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0070] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

[0071] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o se puede convertir en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

[0072] "Sujeto" y "sujetos" se refieren a seres humanos, animales domésticos (p. ej., perros y gatos), animales de granja (p. ej., vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (p. ej., ratones, ratas, hámsters, conejillos de Indias, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

[0073] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una forma de realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o condición (p. ej., disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

[0074] Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, ralentizar, retrasar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de duración variable, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del sujeto a tratar. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el sujeto no desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un período de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un período de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Tales comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA se puede detectar usando métodos conocidos, como confirmar el estado VIH+ de un sujeto y evaluar el recuento de células T del sujeto u otra indicación del desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (p. ej., una afección que generalmente no está presente en sujetos con sistemas inmunitarios funcionales pero sí ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia e inicio.

[0075] Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de manera que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (p. ej., administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (p. ej., administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de agente infeccioso detectable (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con el desarrollo o la aparición de la enfermedad o el trastorno. Por lo tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección por VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de la terapia preventiva anti-VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH. Además, se entiende que la prevención puede no dar como resultado una protección completa contra la aparición de la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la prevención incluye reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno. La reducción del riesgo puede no resultar en la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

[0076] Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o condición detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. En riesgo indica que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o condición que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, los individuos en riesgo de SIDA son aquellos que tienen VIH.

[0077] Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o hasta una cantidad que es eficaz para proteger contra la contratación o aparición de una enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, puede ser necesaria una dosis única o dosis múltiples para lograr el resultado del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más agentes, se puede lograr un resultado deseable o beneficioso o se consigue. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (p. ej., efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

[0078] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción distinta de 1:1 es una mezcla "escalémica".

[0079] Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0080] La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que hacen girar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos y sales descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y/o rotación impedida alrededor de un eje de enlace y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente descripción pretende incluir todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, mezclas escalémicas, mezclas diastereoisómeras, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

[0081] Salvo que se defina expresamente lo contrario, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (p. ej. pueden existir tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una amida (p. ej., por estructura o nombre químico), se entiende que el tautómero del ácido imídico correspondiente está incluido en esta descripción y se describe de la misma manera que si la amida se mencionara expresamente ya sea sola o junto con el ácido imídico. Cuando puedan existir más de dos tautómeros, la presente descripción incluye todos esos tautómeros incluso si solo se representa una sola forma tautomérica por nombre químico y/o estructura.

[0082] Un experto en la técnica entiende que esta descripción también incluye cualquier sal descrita en el presente documento que puede enriquecerse en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, entre otros, deuterio (^2H o D).

- 5 **[0083]** Se dan a conocer también sales de colina del Compuesto 1 en el que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono puede estar reemplazado por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales sales pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales sales se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.
- 10 **[0084]** Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en las sales descritas también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Las sales marcadas isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.
- 15 **[0085]** Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros quirales y/o centros isómeros geométricos (isómeros E y Z), y ha de entenderse que todos estos isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros y geométricos se abarcan. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la forma de realización abarca, pero no se limita a la forma diastereoisómera o enantioméricamente enriquecida específica. Cuando no se especifica la quiralidad pero está presente, se entiende que la forma de realización está dirigida a la forma diastereomérica o enantioméricamente enriquecida específica; o una mezcla racémica o escalemica de dicho(s) compuesto(s).
- 20 **[0086]** En una forma de realización preferida, la divulgación actual se relaciona con el uso de las sales de colina y formas cristalinas de la invención en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus VIH que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de colina o forma cristalina a un sujeto que lo necesite.
- 25 **[0087]** En una forma de realización preferida, la divulgación actual se refiere al uso de las sales de colina y formas cristalinas de la invención en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus VIH que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de colina o forma cristalina a un sujeto que la necesita.
- 30 **[0088]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal de colina, o forma cristalina de los mismos que tiene un CE_{50} bajo. El valor CE_{50} se refiere a la concentración de un compuesto en un ensayo que alcanza el 50 % de la eficacia máxima. Un compuesto, sal o forma cristalina con una CE_{50} inferior logra una eficacia similar con el compuesto inferior, sal, o concentración de forma cristalina relativa a un compuesto, sal o forma cristalina con un mayor CE_{50} . Por lo tanto, una CE_{50} inferior se prefiere generalmente para el desarrollo de fármacos.
- 35 **[0089]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o forma cristalina de la misma que tiene una buena estabilidad física y/o química. Un aumento en la estabilidad general de un compuesto, sal o forma cristalina puede proporcionar un aumento en el tiempo de circulación en el cuerpo. Con menos degradación, se puede administrar un compuesto estable, una sal o una forma cristalina en dosis más bajas y aun así mantener la eficacia. Además, con menos degradación, hay menos preocupación por los subproductos de la degradación de un compuesto o sal.
- 40 **[0090]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o forma cristalina de la misma que tiene una mejor farmacocinética y/o perfiles farmacodinámicos y larga vida media. Es ventajoso que un fármaco tenga un aclaramiento moderado o bajo y una vida media prolongada, ya que esto puede conducir a una buena biodisponibilidad y una exposición alta en la exposición sistémica. Reducir el aclaramiento y aumentar el tiempo de vida media de un compuesto, sal o forma cristalina podría reducir la dosis diaria requerida para la eficacia y, por lo tanto, brindar un mejor perfil de eficacia y seguridad. Por lo tanto, los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y la vida media prolongada pueden proporcionar un mejor cumplimiento por parte del paciente.
- 45 **[0091]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, o forma cristalina de la misma que tiene un buen perfil farmacocinético de una formulación inyectable de liberación lenta. Es ventajoso que un fármaco tenga un CE_{50} bajo y una farmacocinética de acción prolongada, ya que esto puede conducir a una baja frecuencia de administración. La reducción de la frecuencia de administración puede proporcionar un mejor cumplimiento por parte del paciente. Reducir la frecuencia de administración puede ser deseable para pacientes con acceso difícil o limitado a la atención médica.
- 50 **[0092]** En algunas formas de realización, las sales de colina o las formas cristalinas descritas en el presente documento se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto. En algunas formas de realización, las sales de colina o las
- 55 **Métodos de uso**
- 60 **[0092]** En algunas formas de realización, las sales de colina o las formas cristalinas descritas en el presente documento se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto. En algunas formas de realización, las sales de colina o las

formas cristalinas descritas en el presente documento se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto con riesgo de infección. En algunas formas de realización, las sales de colina o las formas cristalinas descritas en el presente documento se usan para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido sexualmente. Se cree que las sales o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en este documento son activas contra los principales mutantes del VIH-1 seleccionados por inhibidores de la proteasa (PI) clínicos, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) e inhibidores de integrasa (INSTI).

[0093] En ciertas formas de realización, una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para uso en la terapia médica de una infección por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retraso se describe la aparición del SIDA en un sujeto (p. ej., un ser humano)).

[0094] Una forma de realización se refiere a una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o el SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

[0095] En ciertas formas de realización, se describe una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

[0096] En ciertas formas de realización, la administración es a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del tratamiento. En ciertas formas de realización, la administración es a un sujeto (p. ej., un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

[0097] En el presente documento se describe una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para uso en terapia. En una forma de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se usa en un método para tratar una infección por VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o para retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (p. ej., un ser humano).

[0098] También se describe en el presente documento una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para usar en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, se proporciona una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para usar en un método para tratar la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

[0099] En algunas formas de realización, aquí se describe una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para usar en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, se proporciona una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para usar en un método para tratar la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

[0100] En una forma de realización particular, se proporciona una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para evitar que la infección por VIH se arraigue si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo, para profilaxis de pre-exposición (PrEP) o profilaxis posterior a la exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo. En determinadas formas de realización, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, y un excipiente de colina.

[0101] En algunas formas de realización, se proporciona una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina de la misma, para evitar que la infección por VIH se arraigue si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en sangre, por ejemplo para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo.

[0102] En ciertas formas de realización, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (p. ej., VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de colina del Compuesto 1, o la forma cristalina del mismo, y un excipiente de colina.

5 **[0103]** Los ejemplos de personas con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, una persona que tiene riesgo de transmisión sexual del VIH.

10 **[0104]** En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es al menos aproximadamente un 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %. En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es de al menos un 75 %. En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es de aproximadamente el 80 %, el 85 % o el 90 %.

15 **[0105]** También se describe en el presente documento una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, para usar en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

[0106] También se describe en el presente documento una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

20 **[0107]** En ciertas formas de realización, una sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede usarse como herramienta de investigación.

Vías de administración

25 **[0108]** La sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina (también denominada en el presente documento como el ingrediente activo) puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del destinatario. En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados se pueden dosificar por vía parenteral. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas formas de realización, los compuestos, las sales y las formas cristalinas descritas están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

35 **[0109]** En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse con una jeringa adecuada para la administración del compuesto. En algunas formas de realización, la jeringa es desechable. En algunas formas de realización, la jeringa es reutilizable. En algunas formas de realización, la jeringa se llena previamente con la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina.

40 **[0110]** En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1, o un cocrystal o una forma cristalina del mismo, puede administrarse mediante inyección, utilizando un dispositivo de inyección. En algunas formas de realización, el dispositivo de inyección es o incluye una jeringa, que puede emplearse manualmente, o como parte de un dispositivo de inyección que contiene una jeringa, como, entre otros, uno con un protector de seguridad de la aguja. Se puede usar una amplia variedad de dispositivos de inyección, como, por ejemplo, y sin limitación, un autoinyector de mano o portátil, un inyector manual de mano o portátil, un inyector corporal, una jeringa, un inyector de chorro o un inyector de pluma, cada uno de los cuales puede ser reutilizable o desechable.

45 **[0111]** En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse con un autoinyector que comprende una jeringa. En algunas formas de realización, la jeringa es desechable. En algunas formas de realización, la jeringa es reutilizable. En algunas formas de realización, la jeringa se llena previamente con la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina.

Régimen de dosificación

50 **[0112]** La sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz para un período deseado de tiempo o duración, tal como al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, o al menos alrededor de 12 meses o más. En una variación, la sal o la forma cristalina se administra en un horario diario o intermitente. En una variación, la sal o la forma cristalina se administra mensualmente. En una variación, la sal o la forma cristalina se administra cada dos meses. En una variante, la sal o la forma cristalina se administra cada tres meses. En una variante, la sal o la forma cristalina se administra cada cuatro meses. En una variante, la sal o la forma cristalina se administra cada cinco meses. En una variación, la sal o la forma cristalina se administra cada 6 meses.

65 **[0113]** En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, se puede administrar a un sujeto durante al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 4 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse por vía subcutánea a un sujeto durante al menos aproximadamente un mes. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse por vía subcutánea o

intramuscular a un sujeto durante al menos aproximadamente 4 meses, o al menos aproximadamente 6 meses.

[0114] La dosificación o la frecuencia de dosificación de la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede ajustarse durante el curso del tratamiento, según el criterio del médico que la administre.

[0115] En algunas formas de realización, la dosificación o la frecuencia de dosificación de la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede ajustarse durante el curso del tratamiento, según el criterio del médico que administra.

[0116] La sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina de los mismos se puede administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra una vez al día.

[0117] En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, puede administrarse a un sujeto (p. ej., un ser humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra una vez al día. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra mensualmente. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra cada tres meses. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra cada cuatro meses. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra cada seis meses.

[0118] Una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento puede administrarse en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto. En determinadas formas de realización, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En ciertas formas de realización, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

[0119] En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, se administra en una dosis diaria de una vez. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra en una dosis una vez al día de aproximadamente 1 mg.

[0120] En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, se administra mensualmente. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra mensualmente a una dosis de aproximadamente 100 mg.

[0121] En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, se administra cada 6 meses. En algunas formas de realización, la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, se administra cada 6 meses a una dosis de aproximadamente 600 mg.

Composiciones farmacéuticas

[0122] Las composiciones farmacéuticas descritas aquí comprenden una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, descrita en este documento junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

[0123] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento comprenden una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en este documento junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

[0124] Las composiciones farmacéuticas que comprenden la sal de colina del Compuesto 1, o su forma cristalina, descrita en el presente documento, pueden prepararse con vehículos convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes que incluyen deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas se pueden preparar en forma estéril, y cuando se pretende que se administren mediante una administración distinta a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los expuestos en Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares.

[0125] Si bien es posible que el ingrediente activo se administre solo, puede ser preferible presentar el ingrediente activo como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos la sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento junto con uno o más vehículos aceptables. El (los) vehículo(s) es (son) "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

[0126] Las composiciones incluyen las adecuadas para diversas vías de administración. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones se pueden preparar asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2006.

[0127] Las composiciones descritas en este documento que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluye, pero no se limita a cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[0128] Cuando se usa para uso oral por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires se pueden preparar. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0129] En algunas formas de realización, se describe en la presente memoria son formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos), que pueden prepararse a partir de la extrusión de fusión en caliente o tecnologías de dispersión del secado por pulverización (SDD).

[0130] En algunas formas de realización, se describe en el presente documento cápsulas duras llenas de polvo, perlas, o gránulos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

[0131] En algunas formas de realización, se describe aquí cápsulas duras o blandas llenas de mezclas líquidas o semi-sólidas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, aceites solubilizantes tales como aceite de maíz, aceite de sésamo o aceite de maíz; triglicéridos de cadena media y ésteres relacionados, tales como aceite de semilla de palma derivatizado o aceite de coco; sistemas de lípidos autoemulsionantes (SEDDS o SMEDDS), tales como triglicérido caprílico o monocaprilato de propilenglicol; modificadores de la viscosidad, tales como alcohol cetílico, alcohol estéril, estearato de glicerol; y agentes solubilizantes y tensioactivos, tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, etanol, aceite de ricino polietoxilado, poloxámeros o polisorbatos.

[0132] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en este documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0133] En algunas formas de realización, la preparación inyectable estéril según la invención puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un no tóxico diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de

sodio. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0134] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En determinadas formas de realización, la suspensión es una micro suspensión. En determinadas formas de realización, la suspensión es una nanosuspensión.

[0135] En algunas formas de realización, las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos. Ejemplos de excipientes adecuados son bien conocidos por la persona experta en la técnica de formulación parenteral y pueden encontrarse por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey y Quinn), 6ª edición de 2009.

[0136] Los ejemplos de solubilizantes excipientes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) incluye, pero no se limita a polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas formas de realización, se describe aquí una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) que comprende una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en este documento y un poloxámero, en particular poloxámero 338. En algunas formas de realización, la cantidad de poloxámero (por ejemplo, poloxámero 388) en una administración parenteral descrita en este documento es menos de aproximadamente 5%, tal como menos de aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1% o aproximadamente 0,5%.

[0137] En algunas formas de realización, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) descrita en la presente es una suspensión acuosa. En algunas formas de realización, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) descrita en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento y solución salina. En algunas formas de realización, la formulación parenteral (p. ej., una formulación SC o IM) descrita en este documento es una suspensión acuosa que comprende una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, descrita en este documento solución salina, y un poloxámero (como poloxámero 338, 188 o 207).

[0138] En ciertas formas de realización, la composición se describe como una forma de dosificación sólida, incluyendo una forma de dosificación inyectable sólido, tal como una forma de depósito sólido.

[0139] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de tratamiento previsto y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas formas de realización, el material portador varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95% de las composiciones totales (peso: peso).

[0140] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas formas de realización pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0141] En ciertas formas de realización, una composición que comprende un ingrediente activo descrito en este documento en una variación no contiene un agente que afecta a la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por tanto, se entiende que las composiciones que comprenden una sal de colina del Compuesto 1, o una forma cristalina de la misma, en determinadas formas de realización no comprenden un agente que pudiera afectar (por ejemplo, ralentizar, obstaculizar o retardar) el metabolismo de la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con la sal o forma cristalina. También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en este documento en ciertas formas de realización no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizaría, obstaculizaría o retrasaría) el metabolismo de una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con la sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo.

Kits y artículos de fabricación (revelados pero no reivindicados)

[0142] La presente descripción se refiere a un kit que comprende una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, descrita en este documento. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, tal como para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA o como herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque también se aceptan medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico) que contengan instrucciones.

[0143] La presente descripción también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, descrita en este documento. Opcionalmente asociado con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede empaquetar en contenedores separados o algunos componentes se pueden combinar en un contenedor cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes multidosis) o subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y empaquetarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (p. ej., farmacias hospitalarias y farmacias de compuestos).

[0144] En algunas formas de realización, la presente descripción también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, descrita en este documento. Opcionalmente asociado con dicho contenedor(s) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede empaquetar en contenedores separados o algunos componentes se pueden combinar en un recipiente cuando lo permitan la reactividad cruzada y la vida útil. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes multidosis) o subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y estar empaquetados en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias de compuestos).

[0145] También se describen artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de una sal de colina del Compuesto 1, o forma cristalina del mismo, descrita en este documento en un embalaje adecuado para el uso en los métodos descritos aquí. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Además, un artículo de fabricación puede esterilizarse y/o sellarse.

EJEMPLOS

Métodos generales

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

[0146] Se recogieron los patrones de XRPD en un difractómetro PANalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales bajo los siguientes parámetros experimentales: 45 KV, 40 mA, $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, rango de barrido 2 a 40° , tamaño de paso 0,0084 o 0,0167°, tiempo de medición: 5 min.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

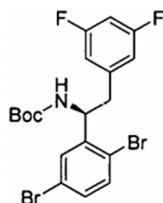
[0147] Termogramas de DSC se recogieron en un sistema de TA Instruments Q2000 equipado con un auto-muestreador de 50 posiciones. La calibración de energía y temperatura se realizó con indio certificado. Típicamente, se calentó de 1 a 5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio con agujeros de alfiler, a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de 25°C a 300°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min sobre la muestra durante toda la medición. El inicio de la endotermia de fusión se informó como el punto de fusión.

Resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN)

[0148] Espectros de ^1H RMN se recogieron en un instrumento Varian 400-MR 400 MHz con cambiador de muestras 7620AS. Los parámetros de protones predeterminados son los siguientes: ancho espectral: 14 a -2 ppm (6397,4 Hz); retardo de relajación: 1 seg; pulso: 45 grados; tiempo de adquisición: 2,049 s; número de exploraciones o repeticiones: 8; temperatura: 25°C . Las muestras se prepararon en dimetilsulfóxido- d_6 , a menos que se indique lo contrario. El análisis fuera de línea se llevó a cabo utilizando el software MestReNova.

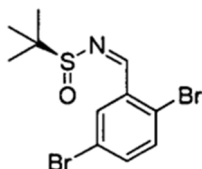
Intermedio 1. (S)-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

[0149]



Paso 1. (S)-N-((3,6-Dibromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida

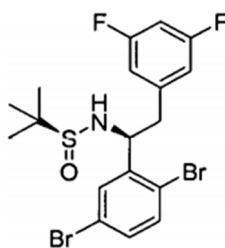
[0150]



[0151] 3,6-Dibromopicolinaldehído (76,0 g, 0,287 mol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,51 g, 0,301 mol) se combinaron en NMP (N-metil-2-pirrolidona) (200 ml). A la mezcla de reacción se le añadió Cs_2CO_3 (41,94 g, 0,316 mol) como un sólido en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y luego se enfrió a aproximadamente 5°C. Se añadió agua (1,3 L) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 1 h, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (5 x 100 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 368,9 [M+H]⁺.

Paso 2. (S)-N-((S)-1-(3,6-Dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

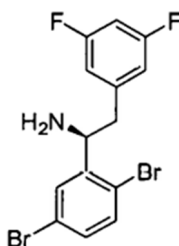
[0152]



[0153] Un recipiente de reacción se cargó con (S)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (65,5 g, 177,95 mmol) seguido de DMF (dimetilformamida) (260 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min hasta que se volvió homogénea y la solución se enfrió a aproximadamente 8°C. A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de (3,5-difluorobencil)zinc (0,5 M en tetrahidrofurano (THF), 516,04 ml) gota a gota durante aproximadamente 90 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2,5 h más. A la mezcla de reacción, se añadió AcOH (ácido acético) al 5% en agua (640 ml) durante aproximadamente 10 minutos seguido de CPME (ciclopentil metil éter) (320 ml) en una porción. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con AcOH al 5% (320 ml), luego se trató con NaOH 0,5 M (330 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. A la mezcla bruta se le añadió MeOH (metanol) (33 ml). A la mezcla en agitación se le añadió gota a gota HCl 3 M en CPME (128 ml) durante aproximadamente 15 minutos. Después de agitar durante aproximadamente 1 h, el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con hexano (300 ml) y el producto se extrajo con agua (450 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 8 M y se extrajo con CPME (375 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para proporcionar el compuesto del título en solución que se usó directamente en la siguiente reacción. EM (m/z) 497,0 [M+H]⁺.

Paso 3. (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina

[0154]



[0155] La solución resultante de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida se diluyó con CPME a un volumen de 700 ml al cual se le añadió acetonitrilo (350 ml). A la mezcla en agitación, se le añadió gota a gota HCl concentrado (37%, 16,4 ml) durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente.

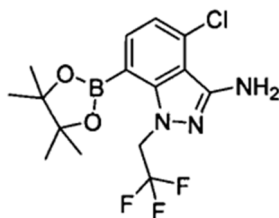
La suspensión espesa se agitó vigorosamente durante aproximadamente 4 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con CPME (ciclopropilmetiléter): ACN 2:1 para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 393,3 $[M+H]^+$.

Paso 4. (S)-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

[0156] Un recipiente de reacción se cargó con 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofurano) (190 ml), agua (190 ml) y (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (46,9 g, 0,11 mol) seguido de adición en porciones de NaHCO_3 (30,34 g, 0,36 mol). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 5°C y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (27,47 g, 0,13 mol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 h y a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (metil *terc*-butil éter). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 492,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,85 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 3H), 5,33 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,36 (s, 9H).

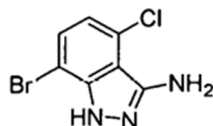
Intermedio 2. 4-Cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina

[0157]



Paso 1. 7-Bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina

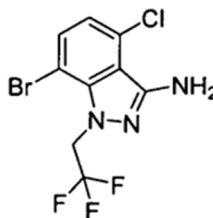
[0158]



[0159] A 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (13,9 g, 59,3 mmol) en EtOH (etanol) (60 ml) se añadió hidrazina monohidrato (5,77 ml). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOH (20 ml) para permitir la agitación. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con EtOH frío y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 247,9 $[M+H]^+$.

Paso 2. 7-Bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina

[0160]



[0161] Un reactor se cargó con 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (397,2 g, 1,6 mol) y Cs_2CO_3 (1,052 g, 3,2 mol) y después se diluyó con DMF (dimetilformamida) (4.000 ml). A esto se le añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (463,2 g, 1,9 mol) a través de un embudo de adición. Una vez completada la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora, momento en el que se añadió lentamente H_2O (16 L). Una vez completada la adición, se dejó agitar la mezcla durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 15°C. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se suspendieron en DMF (800 ml). A esto se añadió H_2O (4800 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 330,1 $[M+H]^+$.

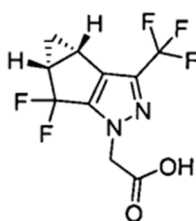
Paso 3. 4-Cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina

[0162] Un recipiente de reacción se cargó con 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (15,00 g, 45,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,39 g, 68,49 mmol), propionato de potasio (15,36 g, 136,98 mmol), dioxano (90 ml) y DMF (dimetilformamida) (30 ml).

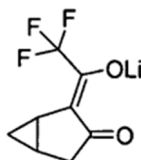
[0163] Se añadió bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (0,64 g, 0,91 mmol) y la solución de reacción se desgasificó burbujeando argón durante aproximadamente 2 min. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 105°C durante aproximadamente 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con gel de sílice con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución de LiCl al 5% y salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con IPAc/heptano (1/10) a aproximadamente 60°C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para producir el compuesto del título. EM (m/z) 376,7 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 3. Ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético

[0164]

*Paso 1. 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio*

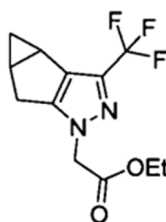
[0165]



[0166] Se cargó un reactor con bicyclo[3.1.0]hexan-3-ona (95,6 g, 0,99 mol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (113,2 ml, 0,95 mol) y THF (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio) (1 l de solución 1,0 M en THF, 1 mol) mediante un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 1°C. Una vez completada la adición, se añadieron hexanos (235 ml) en una corriente constante a través de un embudo de adición y se agitó durante aproximadamente 15 min. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos (3 3 400 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Paso 2. 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo

[0167]

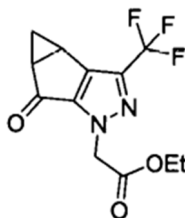


[0168] Se cargó un reactor con 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (177,2 g, 0,89 mol) y EtOH (etanol) (779 ml). La temperatura se llevó y se mantuvo a aproximadamente 0°C. Se añadió HCl en dioxano (4,0 N, 443 ml) mediante un embudo de adición seguido de la adición de sal HCl sólida de hidrazinoacetato de etilo (138,4 g, 0,90 mol). La temperatura de reacción se ajustó a aproximadamente 35°C. Después de aproximadamente 1 h, el volumen de reacción se redujo en ~ 40% por destilación a presión reducida. Se añadió agua (1,3 L) con agitación vigorosa y la temperatura se ajustó a aproximadamente 15°C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua

(3 x 500 ml), hexanos (3 x 400 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 275,1 $[M+H]^+$.

Paso 3. 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo

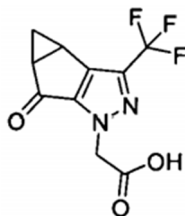
[0169]



[0170] Un reactor fue cargado con 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (291.2 g, 1,06 mol), 1 (acetonitrilo) (1,65 L) y agua (825 mL) al que N-hidroxifthalimida (17,4 g, 0,103 mol) y NaClO_2 (41,0 g, 0,45 mol, -20 % de la cantidad total a agregar). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C y el NaClO_2 restante (163,0 g, 1,80 mol) se añadió en cinco porciones durante aproximadamente 2 h. Después del consumo del material de partida, la temperatura se ajustó a aproximadamente 20°C y se añadió bisulfito de sodio acuoso (40% p/p, 350 ml) mediante un embudo de adición. Se añadió acetato de etilo (1,75 L) y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (acetato de etilo) (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO_3 (500 ml) y 1:1 de agua/salmuera (500 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se coevaporó con IPAc (acetato de isopropilo) (300 ml). El sólido crudo se cristalizó en una mezcla de IPAc/heptano. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 289,0 $[M+H]^+$.

Paso 4. Ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético

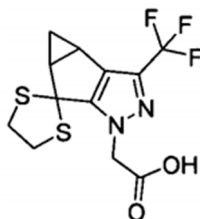
[0171]



[0172] A una solución de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (80,40 g, 278,95 mmol) en 2-MeTHF (167 ml) se añadió con hidróxido de sodio acuoso 2 M (167 ml). Después de aproximadamente 25 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-MeTHF y se acidificó lentamente por la adición gota a gota de HCl concentrado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de 2-MeTHF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo. Se añadió hexanos con agitación vigorosa hasta que se observó la formación de un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 259,00 $[M-H]^-$.

Paso 5. Ácido 2-(3-(Trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-5,2'-[1.3]ditiolano]-1(3bH)-il)acético

[0173]

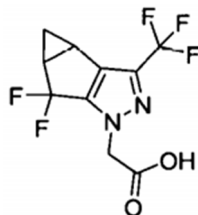


[0174] A una solución de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-

1-il)acético (3,0 g, 11,5 mmol) en DCM (diclorometano) (25 ml) se añadió 1,2-etanoditiol (1,07 ml, 12,68 mmol) seguido de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (4,0 ml, 28,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (60 mL) y 2-MeTHF (60 mL). La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y la solución se diluyó con hexanos (12 mL) con agitación vigorosa para proporcionar un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 337,12 [*M*+H]⁺.

Paso 6. Ácido 2-(5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético

[0175]



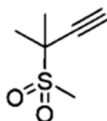
[0176] A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12,75 g, 44,6 mmol) en DCM (35 ml) se añadió hidrófluoruro de piridina (5,0 ml) a aproximadamente 0°C. La suspensión se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 10 minutos. A la suspensión se añadió una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acético (5,00 g, 14,9 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 15 minutos más. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) con agitación vigorosa. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó a pH ~1 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de MTBE (metil *terc*-butil éter). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se recogió en MTBE (16 ml) y se filtró para eliminar cualquier sólido resultante. A continuación, la solución se extrajo con NaOH 2 N (16 ml). La capa acuosa se diluyó con agua (16 ml) con agitación vigorosa y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. El sólido resultante se eliminó por filtración. La capa acuosa se acidificó mediante la adición gota a gota lenta de HCl concentrado a pH ~1 con agitación vigorosa para proporcionar un precipitado sólido. El sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 281,12 [*M*+H]⁺.

Paso 7. Ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético

[0177] Ácido 2-(5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético se separó en sus enantiómeros constituyentes ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético (Intermedio 3) y ácido 2-((3bR,4aS)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético, por cromatografía de fluidos supercríticos quirales (SFC) en las siguientes condiciones: Instrumento: Thar 350 SFC preparativo; Columna: ChiralPak IC-10 u, 300 x 50 mmI.D; Fase móvil: 35% Isopropanol (0,1% NH₃·H₂O) y CO₂; Caudal: 200 ml/min; Temperatura de la columna: 38°C; Detección UV: 220 nm; Preparación de la muestra: el compuesto se disolvió en isopropanol hasta ~ 45 mg/mL; Inyección: 6,5 ml por inyección. SFC Analítica [fase móvil: A para CO₂ y B para Isopropanol (0,05% DEA); Gradiente: B 20%; A; Caudal: 2,35 ml/min; Columna: Chiralpak IC-3, 150 x 4,6 mm, 3 µm; longitud de onda: 254 nm]. El isómero deseado, ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acético, eluido at = 3,39 min; ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,93 (s, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Intermedio 4: 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino:

[0178]

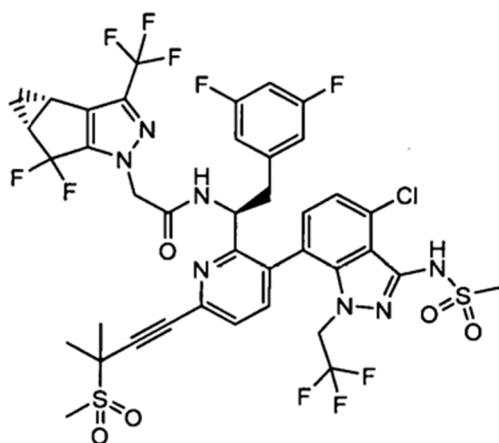


[0179] A una suspensión agitada de metanosulfonato de sodio (18,47 g, 175,5 mmol) y cloruro de cobre (I) (1,45 g, 14,6 mmol) en DMF (dimetilformamida) (50 ml) se añadió gota a gota 3-cloro-3-metilbut-1-ino (15,00 g, 146,3 mmol, 16,4 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a alrededor de 40°C y se agitó durante alrededor de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía

en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Mp: 114,8-115,5°C. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

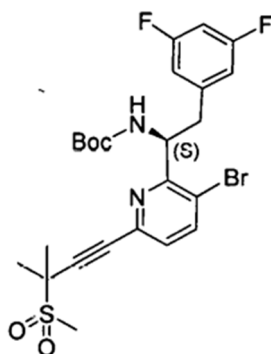
Ejemplo 1. *N-((S)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-c]pirazol-1-il)acetamida (Compuesto 1)*

[0180]



Paso 1. *(S)-1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo*

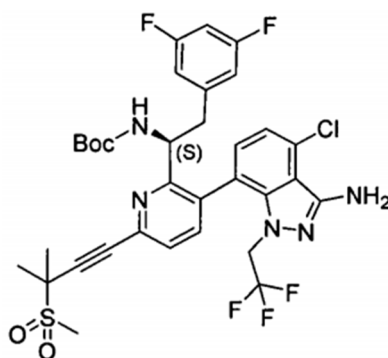
[0181]



[0182] Se cargó un reactor con *(S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo* (Intermedio 1, 50,00 g, 101,8 mmol), 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino (17,86 g, 122,2 mmol), DMF (dimetilformamida) (90 mL) y Et₃N (trimetilamina) (42,5 mL, 305,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50°C. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,14 g, 3,1 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,58 g, 3,1 mmol). Después de aproximadamente 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (acetonitrilo) (200 mL) y luego con NH₄Cl ac. al 7% se añadió gota a gota (200 mL). Se formó una suspensión y se ajustó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 h, los sólidos se recogieron por filtración. La torta se lavó dos veces con MeCN/agua (1:1, 75 mL) y MTBE (metil terc-butil éter) (75 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 556 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,57 - 5,45 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 4H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,40⁺ (s, 7H), 1,30⁺ (s, 2H). *indica la presencia de atropisómeros en una proporción de 4,6:1.

Paso 2. *(S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo*

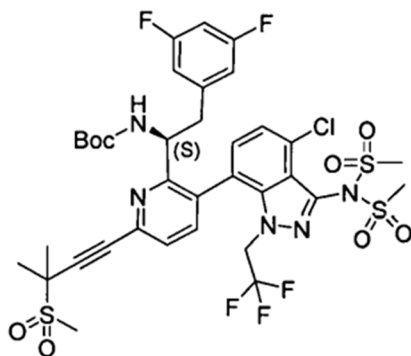
[0183]



[0184] (S)-1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de *terc*-butilo (1000,0 mg, 1,79 mmol), 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (808,5 mg, 2,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (65,6 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (876,7 mg, 2,69 mmol) en un matraz de fondo redondo y colocado bajo argón. Se añadieron dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y la suspensión se desgasificó burbujeando argón durante aproximadamente un minuto. Después de la desgasificación, el matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a aproximadamente 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 726,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,69-7,55 (m), 7,55 - 7,42 (m), 7,16 - 7,06 (m), 7,07 - 6,96 (m), 6,89 (d), 6,60 (tt), 6,44 (dd), 6,20 (d), 6,16 (d), 6,08 (s), 5,69-5,53 (m), 5,29 (s), 5,26 (d), 4,95 - 4,85 (m), 4,64 (q), 4,59 - 4,46 (m), 4,36 - 4,19 (m), 3,94 - 3,76 (m), 3,64 - 3,54 (m), 3,18 (s), 3,17 (s), 3,01 - 2,84 (m), 2,78-2,68 (m), 1,86 - 1,82 (m), 1,38 (s), 1,34 (s), 1,26 (s), 1,23 (s), 1,15 (s).

Paso 3. (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de *terc*-butilo

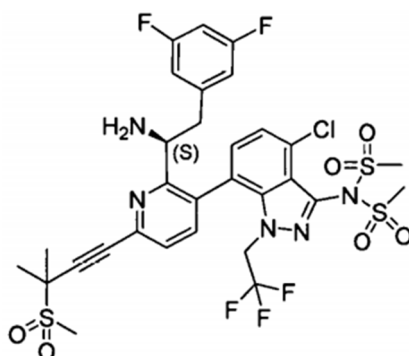
[0185]



[0186] (S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de *terc*-butilo (37,89 g, 52,18 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (380 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se le añadió trietilamina (21,82 ml, 156,54 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (8,08 ml, 104,36 mmol). Cuando se completó la reacción, se añadió agua (200 ml) y se agitó durante aproximadamente 0,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un pequeño volumen. Se añadieron hexanos. La suspensión líquida se decantó. El sólido restante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*): 882,69 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,87 (d), 7,83 (d), 7,76 (s), 7,74 (s), 7,69 (s), 7,67 (s), 7,65 (s), 7,52-7,47 (m), 7,46 (s), 7,37 (d), 7,33 (d), 7,11 - 7,03 (m), 4,79 - 4,55 (m), 4,51 (t), 4,36 (dt), 4,20 - 4,05 (m), 3,64 (s), 3,62 (s), 3,60 (s), 3,59 (s), 3,23 (s), 3,04 (d), 3,01 (d), 2,95 - 2,83 (m), 1,81 (s), 1,34 (s), 1,29 (s), 0,98 (s).

Paso 4. (S)-N-(7-(2-(1-Amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

[0187]



[0188] A (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (39 g, 44 mmol) disuelto en metileno cloruro (120 mL) se añadió ácido trifluoroacético (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se vertió lentamente en hielo frío acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*): 782,84 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,61 (d), 7,54-7,44 (m), 7,40 (d), 7,33 (d), 7,20 (d), 6,66 - 6,57 (m), 6,44 (d), 6,33 (d), 6,17 (d), 4,64 (s), 3,68 (s), 3,64 (s), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,19 (s), 3,05 (dd), 2,85 - 2,72 (m), 1,86 (s), 1,62 (s).

Paso 5. N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

[0189] (S)-N-(7-(2-(1-Amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonilo)metanosulfonamida (1757 mg, 2,25 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (intermedio 3, 666 mg, 2,36 mmol) y HATU (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)hexafluorofosfato de 3-óxido (854 mg, 2,25 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMF (dimetilformamida) (10,0 ml). A la solución se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,80 ml, 4,49 mmol) a una velocidad rápida gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos para proporcionar el intermedio N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida que no se aisló (EM (*m/z*) 1046,65 [M+H]⁺). A la solución se añadió solución de hidróxido de sodio ac. 2N (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con dos porciones de solución de cloruro de litio al 5% seguido de salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título como un sólido amorfo. EM (*m/z*) 968,24 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,87-7,57 (m), 7,33 - 7,09 (m), 6,80 - 6,70 (m), 6,54 (d), 6,47 (d), 6,37 - 6,19 (m), 5,02 - 4,94 (m), 4,90 - 4,70 (m), 4,70 - 4,51 (m), 3,94 (dq), 3,32-3,28 (m), 3,23 (d), 3,07 (dd, *J* = 13,1, 7,6 Hz), 2,93 (dd), 2,68 - 2,35 (m), 1,81(s), 1,41 (q), 1,12 - 1,00 (m). ¹⁹F RMN (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -63,65, -71,78 (t), -72,35 (t), -82,75 (dd), -105,70 (ddd), -111,73 a -113,10 (m).

Ejemplo 2. Sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (Colina) N-((S)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida

[0190] Se agitaron 100 mg del Compuesto 1 y 25 mg de solución de hidróxido de colina (50 % en agua, 1 eq.) en aproximadamente 1 ml de alcohol isopropílico (IPA). La mezcla se secó para proporcionar sólidos amorfos. Se añadió aproximadamente 1 ml de IPA a los sólidos, que permanecieron como sólidos amorfos después de agitar durante aproximadamente 2 horas. Se añadieron 10 ml de agua y la mayoría de los sólidos se disolvieron. La solución se mantuvo a aproximadamente 21°C y cristalizó durante varios días. Los cristales, que se obtuvieron después de filtración y se secaron a aproximadamente 50°C bajo vacío, se designaron como la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina I. ¹H-RMN mostró que la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina, se enriqueció en el Isómero B, como se muestra en la Figura 1 (trazado superior).

[0191] Los cristales del experimento descrito anteriormente fueron inicialmente cristales voluminosos. Después de dos meses en condiciones ambientales en un vial sellado sin agitación, los cristales se convirtieron en agujas. XRPD mostró un patrón diferente para las agujas, en comparación con los cristales voluminosos originales, como se muestra en la Figura 2.

[0192] El espectro de ^1H -RMN confirmó que los cristales de las agujas seguían siendo la sal de colina, pero enriquecidos en el isómero A (Figura 1, parte inferior rastro). El análisis UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) mostró que contiene aproximadamente un 64,8 % de isómero A y aproximadamente un 35,1 % de isómero B. Después del secado, este material perdió cristalinidad, como se muestra en la Figura 3, y se designó como *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Material A. Se realizaron experimentos adicionales agitando la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina o el Material A en otros disolventes a aproximadamente 22°C. Las sales formadas a partir de MeOH, DCM o tolueno se enriquecieron en el isómero B y las sales de MeCN, 2-MeTHF, *i*-PrOAc, EtOH, THF o MTBE se enriquecieron en el isómero A.

Forma I

[0193] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina, se enriqueció en Isómero B y se preparó como se describe anteriormente. El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina se muestra en la Figura 4. En la Tabla 1 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 1.

Pico Nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	5,5	7
2	7,5	41
3	7,9	23
4	9,8	16
5	13,1	12
6	14,2	11
7	14,9	100
8	15,7	73
9	16,0	45
10	16,8	68
11	17,6	78
12	19,3	46
13	20,8	35
14	21,6	36
15	22,4	57
16	23,6	25
17	26,8	12

[0194] El termograma DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina se muestra en la Figura 5 y se exhibe un inicio de fusión de aproximadamente 157°C.

Forma II

[0195] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la forma cristalina II se enriqueció en Isómero B y se obtuvo suspendiendo el sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina en MeOH/IPE (mezcla 1:1 en volumen) durante una semana a aproximadamente 22°C, filtrar y secar los sólidos a aproximadamente 22 a aproximadamente 50°C al vacío.

[0196] El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la forma cristalina II se muestra en la Figura 6. Una lista de los picos de 2-theta se proporciona en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2.

Pico Nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,5	16
2	9,6	15
3	14,0	11
4	14,7	36
5	14,9	43
6	16,1	43
7	16,9	100
8	18,5	17
9	19,1	21
10	19,6	19

(Continuación)

Pico N°	2-theta	Rel. Int. (%)
11	20,2	22
12	20,8	56
13	21,0	36
14	22,5	18
15	23,3	16
16	24,5	20
17	25,4	11
18	26,5	28
19	27,8	18
20	30,7	13
21	33,0	6
22	34,1	7
23	35,2	11

[0197] El termograma de DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la forma cristalina II se muestra en la Figura 7 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 147°C.

Forma III

[0198] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la forma cristalina III se enriquece en el isómero B y se obtuvo suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina I o Material A en una mezcla de DCM/heptano (mezcla 1:1 en volumen) a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 24 h, filtrando y secando los sólidos a aproximadamente 50°C al vacío.

[0199] El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina III se muestra en la Figura 8. Una lista de los picos de 2-theta se proporciona en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3.

Pico N°	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,8	30
2	8,1	29
3	8,3	23
4	9,8	16
5	11,4	8
6	12,3	7
7	13,6	4
8	14,1	15
9	15,0	36
10	15,7	100
11	16,2	31
12	16,7	46
13	17,6	35
14	18,1	31
15	19,2	28
16	19,4	30
17	20,0	53
18	21,1	37
19	21,7	53
20	22,3	17
21	23,0	26
22	23,7	20
23	24,8	8
24	26,9	10

[0200] El termograma DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma cristalina III, se muestra en la Figura 9 y se exhibe un inicio de fusión de aproximadamente 144°C.

Forma IV

[0201] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma IV cristalina está enriquecida en el isómero B y se obtuvo suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina o Material A en tolueno durante aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 22°C, filtrando y secando los sólidos a aproximadamente 50°C al vacío. El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma IV cristalina se muestra en la Figura 10. En la Tabla 4 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 4.

Pico Nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,5	20
2	8,0	24
3	9,5	12
4	9,9	10
5	11,9	7
6	14,0	11
7	14,8	57
8	16,1	19
9	17,0	100
10	18,6	11
11	19,7	21
12	20,3	72
13	21,1	44
14	21,7	22
15	22,3	25
16	23,7	23
17	24,6	21
18	25,6	9
19	26,7	29
20	27,7	12
21	29,6	7
22	30,9	12

[0202] El termograma de DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina IV se muestra en la Figura 11 y exhibe un inicio de fusión de aproximadamente 136°C.

Forma V

[0203] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma V se enriqueció en Isómero A y se preparó suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Material A en MeCN/IPE (mezcla 1:1 en volumen) a aproximadamente 22°C, filtrando y secando los sólidos a aproximadamente 50°C al vacío.

[0204] El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina V se muestra en la Figura 12. Una lista de los picos 2-theta se proporciona en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5.

Pico Nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	6,9	28
2	7,9	54
3	10,7	52
4	11,9	15
5	12,5	31
6	12,9	19
7	14,0	20
8	14,5	49
9	14,8	34
10	15,6	43
11	15,9	61
12	16,7	53
13	17,0	45
14	17,3	53
15	17,6	100

(Continuación)

Pico N°	2-theta	Rel. Int. (%)
16	17,8	62
17	18,7	28
18	19,1	22
19	19,6	18
20	21,1	65
21	21,8	59
22	22,8	62
23	23,2	45
24	23,9	33
25	24,4	6
26	25,1	10
27	25,7	24
28	26,0	29
29	26,9	48
30	27,3	29
31	28,1	9
32	29,1	26
33	31,4	11
34	31,7	22
35	35,0	12

[0205] El termograma de DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma V cristalina se muestra en la Figura 13 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 159°C.

Forma VI

[0206] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina VI fue enriquecida en isómero A y se preparó suspendiendo la sal de ***N,N,N*-trimetiletanolamonio** (colina) del Compuesto 1, Material A en 2-MeTHF a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 24 h, filtrando y secando los sólidos a aproximadamente 50°C al vacío.

[0207] El patrón de XRPD de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina VI se muestra en la Figura 14. Una lista de los picos 2-theta se proporciona en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6.

Pico N°	2-theta	Rel. Int. (%)
1	4,2	5
2	6,1	21
3	8,6	63
4	9,5	26
5	11,7	9
6	13,8	14
7	15,4	20
8	16,6	18
9	18,3	25
10	19,1	28
11	20,4	100
12	21,9	53
13	22,5	55
14	24,2	37
15	25,2	34
16	28,3	9

[0208] El termograma de DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma VI se muestra en la Figura 15 y se exhibe un inicio de fusión de aproximadamente 121°C.

Forma VII

[0209] La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma VII cristalina se enriqueció en el Isómero A

y se preparó suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Material A en *i*-PrOAc a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 24 h, filtrando y secando los sólidos a aproximadamente 50°C al vacío.

[0210] El patrón de XRPD La sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la forma cristalina VII se muestra en la Figura 16. Una lista de los picos 2-theta se proporciona en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7.

Pico Nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	4,7	13
2	5,5	3
3	7,3	100
4	8,9	88
5	9,5	76
6	13,3	13
7	14,0	15
8	15,2	18
9	16,4	15
10	17,6	9
11	18,3	29
12	19,6	24
13	20,5	32
14	21,5	27
15	22,3	55
16	23,9	9
17	24,9	36
18	26,5	8
19	28,4	18
20	30,7	3
21	35,8	3

[0211] El termograma de DSC de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, la Forma cristalina VII se muestra en la Figura 17 y se exhibe un inicio de fusión de aproximadamente 144°C.

Ejemplo 3. Sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) de *N*-((*S*)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1.2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, solvato de etanol

[0212] La forma de solvato de etanol de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1 se enriqueció en Isómero A y se preparó suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina o Material A en una mezcla de EtOH/heptano (mezcla 1:1 en volumen) a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 24 h. El patrón XRPD de la forma de solvato de etanol se muestra en la Figura 18. Después del secado, este material perdió cristalinidad.

Ejemplo 4. Sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) *N*-((*S*)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, solvato de tetrahydrofurano (THF)

[0213] La forma de solvato de tetrahydrofurano (THF) de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1 se enriqueció en el isómero A y se preparó suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Forma I cristalina o Material A en una mezcla de THF/heptano (mezcla 1:1 en volumen) a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 24 h. El patrón XRPD de la forma de solvato de tetrahydrofurano se muestra en la Figura 19. Después del secado, este material perdió cristalinidad.

Ejemplo 5. Sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) de *N*-((*S*)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, solvato de metil *terc*-butil éter (MTBE)

[0214] La forma de solvato de metil *terc*-butil éter (MTBE) de la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1 se enriqueció en el isómero A y se preparó suspendiendo la sal de *N,N,N*-trimetiletanolamonio (colina) del Compuesto 1, Material A en MTBE a aproximadamente 22°C durante aproximadamente dos semanas. El patrón XRPD del solvato de

metil *tert*-butil éter (MTBE) se muestra en la Figura 20. Después del secado, este material perdió cristalinidad.

[0215] La síntesis representativa de los compuestos descritos en el presente documento también se puede encontrar en la solicitud de patente de EE. UU. N° 15/680.041, presentada el 17 de agosto de 2017, que se publicó como solicitud de patente estadounidense N° 2018-0051005 A1 el 22 de febrero de 2018.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A.

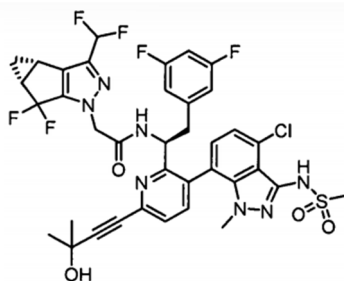
Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

[0216] Para el ensayo antiviral, se agregaron 0,4 µL de una concentración de prueba 189X del compuesto diluido en serie tres veces en DMSO a 40 ml de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10 % FBS, 1 % penicilina-estreptomicina, 1 % L-glutamina, 1 % HEPES) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado.

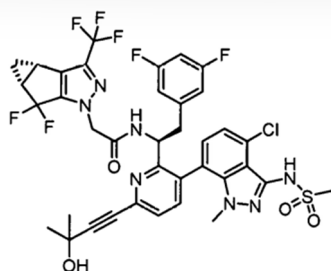
[0217] Se preinfectaron alícuotas de 1 mL de células MT4 durante 3 horas a 37°C con 25 µL de medio de crecimiento celular (simuladamente infectado) o una dilución 1:250 nueva de una reserva de ABI concentrada de VIH-IIIb (0,004 m.o.i.). Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en medio de cultivo celular y se añadieron 35 µL (2000 células) a cada pocillo de las placas de ensayo.

[0218] Las placas de ensayo fueron entonces mantenidas en una atmósfera humidificada, 5% de CO₂ incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, 25 µL de 2X concentró CellTiter-Glo™ Reactivo (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Valores CE₅₀ se calcularon como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de VIH-1 de replicación.

[0219] Como se describe en los Ejemplos BD, el Compuesto 1 proporciona ventajas en comparación con los compuestos estructuralmente cercanos (en el presente documento designados como los compuestos A y B) dados a conocer en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2014/0296266A1 y 2014/0303164A1:



Compuesto A



Compuesto B

Ejemplo B.

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

[0220] La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC₅₀ correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A) excepto que se usaron células no infectadas.

[0221] El compuesto de la presente descripción demuestra actividad antiviral (Prueba A) como se muestra en la Tabla A en comparación con el Compuesto A y el Compuesto B.

Tabla A.

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
Compuesto 1	0,185	30068
Compuesto A	1,715	21839
Compuesto B	2,991	14491

Ejemplo C.

Prueba C. Análisis farmacocinético después de la administración intravenosa a ratas Sprague-Dawley y perros Beagle y monos cinomolgus

Artículo de ensayo y formulación

[0222] La administración IV del Compuesto 1 se formuló en etanol al 5 %, PG al 20 %, PEG 300 al 45 %, pH 2 al 30 % (HCl 0,01 N) agua a 0,5 mg/ml. Las dosis de infusión intravenosa del Compuesto A y el Compuesto B se formularon en una solución estéril de etanol al 5 %, PEG 400 al 45 % y agua al 50 % (pH 2,0) a 0,5 mg/ml. Todas las formulaciones IV estaban en solución.

Animales utilizados

[0223] Cada grupo de dosificación de rata IV consistía en 3 ratas DE macho. En el momento de la dosificación, los animales generalmente pesaban entre 0,317 y 0,355 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 h después de la administración. Cada grupo de dosificación intravenosa de perros constaba de 3 perros beagle machos sin tratamiento previo. En el momento de la dosificación, los animales pesaban ~ 10-12 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 h después de la administración.

[0224] Cada grupo de dosificación de mono cynomolgus (cyno) IV consistía en 3 monos cyno naive macho en la dosificación, los animales se pesaron ~ 3,2-4 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 h después de la administración.

Dosificación

[0225] Para el grupo de infusión IV, el compuesto de prueba se administró mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. La velocidad de infusión se ajustó de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 1 mg/kg a 2 ml/kg.

Recogida de muestras

[0226] Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,4 ml cada una para rata y 1,0 ml para perro) en puntos de tiempo especificados después de la dosificación de cada animal. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ (Becton-Dickinson Corp, Nueva Jersey, EE. UU.) que contenían EDTA como anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo en espera de la centrifugación del plasma. La centrifugación comenzó dentro de 1 hora de la recolección. Todas las muestras se colocaron en tubos de 96 pocillos y se mantuvieron en hielo seco antes del almacenamiento a aproximadamente -70°C.

Determinación de las concentraciones de Compuesto 1 en plasma

[0227] Se utilizó el método Un LC/MS/MS para medir la concentración de compuestos de ensayo en plasma.

Cálculos

[0228] El análisis farmacocinético no compartimental se llevó a cabo en los datos de concentración-tiempo en plasma. En las Tablas B y C a continuación se muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla B.

Compuesto	CL de rata (L/h/kg)	Rata V _{ss} (L/kg)	Rata t _{1/2} (h)	Perro CL (L/h/kg)	Perro V _{ss} (L/kg)	Perro t _{1/2} (h)	Cyno CL (L/h/kg)	Cyno V _{ss} (L/kg)	Cyno t _{1/2} (h)
Compuesto 1	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Compuesto A	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Compuesto B	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4

CL: aclaramiento observado; V_{ss}: volumen de distribución en estado estacionario; t_{1/2}: vida media terminal

Tabla C.

Compuesto	Rata C_{max}	Rata AUC_{inf} ($\mu M \cdot h$)	Perro C_{max}	Perro AUC_{inf} ($\mu M \cdot h$)	Cyno C_{max}	Cyno AUC_{inf} ($\mu M \cdot h$)
Compuesto 1	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Compuesto A	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6
Compuesto B	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9

AUC_{inf} : Área bajo la curva desde $t = 0$ hasta infinito;
 C_{max} : concentración plasmática máxima

Ejemplo D.

Prueba D. Estabilidad metabólica en hepatocitos de hígado humano cultivados

[0229] Compuestos de prueba radiomarcados, en los que se introdujo tritio en la estructura en lugar de uno o más hidrógenos, se prepararon según métodos conocidos en la técnica.

[0230] Los compuestos radiomarcados se incubaron en hepatocitos crioconservados agrupados en una concentración de sustrato de 0,25 μM y la concentración de radiactividad de 10 $\mu Ci/mL$. La concentración final de hepatocitos fue de 1 millón de células/mL. La mezcla de reacción de hepatocito/compuesto se disolvió en tampón InVitroGRO™ KHB (nº de catálogo Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD) a pH 7,4. Las incubaciones se realizaron por duplicado. En las incubaciones se incluyeron un control libre de células y un control positivo. Las incubaciones se llevaron a cabo con agitación suave en una incubadora a 37°C en atmósfera húmeda de 95 % aire/5 % CO_2 (v/v). Se extrajeron alícuotas (100 ml) después de 0, 1, 3 y 6 horas y se añadieron a 200 ml de solución de extinción que comprendía TFA al 0,1 % (v/v) en agua al 5 %/acetonitrilo al 95 % (v/v). Las muestras se colocaron en un agitador durante 10 min, seguido de centrifugación a 3000 g durante 30 min. Las muestras del sobrenadante se analizaron en un analizador de centelleo de flujo Dionex HPLC/PerkinElmer como se describe a continuación.

Cromatografía líquida-Radiocromatografía

[0231] La cuantificación se realizó por comparación de metabolitos radiomarcados y picos originales medidos en un analizador de centelleo de flujo Radiomatic 625TR acoplado a un sistema de cromatografía Dionex/Chromeleon. La columna era una fusión de Phenomenex Synergi RP (150 x 4,6 mm, 4 mm) mantenida a 32 grados Celsius. La fase móvil A constaba de TFA al 0,1 % (v/v) en agua al 99 %/acetonitrilo al 1 % (v/v). La fase móvil B constaba de TFA al 0,1 % (v/v) en agua al 5 %/acetonitrilo al 95 % (v/v). El caudal fue de 1 ml/min utilizando un volumen de inyección de muestra de 100 ml. El gradiente fue el siguiente: la fase móvil B se incrementó linealmente del 2 % al 75 % durante 47 min, se mantuvo al 75 % durante 3 min, se volvió a cambiar al 2 %, se mantuvo al 2 % durante 10 min.

[0232] La estabilidad metabólica se determinó midiendo el cambio en la abundancia relativa de los metabolitos y los padres en el tiempo y el cálculo mediante la misma de la velocidad de desaparición del compuesto padre. Los datos de estabilidad se utilizaron para calcular los valores previstos de aclaramiento hepático humano de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Los valores previstos de aclaramiento hepático humano se muestran en la Tabla D a continuación.

Tabla D.

	Aclaramiento hepático humano previsto (L/h/kg)
Compuesto 1	0,01
Compuesto A	0,09
Compuesto B	0,04

[0233] Lo siguiente se puede deducir de los datos comparativos anteriores:

el Compuesto 1 es más potente en un ensayo antiviral de VIH en relación con los compuestos A y B (alrededor de 9 y alrededor de 16 veces más potente, respectivamente).

[0234] El Compuesto 1 tiene una vida media terminal *in vivo* más prolongada en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 14 y aproximadamente 9 veces más, respectivamente). El compuesto 1 tiene un aclaramiento *in vivo* más bajo en ratas en relación con los compuestos A y B (alrededor de 10 y alrededor de 8,6 veces menor, respectivamente). El compuesto 1 tiene una vida media terminal *in vivo* más prolongada en perros en relación con los Compuestos A y B (aproximadamente 5 y aproximadamente 4 veces más, respectivamente). El Compuesto 1 tiene un aclaramiento *in vivo* más bajo en perros en relación con los compuestos A y B (alrededor de 3 y alrededor de 4 veces menor, respectivamente). El Compuesto 1 es más estable en los hepatocitos humanos con un aclaramiento hepático previsto más bajo en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 4 veces más estable, respectivamente).

[0235] Los datos anteriores demuestran que el Compuesto 1 tiene una potencia antiviral mejorada y un perfil farmacocinético mejorado (que se demuestra por una vida media más larga en ratas y perros y una eliminación humana más baja prevista) en comparación con los compuestos A y B.

[0236] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay portadores farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados son contempladas de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.

[0237] Los ejemplos descritos en el presente documento describen la síntesis de compuestos, sales, y formas cristalinas descritas en el presente documento, así como productos intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que pueden combinarse lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso de síntesis.

[0238] La presente descripción proporciona referencia a varias realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del alcance de la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una sal farmacéuticamente aceptable, que es sal de N,N,N-trimetiletanolamonio de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3.4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.

2. Una forma cristalina de la sal de la reivindicación 1, donde opcionalmente la Forma cristalina es

a) Forma I cristalina, donde la Forma I cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados de $5,5^\circ$, $7,5^\circ$, $7,9^\circ$, $14,9^\circ$, $15,7^\circ$, $16,8^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,4^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente en la que la Forma I cristalina **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 157°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

b) Forma II cristalina, en la que la Forma II cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $7,5^\circ$, $9,6^\circ$, $14,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $20,8^\circ$, $21,0^\circ$ y $26,5^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente en la que la forma cristalina II **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 147°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

c) Forma III cristalina, en la que la forma cristalina III tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $7,8^\circ$, $8,1^\circ$, $8,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,7^\circ$, $20,0^\circ$, $21,1^\circ$ y $21,7^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente en la que la forma cristalina III **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 144°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

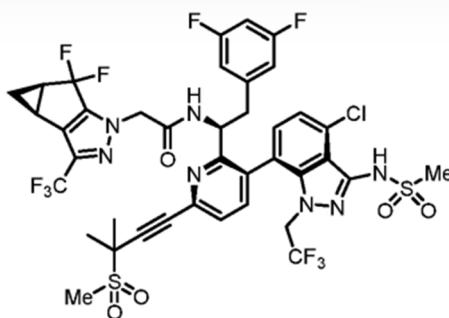
d) Forma IV cristalina, en la que la Forma IV cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $7,5^\circ$, $8,0^\circ$, $14,8^\circ$, $16,1^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,1^\circ$, $24,6^\circ$ y $26,7^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente, en la que la Forma IV cristalina **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 136°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

e) Forma V cristalina, en la que la Forma V cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $6,9^\circ$, $7,9^\circ$, $10,7^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $21,1^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $26,9^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente en la que la Forma V cristalina **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 159°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

f) Forma VI, en la que la Forma VI cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $6,1^\circ$, $8,6^\circ$, $9,5^\circ$, $15,4^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,5^\circ$, $24,2^\circ$ y $25,2^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente en la que la Forma VI cristalina **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 121°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$; o

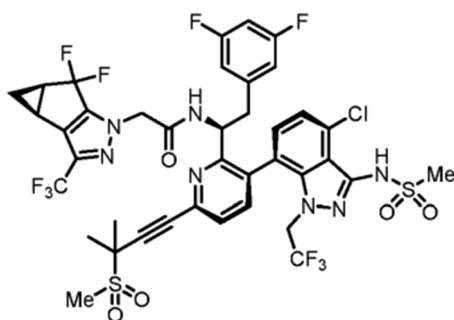
g) forma cristalina VII, en la que la forma cristalina VII tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta $\pm 0,2^\circ$, seleccionados entre $4,7^\circ$, $7,3^\circ$, $8,9^\circ$, $9,5^\circ$, $18,3^\circ$, $20,5^\circ$, $22,3^\circ$, $24,9^\circ$ y $28,4^\circ$ medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; opcionalmente, en la que la Forma VII cristalina **se caracteriza por** un termograma de DSC que tiene un inicio de fusión de 144°C medido a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

3. Una preparación que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, o la forma cristalina de la reivindicación 2, que está enriquecida en Isómero A:



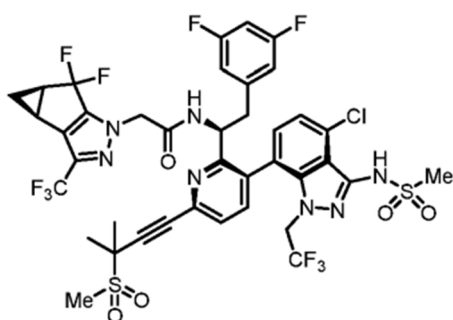
Isómero A.

o enriquecida en Isómero B:



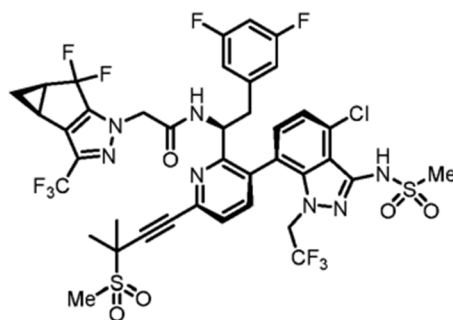
Isómero B.

4. Una preparación según la reivindicación 3, en la que la relación molar de Isómero A:



Isómero A.

a Isómero B:



Isómero B.

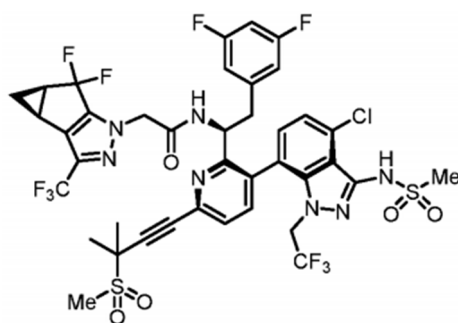
es de 1:5 a 1:8.

5. Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o una forma cristalina de la reivindicación 2, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, o la forma cristalina de la reivindicación 2, para uso en terapia.

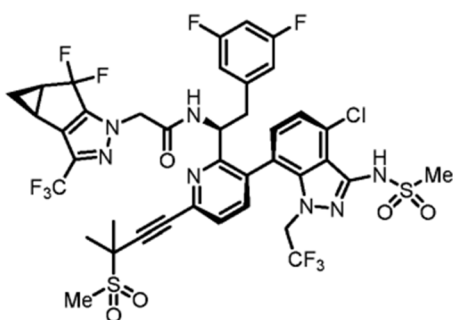
7. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, o la forma cristalina de la reivindicación 2, para usar en un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sal o forma cristalina farmacéuticamente aceptable para un sujeto que lo necesita.

8. Un proceso para aumentar la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero A:



Isómero A.

en relación con la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero B:



Isómero B.

o la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero B en relación con la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero A, en una mezcla de partida que comprende ambos compuestos isoméricos, comprendiendo el proceso:

poner en contacto la mezcla de partida con hidróxido de ***N,N,N*-trimetiletanolamonio** en presencia de un disolvente para formar una mezcla de sal de ***N,N,N*-trimetiletanolamonio** de ambos compuestos isoméricos, en la que la mezcla de sal tiene una cantidad mayor de la sal isomérica del isómero A en relación con la cantidad de la sal isomérica del isómero B, o una cantidad mayor del isómero sal del isómero B en relación con la cantidad de sal isomérica del isómero A, en comparación con las cantidades relativas de los compuestos isómeros del isómero A y el isómero B en la mezcla de partida.

9. El proceso de la reivindicación 8, en el que el proceso comprende aumentar la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero A en relación con la cantidad de un compuesto isomérico del Isómero B.

10. El proceso de la reivindicación 8, en el que el proceso comprende aumentar la cantidad de un compuesto isomérico del isómero B en relación con la cantidad de un compuesto isomérico del isómero A.

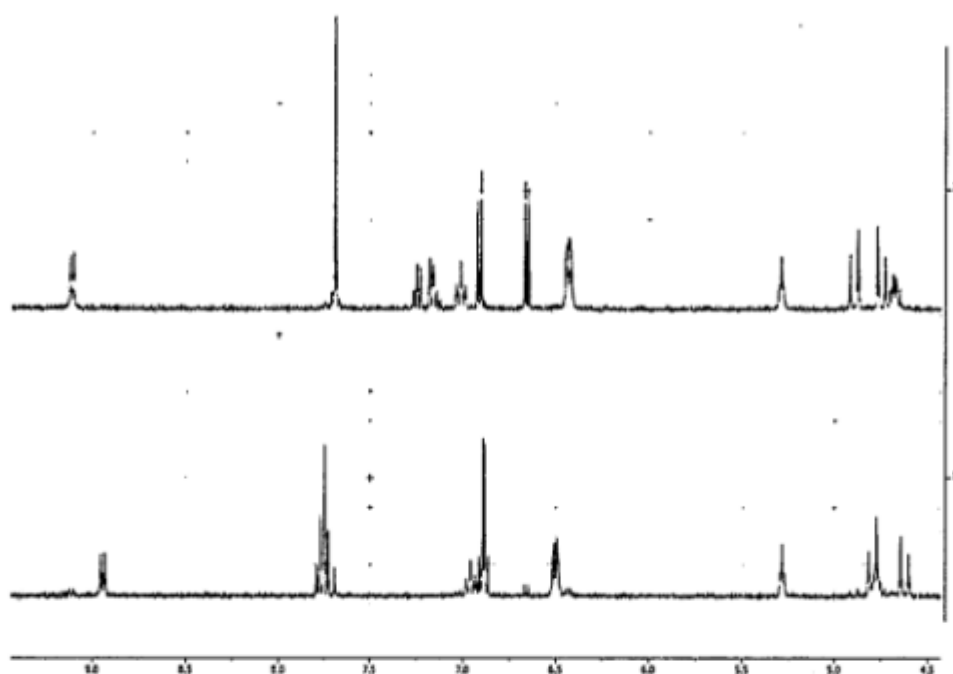


Figura 1

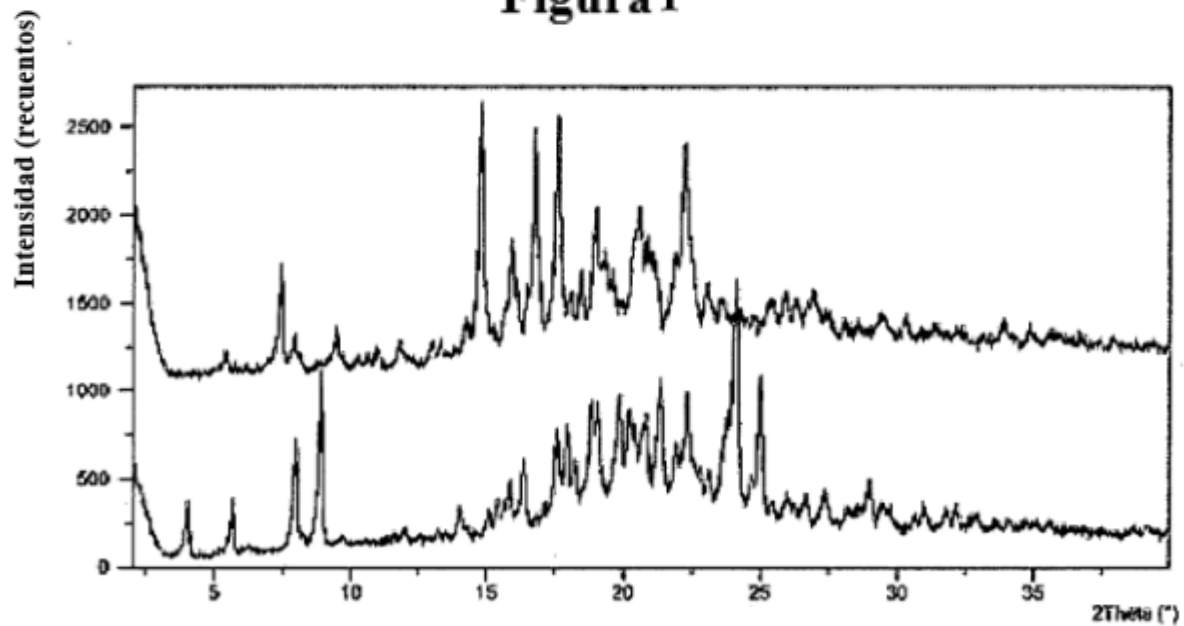


Figura2

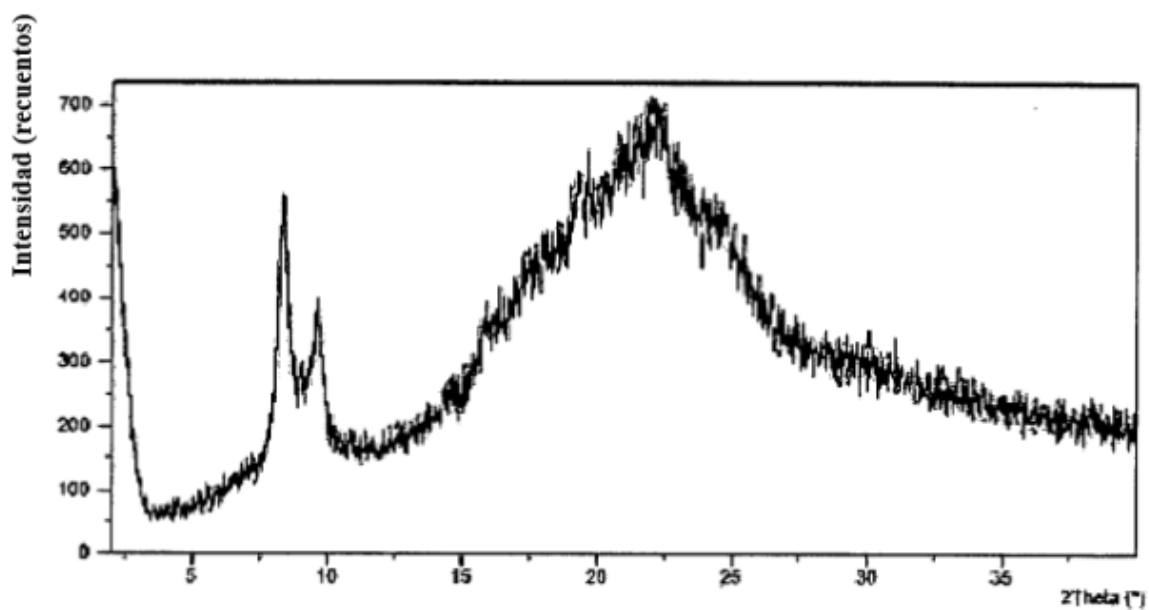


Figura 3

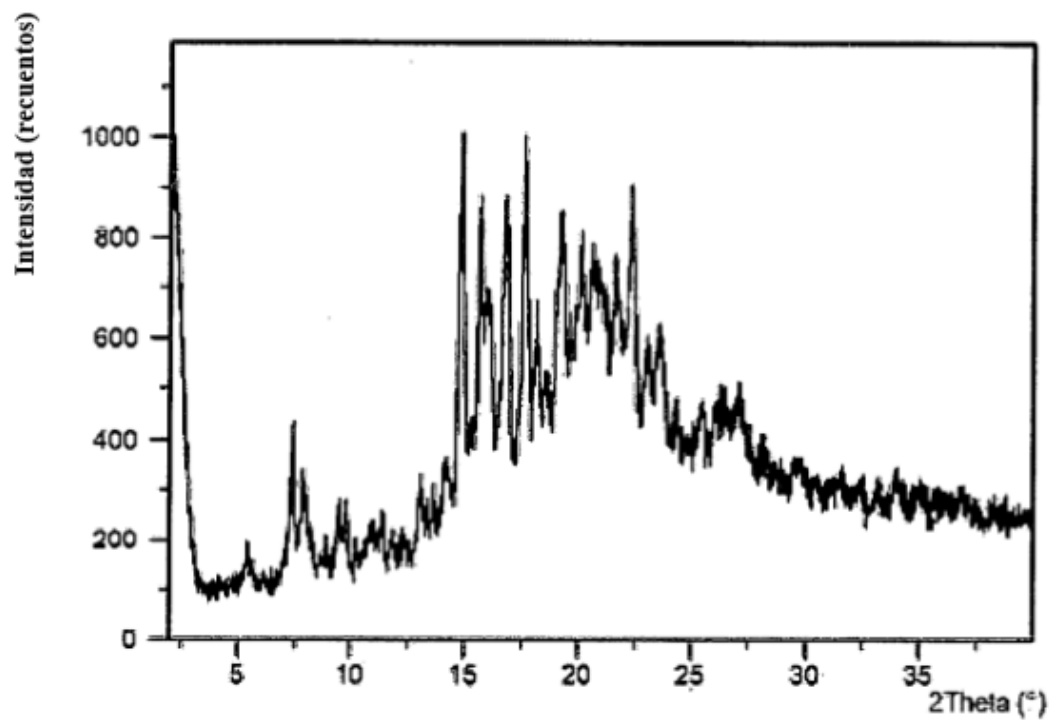


Figura 4

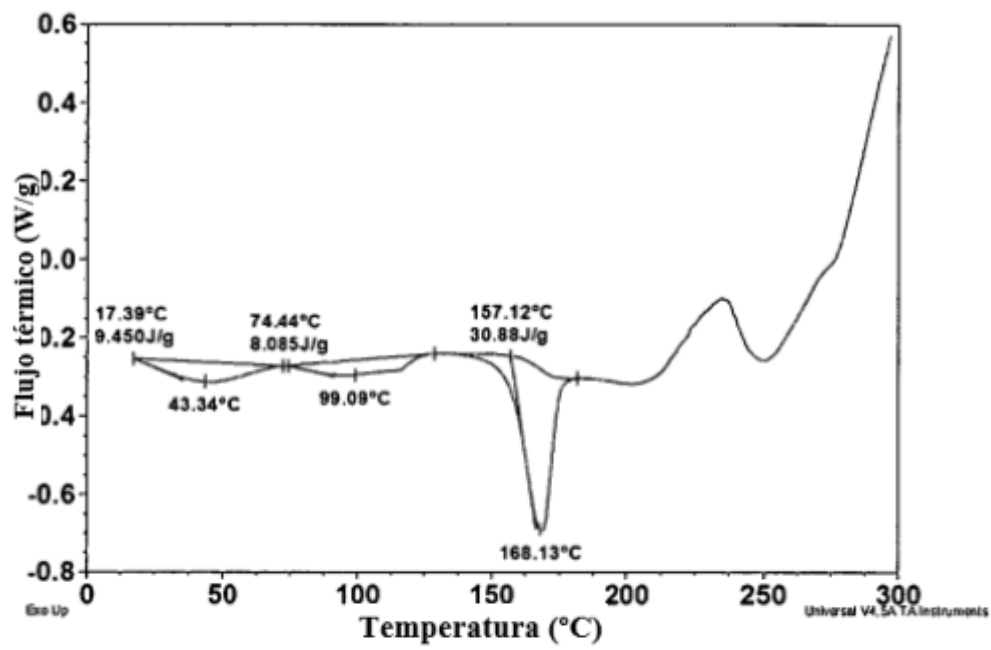


Figura 5

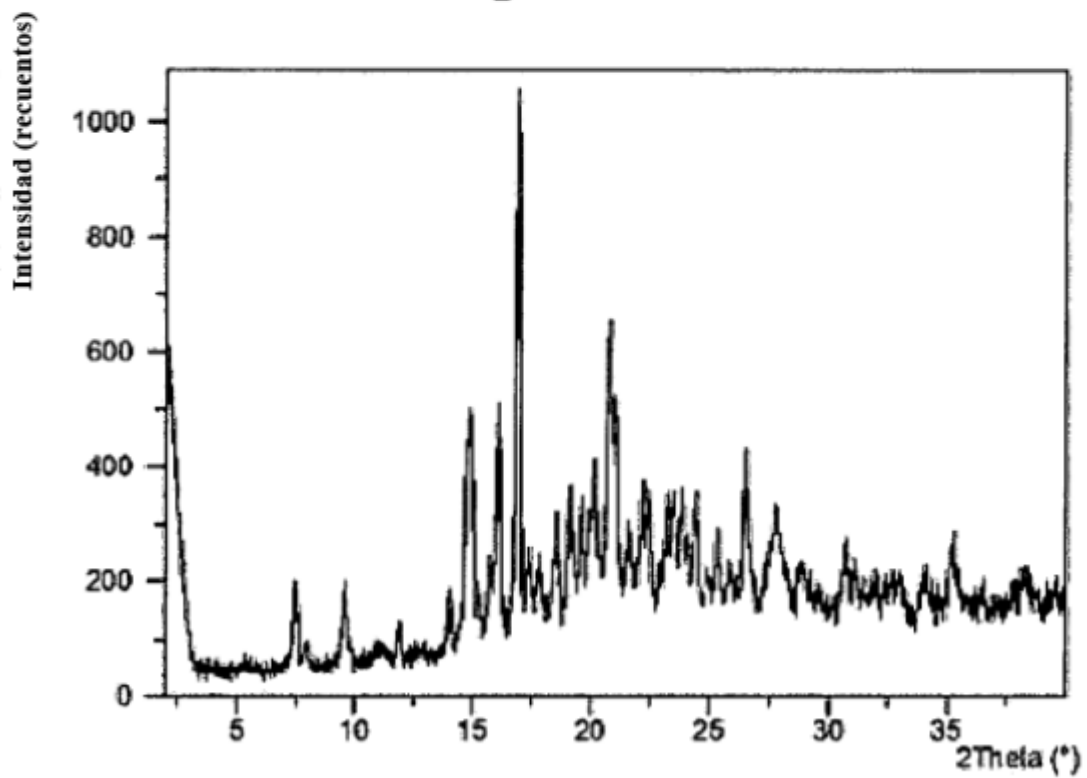


Figura 6

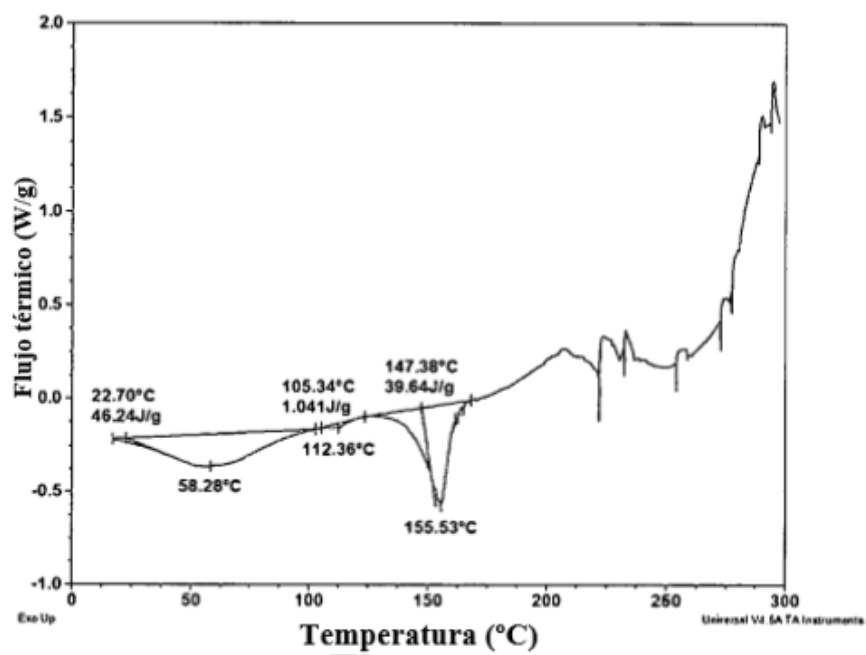


Figura 7

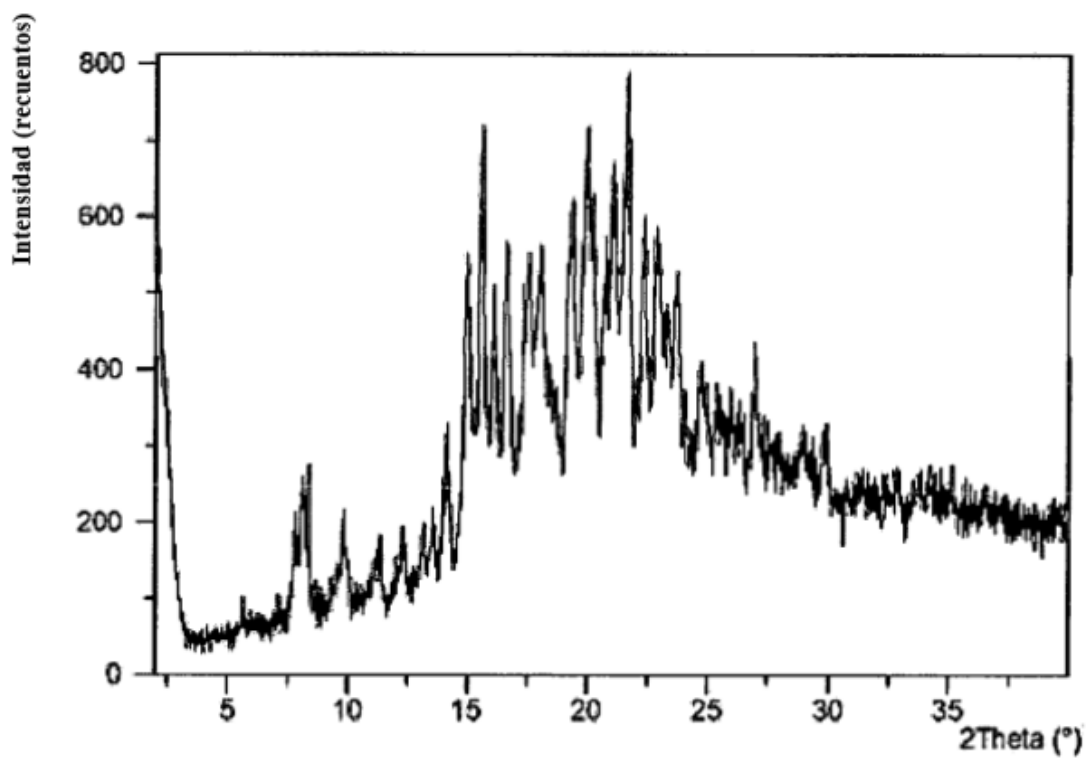


Figura 8

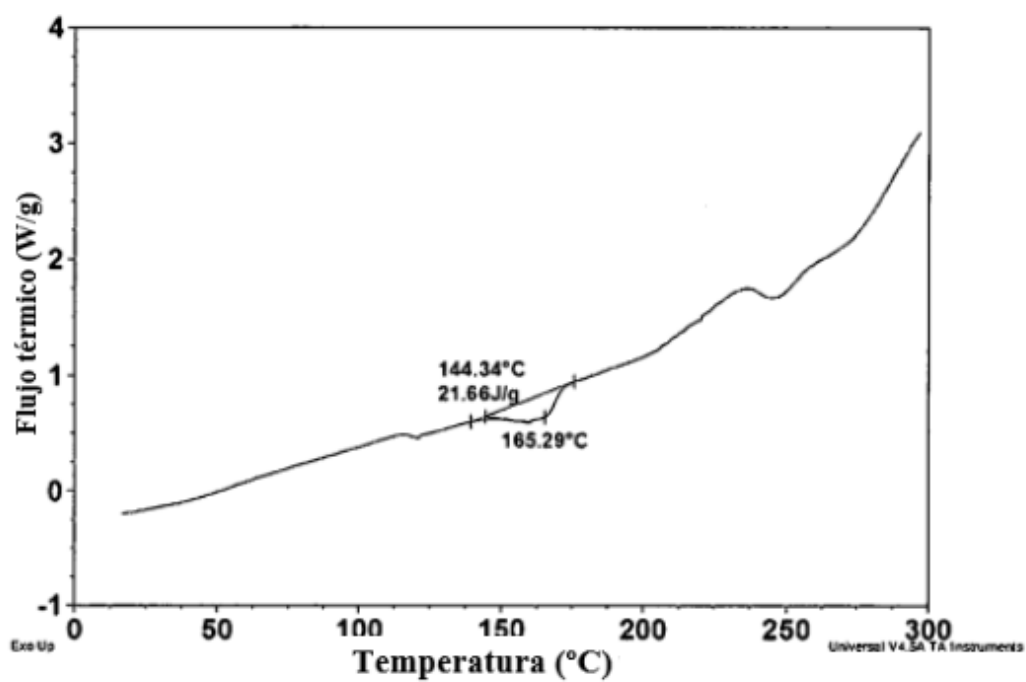


Figura 9

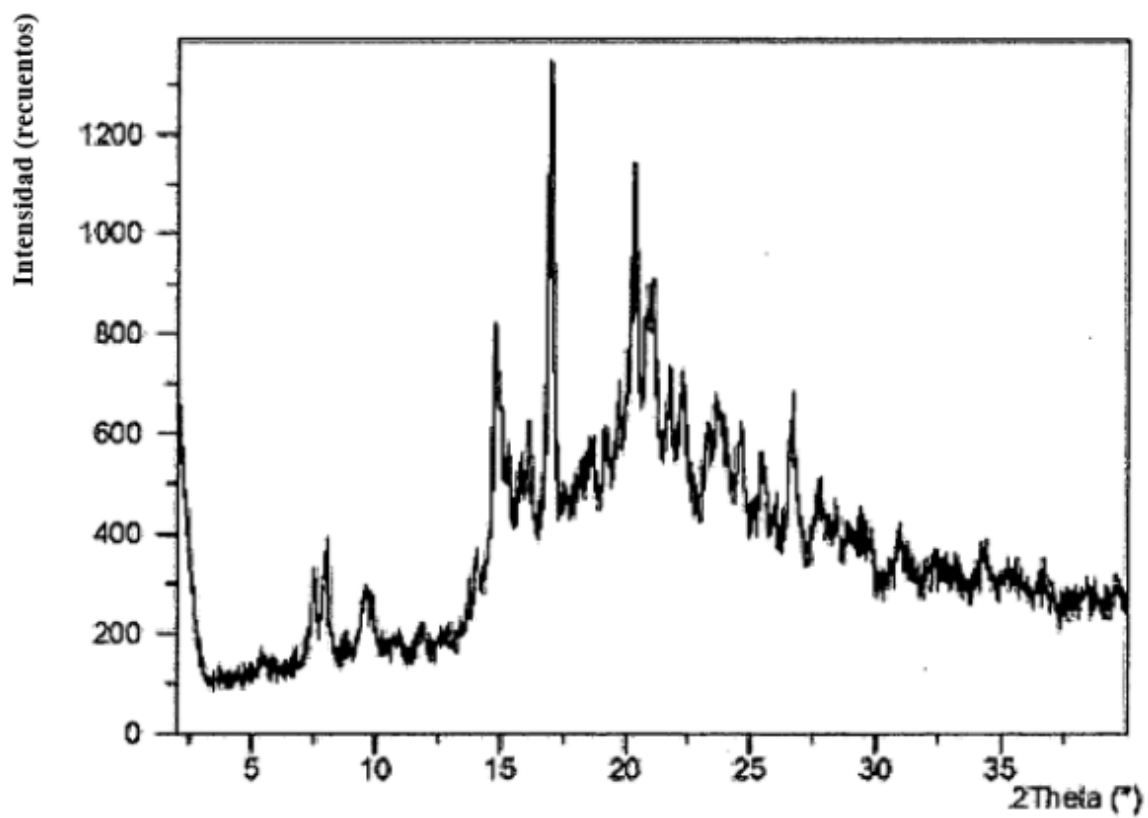


Figura10

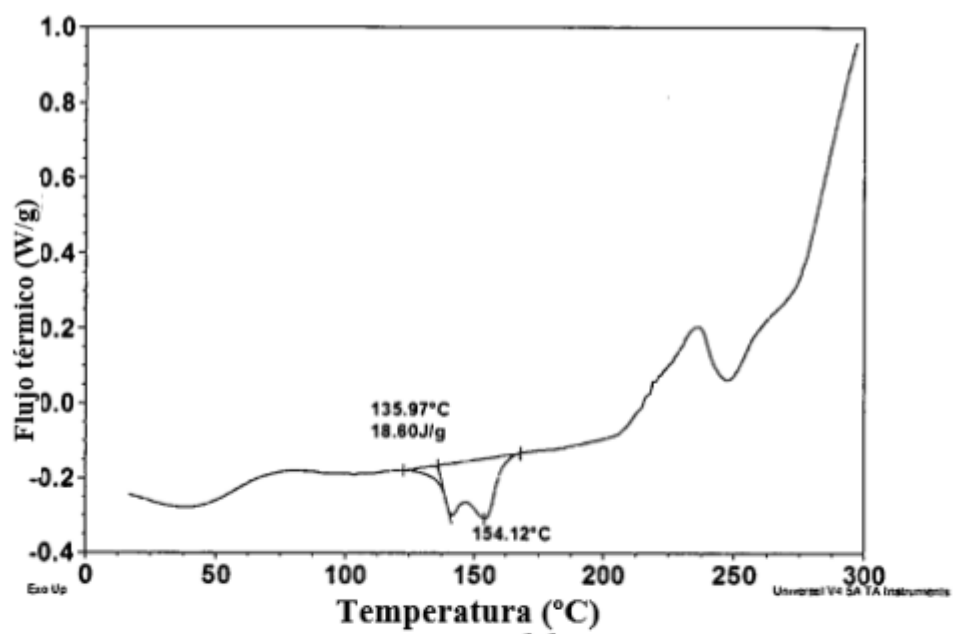


Figura 11

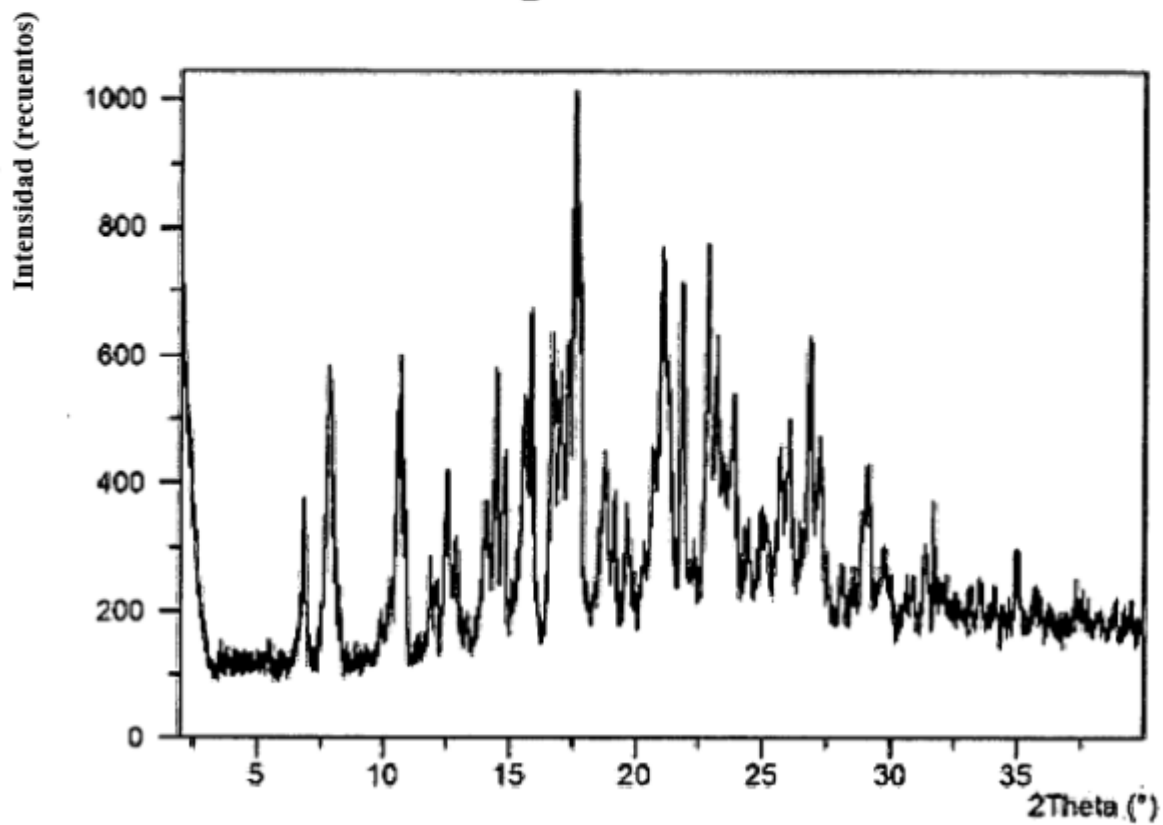


Figura 12

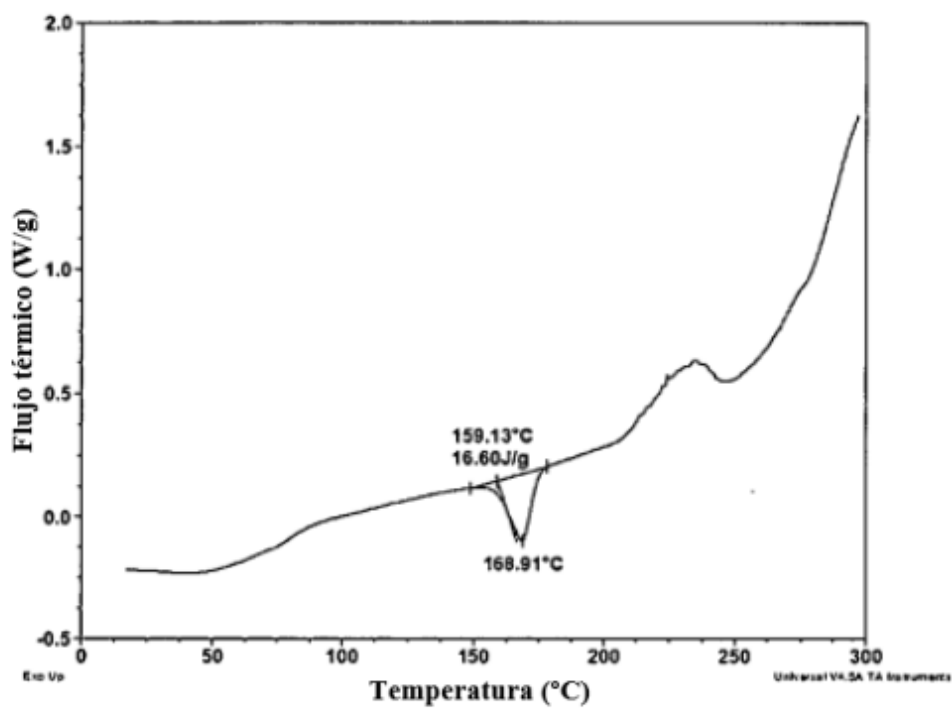


Figura 13

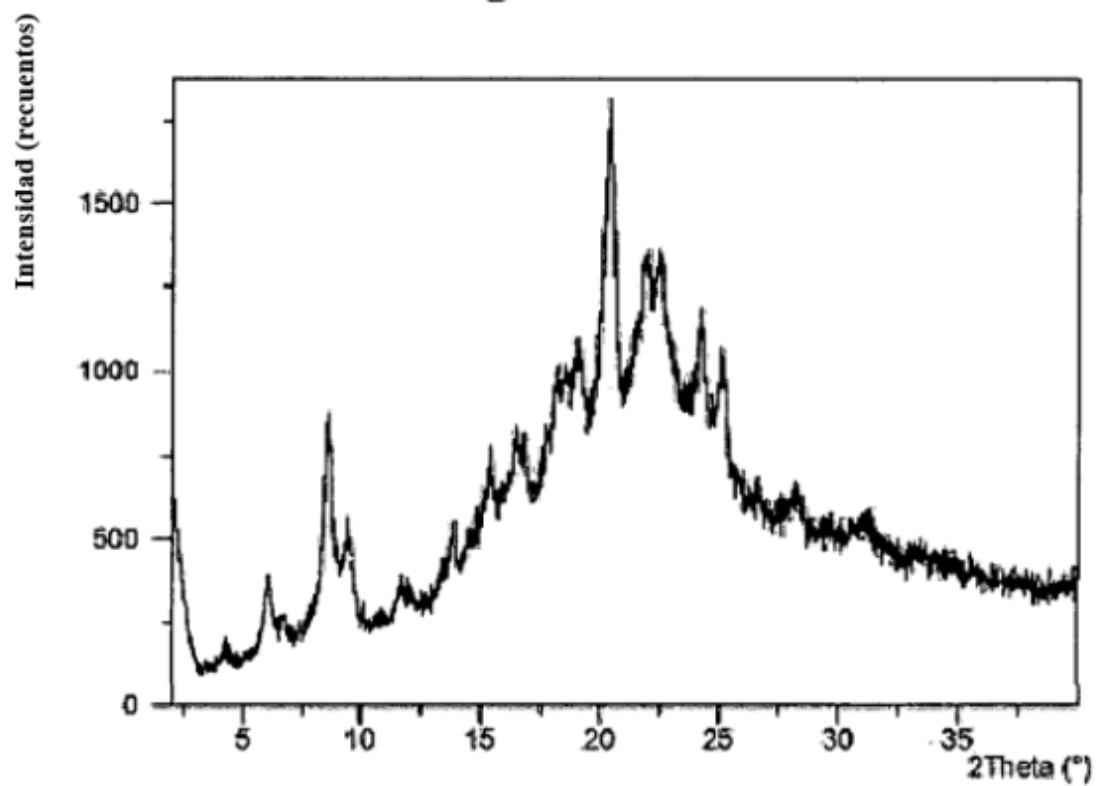


Figura 14

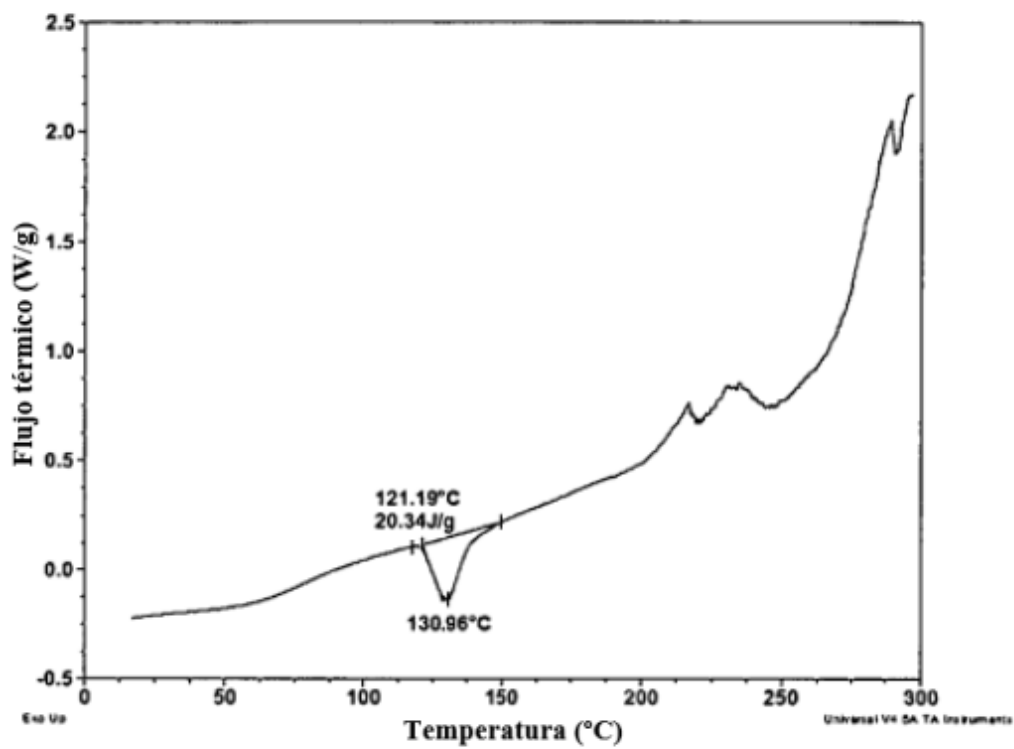


Figura 15

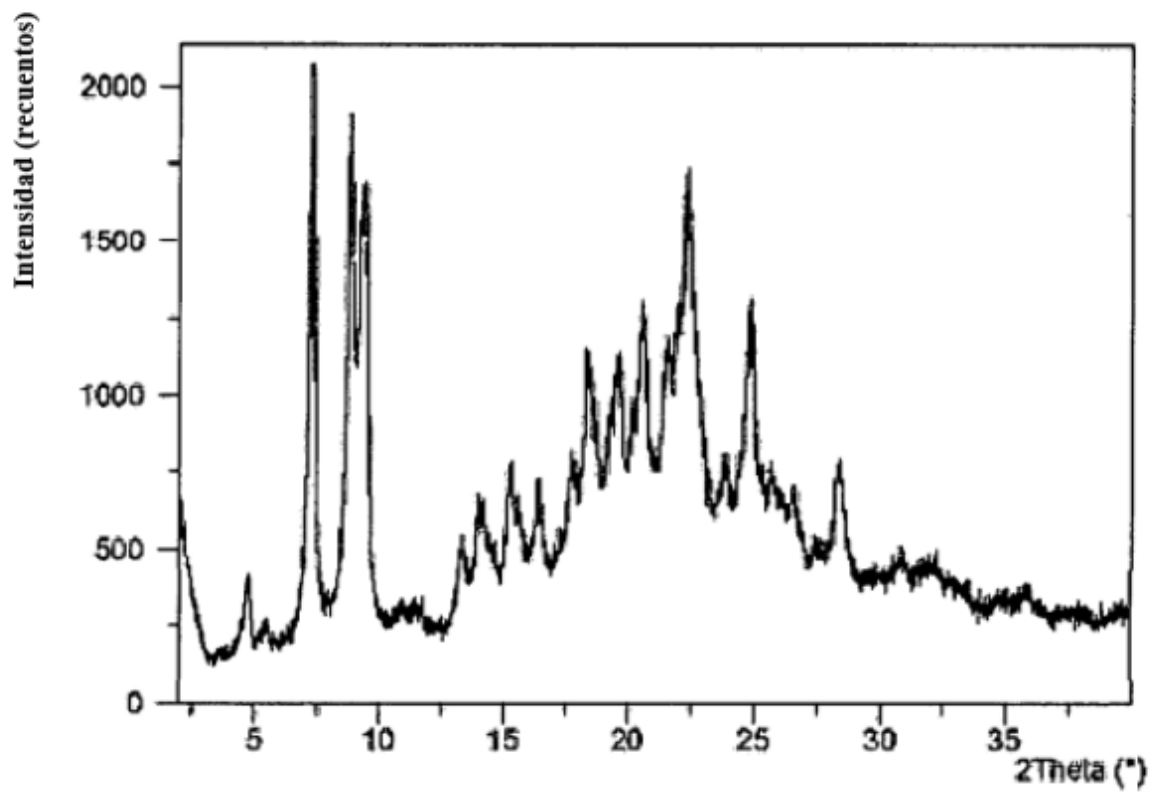


Figura 16

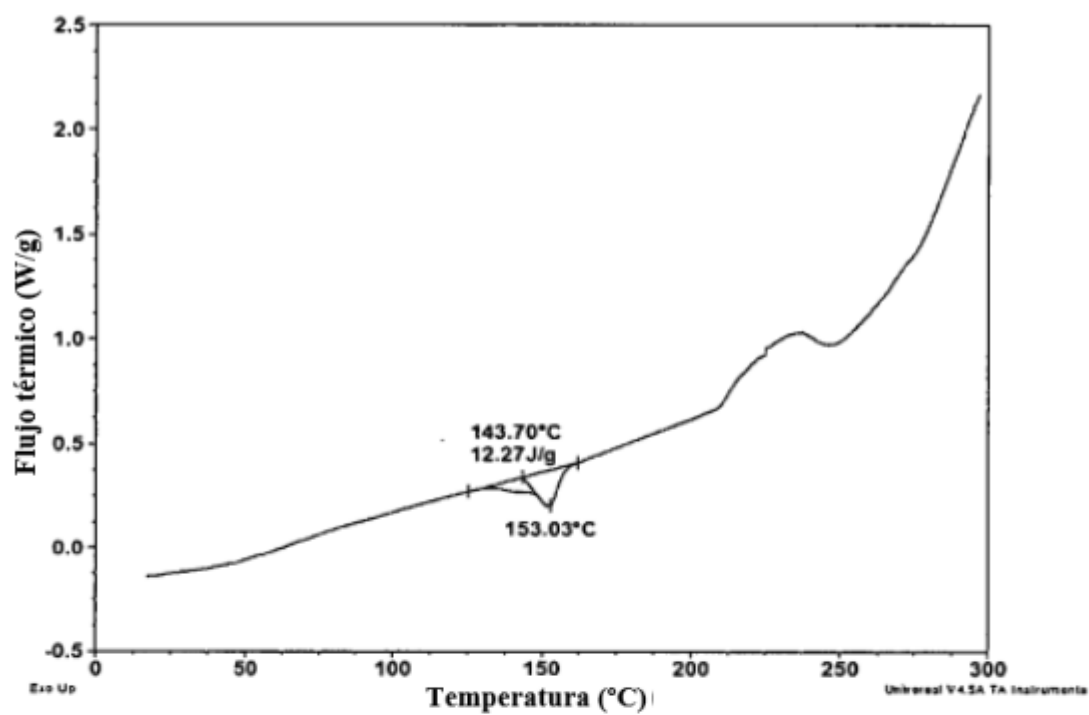


Figura 17

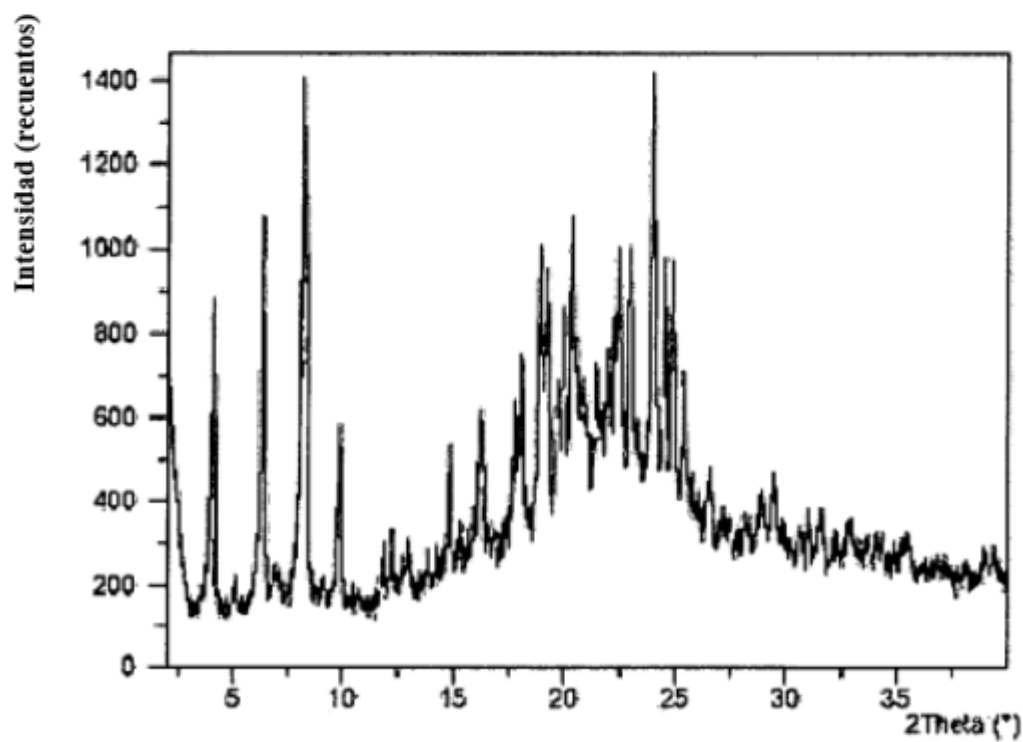


Figura 18

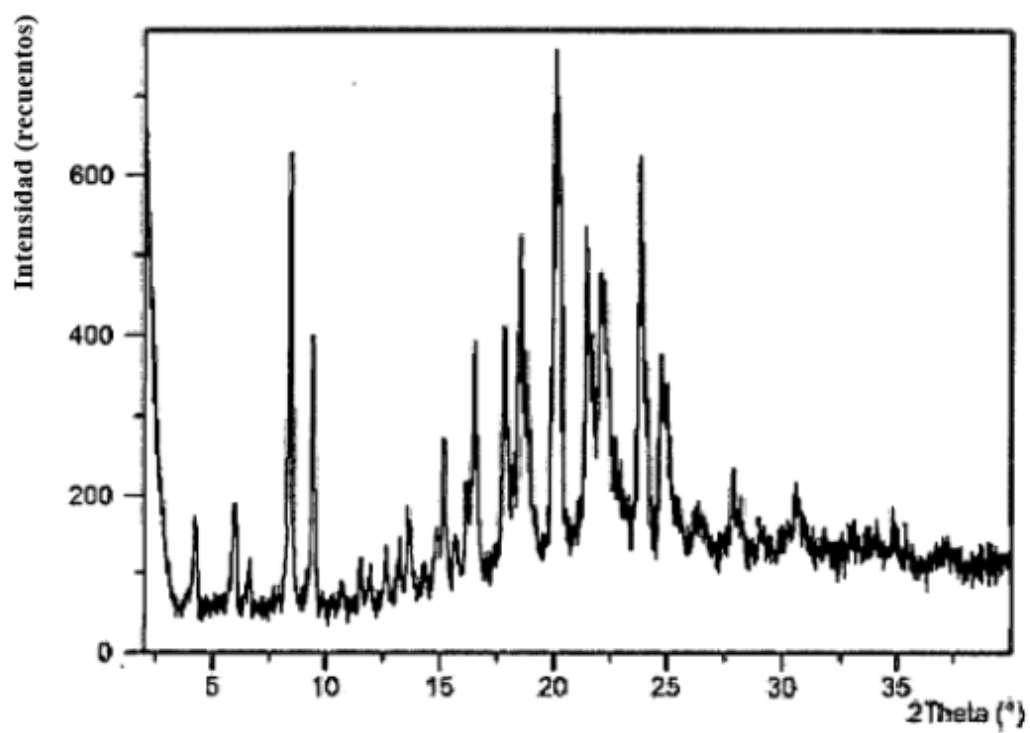


Figura 19

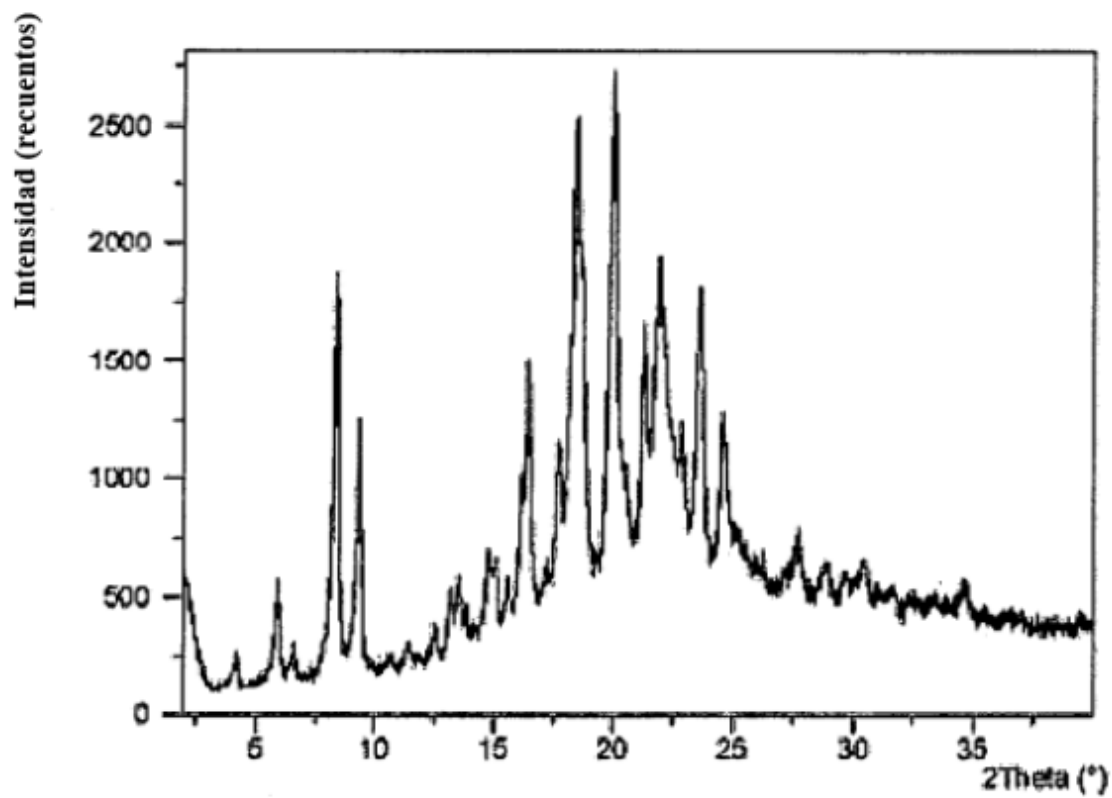


Figura 20