

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 698**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2018** **E 22165005 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 4092020**

54 Título: **Formas sólidas de un inhibidor de la cápside de VIH**

30 Prioridad:

**17.08.2017 US 201762546968 P**

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

**04.12.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHI, BING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 991 698 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 sólidas de un inhibidor de la cápside de VIH

## 5 CAMPO TÉCNICO

10 [0001] La invención proporciona las sales de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida que están especificados en las reivindicaciones, en las que la sal está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 en forma cristalina y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que los necesite.

## 15 ANTECEDENTES

20 [0002] Los virus de ARN monocatenario positivo que comprenden la familia Retroviridae incluyen aquellos 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 los linfocitos T cooperadores y a la disfunción inmune, lo que produce inmunodeficiencia y vulnerabilidad a 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, S.M, 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, R.J, et al, Science 2010, 327: 697-701). Por lo tanto, existe una necesidad continua de descubrir nuevos agentes antirretrovirales y desarrollar métodos para su preparación y purificación, así como preparar formulaciones farmacéuticas mejoradas de los mismos. Las formas sólidas del inhibidor de la cápside de VIH aquí descritas ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

30 Los documentos WO 2016/033243 A1 y WO 2014/134566 A2 divulgan compuestos, o sales de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procesos para preparar dichos compuestos, intermedios útiles para preparar dichos compuestos y métodos terapéuticos para tratar una infección viral Retroviridae que incluye una infección causada por el virus VIH.

## 35 RESUMEN

40 [0003] La presente invención proporciona las sales de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida que se especifican en las reivindicaciones, en las que las sales están en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 en forma cristalina y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que los necesite.

## 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0004] La Figura 7, relacionada con las sales de potasio del Compuesto I, se proporciona sólo como referencia.

50 La Figura 1 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de sodio del Compuesto I, Forma I cristalina.

La Figura 2 muestra un termograma DSC característico de la sal de sodio del Compuesto I, Forma cristalina I.

La Figura 3 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de sodio del Compuesto I, Forma II cristalina.

55 La Figura 4 muestra un termograma de DSC característico de la sal de sodio del Compuesto I, Forma II cristalina.

La Figura 5 muestra un patrón de XRPD característico de la sal sódica del Compuesto I, Forma III cristalina.

La Figura 6 muestra un termograma DSC característico de la sal sódica del Compuesto I, Forma III cristalina.

60 La Figura 7 muestra un patrón de XRPD característico de la sal de potasio del Compuesto I.

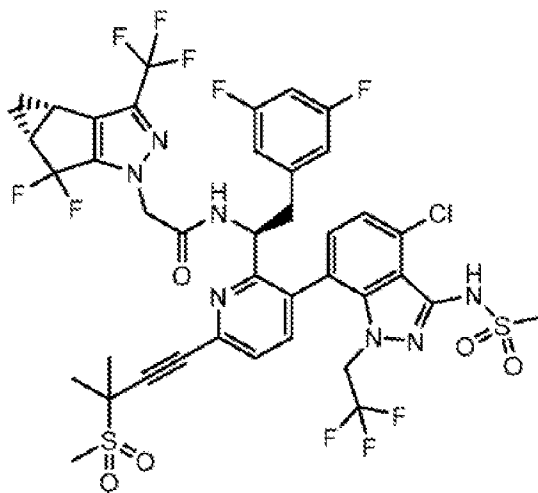
La Figura 8 muestra un patrón de XRPD característico de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma I cristalina.

65

## ES 2 991 698 T3

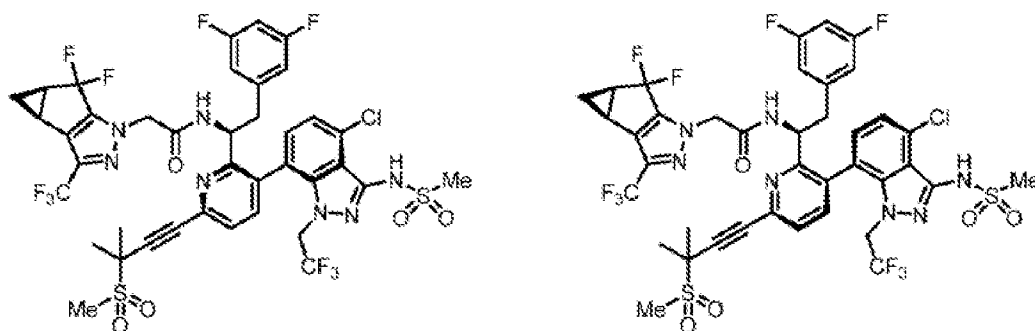
- La Figura 9 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal de ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma I cristalina.
- 5 La Figura 10 muestra un patrón XRPD característico de la sal o cocrystal de ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma II cristalina.
- La Figura 11 muestra un Termograma DSC característico de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma II cristalina.
- 10 La Figura 12 muestra una representación molecular de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) de la forma de solvato de diclorometano de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto I.
- La Figura 13 muestra un patrón de XRPD característico de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma III cristalina.
- 15 La Figura 14 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma III cristalina.
- La Figura 15 muestra un patrón de XRPD característico de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma IV cristalina (hidrato).
- 20 La Figura 16 muestra un patrón XRPD característico de la sal o cocrystal del ácido etanosulfónico del Compuesto I.
- La Figura 17 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal del ácido etanosulfónico del Compuesto I.
- 25 La Figura 18 muestra un patrón XRPD característico de la sal o cocrystal del ácido bencenosulfónico del Compuesto I.
- La Figura 19 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal del ácido bencenosulfónico del Compuesto I.
- 30 La Figura 20 muestra un patrón XRPD característico de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma I cristalina.
- La Figura 21 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma I cristalina.
- 35 La Figura 22 muestra un patrón de XRPD característico de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II cristalina.
- 40 La Figura 23 muestra un patrón de XRPD característico de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma III cristalina.
- La Figura 24 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma III cristalina.
- 45 La Figura 25 muestra un patrón XRPD característico de la sal o cocrystal de ácido sulfúrico del Compuesto I.
- La Figura 26 muestra un termograma de DSC característico de la sal o cocrystal de ácido sulfúrico del Compuesto I.
- 50 La Figura 27 muestra un gráfico concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/mL de Compuesto I, sal sódica en poloxámero 188 al 2 % en solución salina cuando se dosifica por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.
- La Figura 28 muestra un gráfico de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/mL del Compuesto I, forma de sal sódica disuelta en NMP, después de la dosificación subcutánea en perros a 6 mg/kg.
- 55 La Figura 29 muestra un gráfico de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/mL del Compuesto I, sal de sodio in situ, en 10 % de etanol, 13 % de agua y 77 % de PEG 200 cuando se dosifica por vía subcutánea en sujetos a 6 mg/kg.
- 60 La Figura 30 muestra un gráfico de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/mL del Compuesto I en 10 % de etanol, 13 % de agua y 77 % de glicofuroil, con 1,2 mol-eq. de NaOH para formar sal de Na in situ cuando se dosifica en sujetos a 6 mg/kg.
- 65 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

[0005] La presente invención se refiere a las sales de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-tetrahydro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida que se especifican en las reivindicaciones, en donde la sal está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 en forma cristalina y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que los necesite. Un experto en la técnica entiende que una estructura compuesta puede nombrarse o identificarse usando sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede denominarse o identificarse con nombres comunes, sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos en el arte de la química, incluidos, entre otros, Chemical Abstract Service (CAS) y International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-tetrahydro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida también se denomina en el presente documento Compuesto I.



Compuesto I

[0006] El Compuesto I 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, el isómero A y el isómero B, que pueden girar a lo largo de uno de los enlaces C-C, como se muestra a continuación. En solución, los dos atropisómeros coexisten en una proporción de aproximadamente 1:5 a 1:8 (Isómero A: Isómero B), dependiendo de la temperatura y el pH. Los dos atropisómeros se pueden separar por cromatografía pero se reequilibran en solución ( $t_{1/2} \approx 1-2$  horas a  $37^\circ C$ ) y la barrera de energía rotacional es de unas 24 kcal/mol.



Isómero A

Isómero B

[0007] Como se describe en este documento, el isómero B puede enriquecerse mediante cristalización. Por ejemplo, el Isómero B puede enriquecerse preparando la Forma I de la sal de sodio y las Formas I/III de la sal del ácido metanosulfónico (o cocrystal).

[0008] Como se utiliza en este documento, "forma sólida" generalmente se refiere a una sustancia química sólida que puede ser amorfa o cristalina. La presente invención se refiere al uso de las sales reivindicadas del Compuesto I, en las

que la sal es cristalina. En formas de realización adicionales, la forma sólida puede ser un cocrystal del Compuesto I, en el que el Compuesto I ha formado un sólido cristalino junto con una molécula de coformador. Tanto las sales cristalinas como los cocrystal del Compuesto I pueden existir en diferentes formas cristalinas (es decir, tener diferentes formas polimórficas o pseudopolimórficas).

**[0009]** Como se utiliza en el presente documento, el término "cocrystal" se refiere a un compuesto (tal como el Compuesto I) cristalizado junto con una o más moléculas coformadoras (por ejemplo, moléculas distintas del compuesto). Dependiendo de la naturaleza química y la proporción de coformadores presentes en el cocrystal, se pueden observar diferentes propiedades físicas relacionadas, por ejemplo, con la disolución y la solubilidad en comparación con las formas sólidas del compuesto por sí mismo o sus sales. En algunos casos, la molécula del coformador puede ser un ácido prótico, y si el ácido prótico forma una sal o un cocrystal dependerá a menudo de los pKa relativos del compuesto y del coformador. Véase, por ejemplo, *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals: Guidance for Industry*, revisado en agosto de 2016, publicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU, FDA, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER).

**[0010]** Como se utiliza en el presente documento, "forma cristalina" pretende referirse a una determinada configuración reticular de una sustancia cristalina (por ejemplo, una sal o un cocrystal). Diferentes formas cristalinas de la misma sustancia típicamente tienen 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 red tienen diferente contenido de agua o disolvente.

**[0011]** Una forma cristalina de una sal o cocrystal del Compuesto I puede ser útil en la síntesis y/o purificación del Compuesto I. Por ejemplo, una forma cristalina de una sal o cocrystal del Compuesto I puede ser un intermedio en la síntesis de Compuesto I. Además, diferentes formas cristalinas de sales y cocrystal del Compuesto I 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 (lo que puede afectar la biodisponibilidad, etc.), la capacidad de fabricación (p. ej, facilidad de manipulación, 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, controles del tamaño de partículas, velocidad de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, capacidad de fabricación, rendimiento y/o control del proceso deseados o adecuados. Por tanto, las formas cristalinas de las sales y cocrystal del Compuesto I pueden proporcionar ventajas tales como mejorar el proceso de fabricación del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una forma de producto farmacológico del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una sustancia farmacológica del compuesto y/o la biodisponibilidad y/o estabilidad del compuesto como agente activo.

**[0012]** Se ha descubierto que el uso de ciertos disolventes y/o procesos produce diferentes formas cristalinas de las sales y cocrystal del Compuesto I que pueden exhibir una o más de las características favorables descritas anteriormente. Los procesos para la preparación de las formas cristalinas y cocrystalinas descritas en el presente documento y la caracterización de estas formas cristalinas y cocrystalinas se describen en detalle a continuación.

**[0013]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas descritas en el presente documento, los cocrystal o las formas cristalinas de los mismos, se purifican o se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se entiende que la sal, cocrystal o forma cristalina del mismo está al menos parcial o sustancialmente separada del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en la forma sal, cocrystal o 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 97 %, al menos aproximadamente 99% en peso de la sal, cocrystal o forma cristalina de la invención. En algunas formas de realización, la sal, cocrystal o 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.

**[0014]** Las diferentes formas cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), ayudan aún más a identificar la forma y a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.

**[0015]** Un patrón de reflexiones (picos) de XRPD generalmente se considera 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 utilizados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, es posible que se observen nuevos picos o que los picos existentes desaparezcan, según el tipo de instrumento o la configuración. Tal como se utiliza en el presente 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 de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos, como las reportadas en el presente documento, pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente" y "aproximadamente" tal como se usan en el contexto de XRPD en el presente documento pretenden abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

[0016] De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC pueden variar alrededor de  $\pm 3$  °C dependiendo del instrumento, configuraciones particulares, preparación de la muestra, etc. En consecuencia, se entiende que una forma cristalina reportada en este documento tiene un termograma de DSC "sustancialmente" como se muestra en cualquiera de las Figuras o el término "acerca de" se adapta a dicha variación.

[0017] Las formas de sal clara del Compuesto I utilizadas en la invención están en forma cristalina. La forma cristalina puede ser sustancialmente anhidra. La forma cristalina puede estar hidratada o solvatada.

#### Sal de sodio del Compuesto I

[0018] En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como una sal de sodio que es cristalina.

[0019] En algunas formas de realización, la sal de sodio cristalina del Compuesto I se selecciona entre la Forma I cristalina, la Forma II cristalina y la Forma III cristalina.

[0020] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal de sodio del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

[0021] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal de sodio del Compuesto I 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 5,6°, 6,6°, 10,9°, 13,4°, 16,8°, 17,1°, 21,8°, 24,1° y 26,9°.

[0022] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

[0023] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 218 °C.

[0024] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal de sodio del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

[0025] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal de sodio del Compuesto I 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 de 5,4°, 7,0°, 11,1°, 17,7°, 19,2°, 21,2°, 22,6°, 24,0° y 27,7°.

[0026] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

[0027] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 222 °C.

[0028] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal de sodio del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

[0029] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal de sodio del Compuesto I 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-theta  $\pm 0,2^\circ$ , seleccionados entre 5,9°, 7,1°, 11,6°, 15,4°, 17,2°, 18,4°, 19,5°, 22,2° y 27,2°.

[0030] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

[0031] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por una Termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 213 °C.

#### Sal de potasio del Compuesto I (no forma parte de la invención reivindicada)

**[0032]** El Compuesto I se puede aislar como una sal de potasio que puede ser amorfa o cristalina. La sal de potasio del Compuesto I puede ser cristalina.

5 **[0033]** La sal de potasio cristalina del Compuesto I puede tener un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

*Sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I*

10 **[0034]** En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como un ácido metanosulfónico (mesilato), sal o cocrystal que es cristalino. En algunas formas de realización, la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico es una sal o cocrystal del ácido metanosulfónico.

15 **[0035]** En algunas formas de realización, la sal cristalina o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se selecciona entre la Forma I cristalina, la Forma II cristalina, la Forma III cristalina y la Forma IV cristalina.

**[0036]** En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

20 **[0037]** En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I 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 12,9°, 15,4°, 18,4°, 18,8°, 19,7°, 20,2°, 20,9°, 23,5° y 25,3°.

25 **[0038]** En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

**[0039]** En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 130 °C.

30 **[0040]** En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

35 **[0041]** En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I 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 8,7°, 13,0°, 17,5°, 19,3°, 20,6°, 21,3°, 21,7°, 24,2° y 25,3°.

40 **[0042]** En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

**[0043]** En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 165 °C.

45 **[0044]** En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

50 **[0045]** En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I 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 8,2°, 11,3°, 12,8°, 15,7°, 16,9°, 20,1°, 21,8°, 22,6° y 24,7°.

**[0046]** En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

55 **[0047]** En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 141 °C.

**[0048]** En algunas formas de realización, se solvata la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I.

60 **[0049]** En algunas formas de realización, la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I es un solvato de diclorometano. En algunas formas de realización, la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico es un solvato de bisdiclorometano.

65 **[0050]** En algunas formas de realización, la Forma IV cristalina de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I es un hidrato.

- [0051] En algunas formas de realización, la Forma IV cristalina de la sal de ácido metanosulfónico o cocrystal hidrato del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 15.
- 5 [0052] En algunas formas de realización, la Forma IV cristalina de la sal de ácido metanosulfónico o cocrystal hidrato del Compuesto I 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°, seleccionado entre 7,9°, 11,1°, 12,1°, 12,7°, 16,9°, 21,2°, 21,7°, 25,4° y 26,6°.
- 10 *Sal o cocrystal del ácido etanosulfónico (esilato) de Compuesto I*
- [0053] En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como una sal o cocrystal del ácido etanosulfónico (esilato) que es cristalino.
- 15 [0054] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido etanosulfónico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 16.
- [0055] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido etanosulfónico del Compuesto I 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°, seleccionados entre 9,1°, 12,7°, 13,3°, 15,2°, 18,8°, 19,5°, 20,5°, 22,4° y 25,3°.
- 20 [0056] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido etanosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17.
- 25 [0057] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal de ácido etanosulfónico cristalino del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 119 °C.
- 30 *Sal o cocrystal de ácido bencenosulfónico (besilato) de Compuesto 1*
- [0058] En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como una sal o cocrystal del ácido bencenosulfónico (besilato) que es cristalino.
- 35 [0059] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido bencenosulfónico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 18.
- [0060] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido bencenosulfónico del Compuesto I 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°, seleccionados entre 7,5°, 8,5°, 13,6°, 17,0°, 18,5°, 18,9°, 20,0°, 21,7° y 26,6°.
- 40 [0061] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino del ácido bencenosulfónico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 19.
- 45 *Sal o cocrystal del ácido hidraclórico del Compuesto 1*
- [0062] En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como una sal o cocrystal de ácido clorhídrico que es cristalino.
- 50 [0063] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal de ácido clorhídrico cristalino del Compuesto I se selecciona entre la Forma I cristalina, la Forma II cristalina y la Forma III cristalina.
- [0064] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 20.
- 55 [0065] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I 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°, seleccionados entre 9,4°, 12,6°, 14,3°, 15,4°, 16,4°, 20,1°, 21,6°, 22,5° y 23,8°.
- 60 [0066] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 21.
- 65 [0067] En algunas formas de realización, la Forma I cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 101 °C.

- [0068] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico de Compuesto 1 tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 22.
- 5 [0069] En algunas formas de realización, la Forma II cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico de 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°, seleccionado entre 17,2°, 17,6°, 18,1°, 18,8°, 22,3°, 22,6°, 23,1°, 25,5° y 26,9°.
- 10 [0070] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 23.
- [0071] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico de 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°, seleccionado entre 9,7°, 12,9°, 16,7°, 17,6°, 18,0°, 18,5°, 19,3°, 22,1° y 25,0°.
- 15 [0072] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 24.
- 20 [0073] En algunas formas de realización, la Forma III cristalina de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 112 °C.
- Sal de ácido sulfúrico o cocrystal de Compuesto I*
- 25 [0074] En algunas formas de realización, el Compuesto I se puede aislar como una sal o cocrystal de ácido sulfúrico que es cristalino.
- [0075] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido sulfúrico del Compuesto I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 25.
- 30 [0076] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido sulfúrico del Compuesto I 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°, seleccionados entre 14,2°, 15,3°, 16,3°, 18,3°, 19,1°, 19,3°, 22,6°, 23,9° y 27,7°.
- 35 [0077] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido sulfúrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 26.
- 40 [0078] En algunas formas de realización, la sal o cocrystal cristalino de ácido sulfúrico del Compuesto I se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de aproximadamente 169 °C.
- [0079] La descripción siguiente se realiza en el entendido de que la presente descripción debe considerarse como un ejemplo del tema reivindicado y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezados utilizados en esta divulgación se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reclamaciones de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier título se pueden combinar con formas de realización ilustradas bajo cualquier otro título.
- 45 [0080] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica.
- 50 [0081] Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de nombre comercial.
- 55 [0082] Como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.
- 60 [0083] "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.
- 65 [0084] "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, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

5 **[0085]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse a una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

10 **[0086]** "Sujeto" y "sujetos" se refieren a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

15 **[0087]** Como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para efectos de la presente divulgación, 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 afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, 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 (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y/o e) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

25 **[0088]** Como se utiliza en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, obstaculizar, retardar, 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 que se está tratando. Como resulta evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, de hecho, 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 utilizar el método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos que utilicen un número de sujetos estadísticamente significativo. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse usando métodos conocidos, tales como confirmar el estado VIH<sup>+</sup> de un sujeto y evaluar el recuento de células T del sujeto u otra indicación del desarrollo del SIDA, tal como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o 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 inmunológicos funcionales pero que sí ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia e inicio.

40 **[0089]** Como se utiliza 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 (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o 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 trastorno. Por tanto, el término "prevención de 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 contra el 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 trastorno. La reducción del riesgo puede no dar como resultado la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

55 **[0090]** Como se utiliza 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 tener o no una enfermedad o afección detectable, y puede haber mostrado o no una enfermedad detectable antes del tratamiento con los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y que se conocen en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, las personas en riesgo de contraer SIDA son aquellas que tienen VIH.

60 **[0091]** Como se utiliza 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, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar 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 una variedad de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, pueden ser necesarias una sola dosis o múltiples dosis para lograr el resultado del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes diferentes, resulta deseable o beneficioso. El resultado puede ser o se logra. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

**[0092]** 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".

**[0093]** Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

**[0094]** 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 puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) en la que giran la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos y sales descritos en este 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 estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se pretende que la presente divulgación incluya todos estos isómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, mezclas escalémicas, mezclas diastereoméricas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales.

**[0095]** Excepto 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 (por ejemplo, ambas formas tautoméricas están previstas y descritas mediante la presentación de una forma tautomérica donde un par de dos tautómeros pueden existir). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una amida (por ejemplo, por estructura o nombre químico), se entiende que el tautómero de ácido imídico correspondiente está incluido en esta divulgación 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 divulgación incluye todos dichos tautómeros incluso si solo se representa una única forma tautomérica por nombre químico y/o estructura.

**[0096]** Un experto en la técnica entenderá que esta divulgación también incluye cualquier sal divulgada en el presente documento que pueda estar enriquecida en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, pero sin limitarse a deuterio ( $^2\text{H}$  o D).

**[0097]** También se describen sales, cocristales y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables en las que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse 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, cocristales y formas cristalinas pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por 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, cocristales y formas cristalinas 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.

**[0098]** Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en las sales, cocristales y formas cristalinas divulgadas también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , pueden ser útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Las sales marcadas isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

**[0099]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que todos estos isómeros ópticos, enantioméricos, diastereoisoméricos y geométricos están abarcados. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la forma de realización abarca, pero no se limita a la forma específica enriquecida diastereomérica o enantioméricamente. Cuando la quiralidad no se especifica, pero está presente, se entiende que la forma de realización está dirigida a la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o una mezcla racémica o escalémica de dicho(s) compuesto(s).

5 **[0100]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal o una forma cristalina del mismo que tenga una CE<sub>50</sub> baja. El valor CE<sub>50</sub> se refiere a la concentración de un compuesto en un ensayo que alcanza el 50% de la eficacia máxima. Un compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina con una CE<sub>50</sub> más baja logra una eficacia similar con una concentración más baja de compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina en relación con un compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina con una CE<sub>50</sub> más alta. Por lo tanto, generalmente se prefiere una CE<sub>50</sub> más baja para el desarrollo de fármacos.

10 **[0101]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal o una forma cristalina del mismo que tenga buena estabilidad física y/o química. Un aumento en la estabilidad general de un compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina puede proporcionar un aumento en el tiempo de circulación en el cuerpo. Con menos degradación, se puede administrar un compuesto estable, sal, cocrystal o forma cristalina en dosis más bajas y aún mantener la eficacia. Además, con menos degradación, hay menos preocupación por los subproductos de la degradación de un compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina.

15 **[0102]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal, cocrystal o forma cristalina farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y una vida media larga. Es ventajoso que un fármaco tenga un aclaramiento moderado o bajo y una vida media larga, ya que esto puede conducir a una buena biodisponibilidad y una alta exposición en caso de exposición sistémica. Reducir el aclaramiento y aumentar la vida media de un compuesto, sal, cocrystal o forma cristalina podría reducir la pérdida diaria requerida para la eficacia y, por lo tanto, proporcionar 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.

25 **[0103]** Un objetivo deseable es descubrir un compuesto, una sal, cocrystal o forma cristalina farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga un buen perfil farmacocinético a partir de una formulación inyectable de liberación lenta. Es ventajoso que un fármaco tenga una CE<sub>50</sub> baja y una farmacocinética de acción prolongada, ya que esto puede conducir a una baja frecuencia de administración. Reducir 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.

#### *Métodos de uso*

35 **[0104]** La invención proporciona las sales 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*b*S,4*a*R)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida que se especifican en las reivindicaciones, en las que la sal está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 en forma cristalina y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesita.

40 **[0105]** En algunas formas de realización, la combinación se proporciona para su uso en la prevención de una infección por VIH en un sujeto. En algunas formas de realización, la combinación se proporciona para su uso en la prevención de una infección por VIH en un sujeto con riesgo de infección. En algunas formas de realización, la combinación se proporciona para su uso en profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirida sexualmente. Se cree que la combinación es activa contra los principales mutantes VIH-1 seleccionados por inhibidores de proteasa clínicos (IP), inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) e inhibidores de la integrasa (INSTI).

45 **[0106]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un método para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar la combinación al sujeto.

50 **[0107]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar la combinación al sujeto. En determinadas formas de realización, el sujeto corre riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con la contratación del virus del VIH.

55 **[0108]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar la combinación al sujeto.

60 **[0109]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasas del VIH, compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa

inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa  
 inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120,  
 inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos  
 para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, la combinación se  
 5 puede proporcionar para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano)  
 en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el  
 VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de  
 la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores  
 de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada  
 10 del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes que revierten la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside  
 del VIH, terapias de base inmunitaria, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH,  
 anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17  
 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro  
 isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen  
 15 Vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la  
 proteína TAT, moduladores Nef VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasa-3 de linaje mixto  
 (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de  
 nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio COMM,  
 ribonucleasa H de inhibidores de VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos no  
 20 integrina 1 captadores de ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH,  
 moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa,  
 inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN  
 helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de  
 25 G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier  
 combinación de los mismos. En algunas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un  
 método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en el que los agentes terapéuticos  
 adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no  
 nucleósidos o no nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa  
 30 del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa  
 inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120,  
 inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros  
 medicamentos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, la  
 combinación puede proporcionarse para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo,  
 un ser humano), en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en medicamentos  
 35 combinados para VIH, otros medicamentos para tratar VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos  
 o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa  
 del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH,  
 inhibidores de la entrada del VIH, maduración del VIH inhibidores, agentes reversores de la latencia, compuestos que se  
 dirigen a la cápside del VIH, terapias basadas en el sistema inmunológico, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa  
 40 (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores  
 de la proteína de la matriz p17 del VIH, IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la  
 proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa,  
 moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-  
 1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasa  
 45 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de integrinas,  
 inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio  
 COMM, ribonucleasa de VIH Inhibidores de H, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos  
 no integrina 1 captadores de ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH,  
 moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa,  
 50 inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN  
 helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de  
 G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier  
 combinación de los mismos.

55 **[0110]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en un método para tratar  
 una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en donde los agentes terapéuticos adicionales se  
 seleccionan del grupo que consiste en medicamentos combinados para VIH, otros medicamentos para el tratamiento del  
 VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH,  
 inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores  
 60 de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH y nucleósidos del VIH inhibidores de la translocación de la  
 transcriptasa inversa.

65 **[0111]** En ciertas formas de realización, la combinación se proporciona para su uso en la terapia médica de una infección  
 por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus del VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición de SIDA  
 en un sujeto (por ejemplo, un humano)).

**[0112]** Una forma de realización se refiere a la combinación para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

**[0113]** En ciertas formas de realización, en los métodos de uso, la administración es a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el tratamiento. En determinadas formas de realización, en los métodos de uso, la administración es a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

**[0114]** En una forma de realización, la combinación es para uso en un método para tratar una infección por VIH o la replicación del virus VIH o SIDA o retrasar la aparición de SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

**[0115]** En determinadas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En determinadas 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 determinadas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En determinadas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

**[0116]** En una forma de realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversores de la latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, terapias de base inmunitaria, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, ADN inhibidor de la metiltransferasa, moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de la Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos no integrina 1 captadores de ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, farmacocinéticos potenciadores, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

**[0117]** En una forma de realización, el primer agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una forma de realización particular, el primer agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo y hemifumarato de tenofovir disoproxilo, y el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

**[0118]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en:

- (1) inhibidores de la translocación de la transcriptasa inversa de nucleósidos ("NRTTI"), tales como trifosfato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (también conocido como MK-8591 y EFdA);
- (2) inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos o nucleótidos ("NRTI"), tales como fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, GS-9131 y GS-9148;
- (3) inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ni nucleótidos ("INNTI"), tales como efavirenz, etravirina, rilpivirina, nevirapina y delavirdina;
- (4) inhibidores de proteasa ("IP"), tales como amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-31091; y
- (5) inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa ("INSTIs"), tales como Bictegravir, cabotegravir, raltegravir y dolutegravir.

5 **[0119]** En una forma de realización particular, la combinación se proporciona para su uso para evitar que la infección por VIH se establezca 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 la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis postexposición (PEP). Por consiguiente, en determinadas formas de realización, la combinación puede proporcionarse para su uso en métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de la combinación. En ciertas formas de realización, la combinación puede proporcionarse para su uso en métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) que comprenden la administración de la combinación y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0120]** En ciertas formas de realización, la combinación se puede proporcionar para su uso en métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) que comprenden la administración de la combinación, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En determinadas formas de realización, los métodos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo con riesgo de adquirir VIH. Ejemplos de personas con alto riesgo de contraer VIH incluyen, sin limitación, una persona que está en riesgo de transmisión sexual del VIH.

15 **[0121]** En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de adquirir VIH es al menos aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %. En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de adquirir VIH es al menos aproximadamente el 75 %. En determinadas formas de realización, la reducción del riesgo de adquirir VIH es aproximadamente el 80 %, 85 % o 90 %.

20 **[0122]** También se divulga en el presente documento la combinación para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

25 **[0123]** También se describe en el presente documento la combinación para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

30 **[0124]** La combinación se puede utilizar como herramienta de investigación.

*Vías de administración*

35 **[0125]** Las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo (también denominada en el presente documento ingrediente activo) se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Los silenciadores adecuados incluyen oral, rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal y sublingual), transdérmico, vaginal y parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intradérmico, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que el silencio preferido puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. En determinadas formas de realización, las sales en forma cristalina descritas se pueden dosificar por vía parenteral. En determinadas formas de realización, las sales en forma cristalina descritas se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas formas de realización, las sales en forma cristalina descritas son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

40 **[0126]** En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar 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 está precargada con las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo.

45 **[0127]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar mediante inyección, utilizando un dispositivo de inyección. En algunas formas de realización, el dispositivo de inyección es o incluye una jeringa, que se puede emplear manualmente, o como parte de una jeringa que contiene un dispositivo de inyección, tal como, entre otras, una con un protector de seguridad para la aguja. Se puede utilizar una amplia variedad de dispositivos de inyección, tales como, por ejemplo, y sin limitación, un autoinyector portátil o portátil, un inyector manual portátil 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.

50 **[0128]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar 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 está precargada con las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o una forma cristalina del mismo.

55 *Régimen de dosificación*

60 **[0129]** Las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al

menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran en un horario diario o intermitente. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran según un calendario mensual. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran cada dos meses. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran cada tres meses. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran cada cuatro meses. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran cada cinco meses. En una variación, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se administran cada 6 meses.

**[0130]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar a un sujeto al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 4 meses o al menos aproximadamente 6 meses. En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar por vía subcutánea a un sujeto durante al menos aproximadamente un mes. En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto durante al menos aproximadamente 4 meses, o al menos aproximadamente 6 meses.

**[0131]** La dosificación o frecuencia de dosificación de las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento, según el criterio del médico administrador.

**[0132]** En algunas formas de realización, la dosificación o frecuencia de dosificación de las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento, según el criterio del médico administrador.

**[0133]** Las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En determinadas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran una vez al día.

**[0134]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran una vez al día. En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran mensualmente. En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran cada tres meses. En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran cada cuatro meses. En algunas formas de realización, las formas salinas reivindicadas del Compuesto I se administran cada seis meses.

**[0135]** Las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descritas en el presente documento, se pueden administrar 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 aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En determinadas formas de realización, la cantidad de dosificación es aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

**[0136]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo, se administran en una dosis una vez al día. En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, se administran en una dosis una vez al día de aproximadamente 1 mg.

**[0137]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo, se administran mensualmente. En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, se administran mensualmente a una dosis de aproximadamente 100 mg.

**[0138]** En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo, se administran cada 6 meses. En algunas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, se administran cada 6 meses a una dosis de aproximadamente 600 mg.

#### *Terapias combinadas*

**[0139]** La invención proporciona las sales de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida que son especificadas en las reivindicaciones, en donde la sal está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 en forma cristalina y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que los necesite.

**[0140]** Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **[0141]** En ciertas formas de realización, la combinación se proporciona para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha forma de sal reivindicada del Compuesto I y dichos agentes terapéuticos adicionales.

10 **[0142]** En determinadas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, se combinan con un agente terapéutico adicional. En determinadas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, se combinan con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, se combinan con tres agentes terapéuticos adicionales. En formas de realización adicionales, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, se combinan con cuatro  
15 agentes terapéuticos adicionales. Uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

#### *Administración de terapia combinada contra el VIH*

20 **[0143]** La coadministración de las formas salinas reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, descrita en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de las formas salinas reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces de las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales sean ambos presente en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

30 **[0144]** La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, pueden administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, se administra primero una dosis unitaria de una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, seguida en segundos o minutos por la  
35 administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, en segundos o minutos. En otras formas de realización, se administra primero una dosis unitaria de una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de  
40 realización más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de una forma salina reivindicada del Compuesto I o un cocrystal o forma cristalina del mismo.

45 **[0145]** En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En determinadas formas de realización, dicha forma de dosificación unitaria se puede administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va 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. En determinadas  
50 formas de realización, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía parenteral. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria se puede dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria es biodisponible por vía oral y puede dosificarse por vía oral. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación  
55 sólida para administración oral.

**[0146]** Las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descritas en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va 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. En ciertas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descritas en el presente documento se pueden dosificar por vía parenteral. En determinadas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descritas en el presente documento, se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o  
60 intramuscular. En ciertas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma  
65 intramuscular. En ciertas formas de realización, las formas de sal reivindicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma

cristalina del mismo, descritas en el presente documento, son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

**[0147]** En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En determinadas formas de realización, el comprimido puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

**[0148]** En determinadas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

#### 15 *Terapia de combinación de VIH*

**[0149]** Una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento se administra con 1-4 agentes terapéuticos adicionales.

**[0150]** En las formas de realización anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en fármacos combinados para tratar el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversores de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias basadas en fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la isomerasa A peptidil-prolil cis-trans, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización del Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de la Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores de factores de empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de ribonucleasa H de VIH, moduladores de retrociclina, CDK-9, inhibidores dendríticos no integrina 1 captadores de ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H complementario, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de ciclina, convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependientes de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

**[0151]** En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, sitios no catalíticos del VIH (o alostéricos), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

**[0152]** En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la translocación de la transcriptasa inversa de nucleósidos del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico), inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversores de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en inmunoterapia, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y anticuerpos "similares" proteínas terapéuticas y combinaciones de las mismas. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de genes, editores de genes (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN) y terapias celulares tales como como receptor de antígeno quimérico T- EP 22 165 005.4 DESCRIPCIÓN (29.03.2022) 45 46 célula, CAR-T (p. ej. YESCARTA® (axicabtagen ciloleucel)) y receptores de células T diseñados, TCR-T.

#### 60 *Fármacos combinados contra el VIH*

**[0153]** Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo

y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilato; lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; cabotegravir y rilpivirina; cabotegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilato; dolutegravir + lamivudina; lamivudina + abacavir + zidovudina; lamivudina + abacavir; lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilato; lamivudina + zidovudina + nevirapina; lopinavir + rilonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina; lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina; tenofovir + lamivudina; y fumarato de tenofovir disoproxilato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

#### *Otros medicamentos contra el VIH*

**[0154]** Ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7-shI-TAR-CCRSRZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, Block.Aide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT -225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

#### *Inhibidores de la translocación de la transcriptasa inversa de nucleósidos de VIH*

**[0155]** Ejemplos de inhibidores nucleósidos de la translocación de la transcriptasa inversa ("NRTTI") del VIH incluyen trifosfato de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (también conocido como MK-8591 y EFdA).

#### *Inhibidores de la proteasa del VIH*

**[0156]** Ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brexanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

#### *Inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH*

**[0157]** Ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500. En la publicación de patente estadounidense n.º US2016/0250215 se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

**[0158]** Los ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir de dipivoxilo, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilato, fumarato de tenofovir disoproxilato, tenofovir disoproxilato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir disoproxilato, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

**[0159]** Los ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir de dipivoxilo, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilato, fumarato de tenofovir disoproxilato, tenofovir disoproxilato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir disoproxilato, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, KP-1461 y 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

#### *Inhibidores de la integrasa del VIH*

**[0160]** Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico del ácido cafeico, derivados del éster fenilico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351,

bictegravir, AVX-15567, derivados de dicetoquinolin-4-1, inhibidor de integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

5 **[0161]** Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH o alostéricos (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

*Inhibidores de la entrada del VIH*

10 **[0162]** Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

15 **[0163]** Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen anticuerpos biespecíficos de aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

**[0164]** Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de fusión de VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímico PIE-12 y sifuvirtida.

20 **[0165]** Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA. Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptor) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido NI 5 y vMIP (Haimipu).

25

*Inhibidores de la maduración del VIH*

**[0166]** Hh Ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

30 *Agentes que revierten la latencia*

**[0167]** Los ejemplos de agentes que revierten la latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma tales como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de bromodominio 4 BET (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico), o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazol y GSK-343.

35

**[0168]** Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

**[0169]** Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y lactonas DAG.

40

*Inhibidores de la cápsida*

**[0170]** Los ejemplos de inhibidores de la cápsida incluyen inhibidores de la polimerización de la cápsida o compuestos disruptores de la cápsida, inhibidores de la nucleocápsida p7 (NCp7) del VIH tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápsida p24 del VIH, series AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CANI-15.

45

*Terapias basadas en el sistema inmunológico*

50 **[0171]** Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunológico incluyen moduladores de receptores tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores programados del ligando de muerte 1 (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenoimina (PEI); gepón; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620 e IR-103.

55

*Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*

60 **[0172]** Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perfosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR- 309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL -765 y ZSTK-474.

65

*Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"*

**[0173]** Ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bnAB (anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH-1), BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos al VIH gp120 o gp41, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidos al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-virus C anti-GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos anti-Nef de dominio único, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, VIH basado en gp41 anticuerpos terapéuticos, mAb humanos recombinantes (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66.

**[0174]** Ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

*Potenciadores farmacocinéticos*

**[0175]** Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

*Agentes terapéuticos adicionales*

**[0176]** Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

*Vacunas contra el VIH*

**[0177]** Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Centre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclado (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna mordaza rVSVIN VIH-1, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, VIHAX, VIHAX-2, NYVAC-VIH-PTI, NYVAC-VIH-PT4, ADN-VIH PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4- env Clado C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-VI0I, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/Nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAD26.MOSI.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, la vacuna de fusión LFn-p24 B/C, la vacuna de ADN basada en GTU, la vacuna de ADN gag/pol/Nef/env contra el VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 contra el VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas con epítipo I i-clave/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclado, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (Infección por VIH), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNAActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, Vacuna A/B/C de rAd5 gag-pol env.

*Terapia de combinación de VIH*

**[0178]** En una forma de realización particular, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir de dipivoxilo; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; fumarato de tenofovir disoproxil; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®, lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®, sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir;

5 darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

10 **[0179]** En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir de dipivoxilo; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxilo; fumarato de tenofovir disoproxilo; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; sulfato de abacavir; 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA); y Bictegravir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0180]** Un experto en la técnica apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

30 **[0181]** En una forma de realización específica, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con uno o dos nucleósidos o nucleótidos del VIH en inhibidores de la transcriptasa inversa. En una forma de realización específica, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de proteasa de VIH. En una forma de realización adicional, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético.

45 **[0182]** En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con dos nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con uno o dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con un nucleósido de VIH o un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de proteasa de VIH. En una forma de realización adicional, una forma de sal clara del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En determinadas formas de realización, una forma de sal clásica del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con al menos un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, una forma de sal clásica del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

60 **[0183]** En una forma de realización particular, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir

disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

5 **[0184]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, fumarato de alafenamida, hernifumarato de tenofovir alafenamida, bictegravir (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

10 **[0185]** En una forma de realización particular, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

15 **[0186]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, bictegravir (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), o 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

20 **[0187]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por emtricitabina y lamivudina.

25 **[0188]** En una forma de realización particular, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una forma de realización particular, una forma de sal reivindicada del  
30 Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida y hernifurrato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una forma de realización particular, una forma de sal clamada del  
35 Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo y hemifumarato de tenofovir disoproxilo, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas formas de realización, las formas de sal clásicas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, y los agentes terapéuticos primero y segundo adicionales como se describe anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, las formas de sal indicadas del Compuesto I, o un  
40 cocrystal o forma cristalina del mismo, y los agentes terapéuticos primero y segundo adicionales como se describe anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En otras formas de realización, las formas de sal indicadas del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, y los agentes terapéuticos primero y segundo adicionales como se describe anteriormente se administran secuencialmente.

45 **[0189]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 **[0190]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 4'-etnil-2'-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

55 **[0191]** Una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación de la forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo. (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de la forma sal o cristalina).

60 **[0192]** En algunas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, divulgada en el presente documento se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación de la forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de la sal, cocrystal o forma cristalina).

65 **[0193]** En determinadas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el

presente documento, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15- 30, o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En determinadas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación de la sal, cocrystal o forma cristalina (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de la sal), cocrystal o forma cristalina) al igual que si cada combinación de dosis estuviera enumerada de manera específica e individual.

**[0194]** En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 200-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se combina con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. Una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación de la sal, cocrystal o forma cristalina (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de la sal, cocrystal o forma cristalina) al igual que si cada combinación de dosis estuviera enumerada de manera específica e individual.

**[0195]** En algunas formas de realización, una sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descrita en el presente documento, se combina con 20-80 mg de bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento, se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación de la sal, cocrystal o forma cristalina (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de la sal, cocrystal o forma cristalina) al igual que si cada combinación de dosis estuviera enumerada de manera específica e individual.

#### *Composiciones farmacéuticas*

**[0196]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto.

**[0197]** Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto.

**[0198]** Las composiciones farmacéuticas que comprenden la forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, descritas en el presente documento, se pueden preparar con vehículos convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que se pueden seleccionar 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 pretenden administrar mediante administración distinta a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los establecidos 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, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

**[0199]** 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 humano, comprenden al menos la forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, descrita en el presente documento junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se definen anteriormente. La composición farmacéutica puede comprender una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El

o los vehículos son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

5 [0200] Las composiciones incluyen aquellas 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 farmacéutica. Dichos métodos incluyen la paso de asociar el ingrediente activo con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones se pueden preparar asociando de manera uniforme e íntima 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 generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa, 2006.

15 [0201] Las composiciones descritas en el presente documento que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluye, entre otros, cápsulas, sellos o tabletas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

20 [0202] Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según 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 sabroso. 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 granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; 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 estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

35 [0203] También se describen en el presente documento formas de dosificación orales (por ejemplo, tabletas), que pueden prepararse a partir de tecnologías de extrusión de fusión en caliente o dispersión de secado por pulverización (SDD).

40 [0204] También se describen en el presente documento cápsulas duras llenas de polvo, perlas o gránulos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable 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 granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

45 [0205] También se describen en el presente documento cápsulas duras o blandas llenas de mezclas líquidas o semisólidas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable 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 palmiste derivatizado o aceite de coco; sistemas lipídicos 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.

55 [0206] Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

5 **[0207]** La preparación inyectable estéril descrita en el presente documento también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

10 **[0208]** 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. La suspensión puede ser una microsuspensión. La suspensión puede ser una nanosuspensión.

15 **[0209]** Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) pueden incluir uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma. Los expertos en la técnica de la formulación parenteral conocen bien ejemplos de excipientes adecuados y se pueden encontrar, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6.ª edición, 2009.

20 **[0210]** Ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SE o IM) incluye, entre otros, polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). Una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SE o IM) puede comprender una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cristalina del mismo, divulgada en el presente documento y un poloxámero, en particular poloxámero 338. La cantidad de poloxámero (por ejemplo, poloxámero 388) en una formulación parenteral La administración descrita en el presente documento puede ser inferior a aproximadamente el 5 %, tal como menos de aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 1 % o aproximadamente el 0,5 %.

25 **[0211]** La formulación parenteral (por ejemplo, una formulación se o IM) descrita en el presente documento puede ser una suspensión acuosa. La formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SE o IM) descrita en el presente documento puede ser una suspensión acuosa que comprende una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, divulgada en el presente documento y solución salina. La formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SE o IM) descrita en el presente documento puede ser una suspensión acuosa que comprende una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystalina o cristalina del mismo, descrita en el presente documento, solución salina y un poloxámero (tal como poloxámero 338, 188 o 207).

30 **[0212]** La composición puede presentarse como una forma de dosificación sólida, que incluye una forma de dosificación sólida inyectable, tal como una forma de depósito sólida.

35 **[0213]** 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 de administración particular. Por ejemplo, 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 determinadas formas de realización, el material portador varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % del total de las composiciones (peso:peso).

40 **[0214]** Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

45 **[0215]** Una composición que comprende un ingrediente activo divulgado en el presente documento puede, en una variación, no contener un agente que afecte la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por tanto, se entiende que las composiciones que comprenden una forma de sal reivindicada del Compuesto I, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, pueden no comprender un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizar, dificultar o retardar) el metabolismo de la forma de sal reivindicada del Compuesto I. 1, o un cocrystal o forma cristalina del mismo, o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con la sal, cocrystal o forma cristalina. También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en el presente documento en ciertas formas de realización no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizaría, dificultaría o retardaría) el metabolismo de una forma salina reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo, o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con la forma de sal reivindicada del Compuesto I, o una forma cocrystal o cristalina del mismo.

## EJEMPLOS

65 *Métodos generales*

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

[0216] Se recogieron patrones de XRPD en un difractor PANalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales bajo las siguientes configuraciones experimentales: 45 KV, 40 mA,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ , rango de exploración 2 a 40°, tamaño de paso 0,084 o 0,0167°, tiempo de medición: 5 min.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

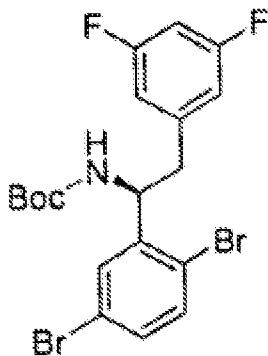
[0217] Se recogieron termogramas de DSC en un sistema TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración de energía y temperatura se realizó utilizando indio certificado. Normalmente, se calentaron de 1 a 5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio con orificios, a 10 °C/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 registró como punto de fusión.

Resonancia magnética nuclear de protones (RMN <sup>1</sup>H)

[0218] Se recogieron espectros de RMN <sup>1</sup>H en un instrumento Varian 400-MR de 400 MHz con cambiador de muestras 7620AS. Los parámetros de protones predeterminados son los siguientes: ancho espectral: 14 a -2 ppm (6397,4 Hz); retraso de relajación: 1 segundo; pulso: 45 grados; tiempo de adquisición: 2,049 seg; número de escaneos o repeticiones: 8; temperatura: 25 °C. Las muestras se prepararon en dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>, a menos que se indique lo contrario. El análisis fuera de línea se llevó a cabo utilizando el software MestReNova.

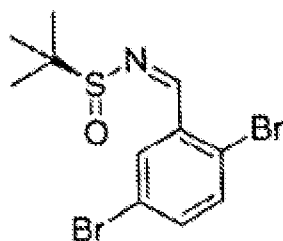
**Intermedio 1. (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo**

[0219]



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

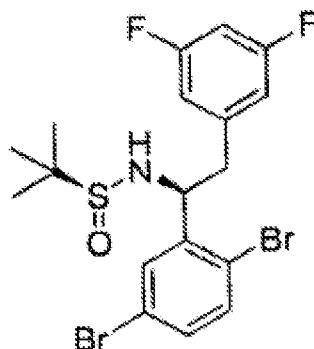
[0220]



[0221] 3,6-Dibromopicolinaldehído (76,0 g, 0,287 mol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,5 g, 0,301 mol) se combinaron en NMP (N-metil-2-pirrolidona) (200 mL). A la mezcla de reacción se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,94 g, 0,316 mol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y luego se enfrió hasta 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 mediante 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]<sup>+</sup>.

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

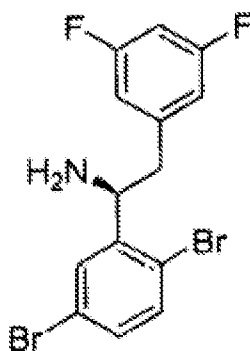
[0222]



[0223] Se cargó un recipiente de reacción 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 fue 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 le añadió AcOH (ácido acético) al 5 % en agua (640 mL) durante aproximadamente 10 minutos, seguido de CPME (ciclopentilmetiléter) (320 mL) en una parte. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con AcOH al 5 % (320 mL), después se trató con NaOH 0,5 M (330 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. A la mezcla cruda 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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]<sup>+</sup>.

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

[0224]



[0225] 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 hasta un volumen de 700 mL al que se añadió acetonitrilo (350 mL) fue añadido. A la mezcla agitada se 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 (éter ciclopropilmetílico):ACN 2:1 para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

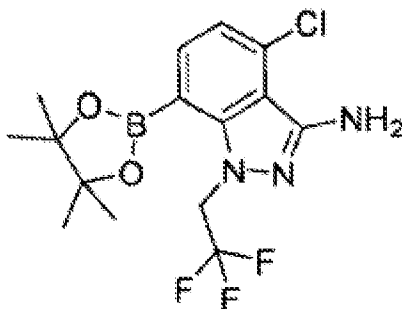
Paso 4. (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo

[0226] Se cargó un recipiente de reacción con 2-MeTHF (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 la adición en porciones de NaHCO<sub>3</sub> (30,34 g, 0,36 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 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 (éter metil terciario). 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  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  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).

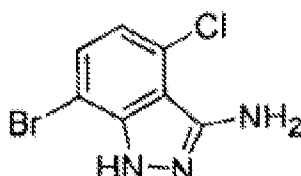
**Intermedio 2. 4-Cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina**

[0227]



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

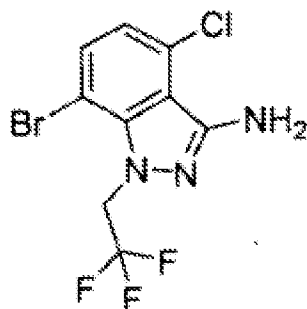
[0228]



[0229] A 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (13,9 g, 59,3 mmol) en EtOH (etanol) (60 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (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 mediante filtración, se lavaron con EtOH frío y se secaron para proporcionar el compuesto del título MS ( $m/z$ ) 247,9  $[M+H]^+$ .

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

[0230]



[0231] Se cargó un reactor con 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (397,2 g, 1,6 mol) y  $CS_2CO_3$  (1052 g, 3,2 mol) luego se diluyó con DMF (dimetilformamida) (4000 mL). A esto se le añadió lentamente trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (463,2 g, 1,9 mol) mediante un embudo de adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar durante aproximadamente 1 hora, momento en el cual se añadió lentamente  $H_2O$  (16 L). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó en agitación 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 le añadió  $H_2O$  (4800 mL) y los sólidos

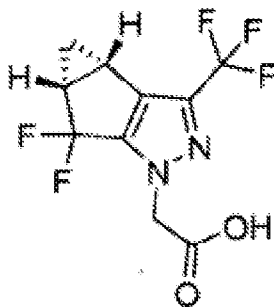
resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 330,1  $[M+H]^+$ .

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

5  
 [0232] Se cargó un recipiente de reacción 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). Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,64 g, 0,91 mmol) y la solución de reacción se desgasificó burbujeando argón durante aproximadamente 2 minutos. 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 un lecho de Celite y gel de sílice lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con 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 dar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 376,7  $[M+H]^+$  RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

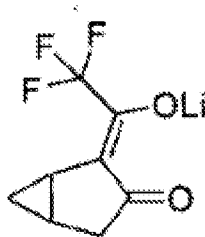
Intermedio 3. Ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético

20 [0233]



35 Paso 1. Litio 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-ílid)etan-1-olato

40 [0234]

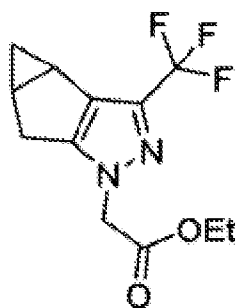


50 [0235] Se cargó un reactor con bicyclo[3.1.0]hexan-3-ona (95,6 g, 0,99 mol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (113,2 ml, 0,95 mol) y THF (50 mL). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio) (1 L de solución 1,0 M en THF, 1 mol) se añadió mediante embudo de adición a velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 1 °C. Una vez completada la adición, se agregaron hexanos (235 mL) en una corriente constante a través de un embudo de adición y se agitó durante aproximadamente 15 min. se lavó con hexanos (3 x 400 mL) y se secó 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

60 [0236]

65



5

10

15

20

**[0237]** Se cargó un reactor con 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-ilideno)etano-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 de HCl de hidrazinoacetato de etilo sólida (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 % mediante 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 mediante 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  $[M+H]^+$ .

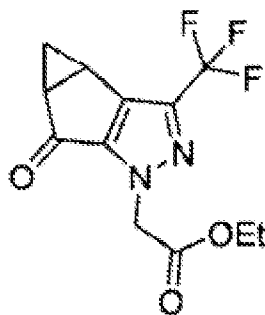
*Paso 3. 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo*

25

**[0238]**

30

35



40

45

**[0239]** Se cargó un reactor 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), I (acetonitrilo) (1,65 L) y agua (825 mL) a los que se les añadió N-hidroxiftalimida (17,4 g, 0,103 mol) y  $\text{NaClO}_2$  (41,0 g, 0,45 mol, ~20 % del monto total a agregar). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C y el  $\text{NaClO}_2$  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  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (500 mL) y agua/salmuera 1:1 (500 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se coevaporó con IPAc (acetato de isopropilo) (300 mL). La solución sólida se cristalizó en una mezcla de IPAc/heptano. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 289,0  $[M+H]^+$ .

50

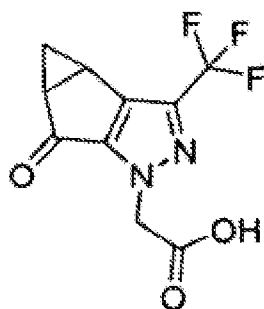
*Paso 4. Ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético*

55

**[0240]**

60

65



5

10

15

20

**[0241]** A una solución de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (80,40 g, 278,95 mmol) en 2-MeTHF (2-metil tetrahidrofurano) (167 mL) se añadió 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 mediante la adición gota a gota de HCl concentrado. Se aisló la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa 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 añadieron hexanos con agitación vigorosa hasta que se observó la formación de una solución sólida. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 259,00 [M-H]<sup>+</sup>.

25

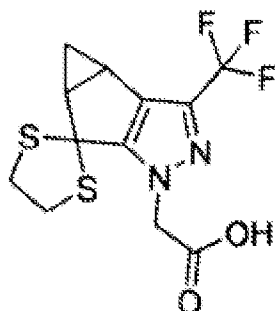
Paso 5. Ácido 2-(3-(Trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acético

**[0242]**

30

35

40



45

50

**[0243]** A una solución de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-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 ácido trifluoruro de boro-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 y 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]<sup>+</sup>.

55

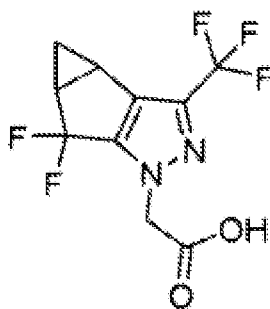
Paso 6. Ácido 2-(5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético

**[0244]**

60

65

65

5  
10

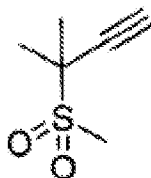
**[0245]** A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12,75 g, 44,6 mmol) en DCM (35 mL) se añadió hidrófluoruro de piridina (5,0 mL) a aproximadamente 0 °C. La suspensión se agitó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. A la suspensión se añadió una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[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 una 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-butilo 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, se extrajo la solución 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. La solución sólida resultante se eliminó mediante filtración. La capa acuosa se aciduló mediante la adición lenta, gota a gota, de HCl concentrado hasta 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*]<sup>+</sup>.

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

**[0246]** Ácido 2-(5,5-Difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético se separó en sus enantiómeros constituyentes de ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-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-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético, mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC) bajo las siguientes condiciones: Instrumento: Thar 350 SFC preparativo; Columna: ChiralPak IC-10 u, 300x50mmI.D; Fase móvil: 35% Isopropanol (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) y CO<sub>2</sub>; 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 analítico [fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para Isopropanol (0,05% DEA); Pendiente: 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-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético, eluido en t = 3,39 min; RMN <sup>1</sup>H (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:**

**[0247]**

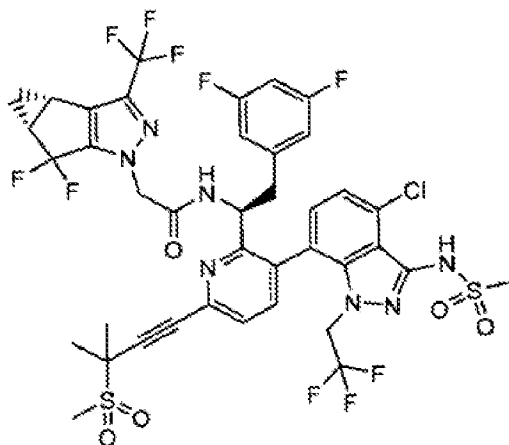
50  
55

**[0248]** 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 hasta aproximadamente 40 °C y se agitó durante aproximadamente 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 mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Mp: 115-116 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

60

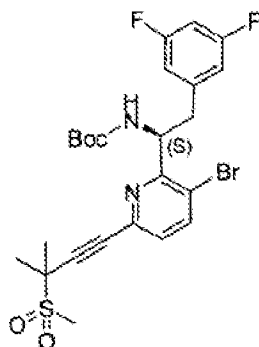
**Ejemplo 1.** *N-((S)-1-(3-(4-Cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta(1,2-c)pirazol-1-il)acetamida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

5 [0249]



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

[0250]



40

45 [0251] 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 (1 7,86 g, 122,2 mmol), DMF (dimetilformamida) (90 mL) y Et<sub>3</sub>N (trimetilamina) (42,5 ml, 305,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 50 °C 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 7% acuoso. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (200 mL) gota a gota. Se formó una suspensión y se ajustó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 3 h, los sólidos se recogieron mediante filtración. La torta se lavó con MeCN/agua (1:1, 75 mL) dos veces y MTBE (metil terc-butilo éter) (75 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 556 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (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.

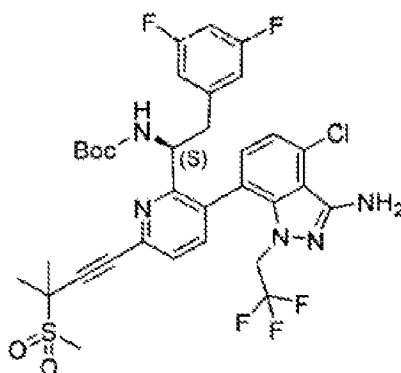
55

*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*

[0252]

60

65



5

10

15

20

25

30

**[0253]** (S)-1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato 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]dicloropaladio (II) (65,6 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (876,7 mg, 2,69 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo y se colocó bajo argón. Se añadieron dioxano (10 mL) y agua (2 mL) y la suspensión se desgasificó burbujeando argón durante aproximadamente 1 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 se eliminó la capa acuosa. 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]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (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).

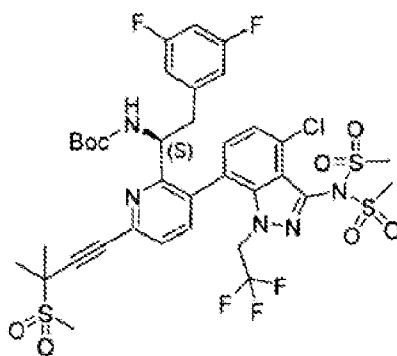
*Paso 3.* (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

**[0254]**

35

40

45



50

55

60

**[0255]** (S)-1-(3-(3-amino-4-cloro-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)carbamato 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 una lenta adición 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 con cloruro de metileno una vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta un pequeño volumen. Se añadió hexanos. Se decantó la suspensión líquida. El sólido restante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título. EM (*m/z*): 882,69 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (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-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)metanosulfonamida

**[0256]**

65



Tabla 1

Experimento	Disolvente	Después de 1 día		Después de 1 semana	
		Forma húmeda	Después del secado*	Forma húmeda	Después del secado*
1	Agua	Forma II	Forma II	Forma II	-
2	EtOH/H <sub>2</sub> O	Solución	-	Solución	-
3	MeCN	Solvato MeCN	Forma I	Solvato MeCN	Forma I
4	Metanol	Solución	-	Solución	-
5	Etanol	Solvato EtOH 1	Forma III	Solvato EtOH 2	Forma I
6	Acetona	Solvato acetona	Forma III	Solvato acetona	-
7	IPA	Solvato IPA 1	Forma III	Solvato IPA 2	Forma II
8	MEK	Solvato MEK	-	Solvato MEK	Amorfo
9	MIBK	Solvato MIBK		Solvato MIBK	Forma II
10	DCM	Mesofase	Forma I	Mesofase	-
11	THF	Mesofase	Mesofase/amorfo	Mesofase	-
12	2-MeTHF	Solvato 2-MeTHF	Forma II	Solvato 2-MeTHF	-
13	EtOAc	Solvato EtOAc	Forma II	Solvato EtOAc	-
14	i-PrOAc	Solvato i-PrOAc	Forma II	Solvato i-PrOAc	-
15	MTBE	Solvato MTBE	Forma II	Solvato MTBE	-
16	Tolueno	Solvato tolueno	Forma II	Solvato tolueno	-
*Condiciones de secado: unos 50 °C y al vacío.					
- se refiere a que no hay datos disponibles.					

**[0261]** Se observó que la sal de sodio formaba solvatos o mesofases con casi todos los disolventes que se muestran en la Tabla 1, excepto el agua. En etanol e isopropanol, había dos solvatos para cada disolvente, siendo los cristalizados inicialmente los metaestables. Después al secar, los solvatos de acetonitrilo, etanol (solvato EtOH 2), IPA (solvato IPA 2) y DCM (mesofase) se convirtieron en la Forma I; los solvatos de MIBK, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo; acetato de isopropilo, metil t-butil éter y tolueno se convirtieron en la Forma II y los solvatos de acetona, etanol (solvato EtOH 1) e IPA (solvato IPA 1) se convirtieron en Forma III;

#### Forma I

**[0262]** Como se muestra en la Tabla I, la Forma I de sal de sodio se obtuvo formando primero solvatos de la sal de sodio del Compuesto I en soluciones tales como acetonitrilo, etanol (solvato EtOH 2), isopropanol (solvato IPA 2) o diclorometano, seguido de desolvatación a aproximadamente 50 °C. al vacío.

**[0263]** El patrón XRPD de la sal sódica del Compuesto I, Forma I cristalina, se muestra en la Figura 1. En la Tabla 2 a continuación se proporciona una lista de picos de 2-theta.

Tabla 2.

Pico nº	2-theta (°)	Rel. Int. (%)
1	5,6	17
2	6,6	100
3	9,7	4
4	10,9	8
5	13,4	10
6	16,8	17
7	17,1	22
8	19,0	3
9	19,4	4
10	19,8	3
11	20,3	5
12	21,1	4
13	21,4	6
14	21,8	13
15	22,7	3
16	24,1	8
17	24,7	4
18	25,7	4
19	26,9	9
20	28,9	5
21	31,6	3

**[0264]** El termograma DSC de la sal de sodio del Compuesto I, Forma I cristalina se muestra en la Figura 2 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 218 °C.

#### Forma II

**[0265]** Como se muestra en la Tabla 1, la sal de sodio del Compuesto I, Forma II cristalina se obtuvo formando primero solvatos de la sal de sodio del Compuesto I en soluciones tales como MIBK, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil t-butil éter y tolueno, seguido de desolvatación a aproximadamente 50 °C al vacío.

**[0266]** En la Figura 3 se muestra el patrón XRPD de la sal sódica del Compuesto I, Forma II cristalina. En la Tabla 3 siguiente se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 3.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	5,4	59
2	7,0	100
3	11,1	55
4	12,9	12
5	16,3	23
6	17,7	52
7	19,2	42
8	21,2	31
9	22,6	61
10	24,0	32
11	25,1	25
12	27,7	25
13	28,8	9
14	30,6	7
15	35,2	9

30 **[0267]** El termograma DSC de la sal de sodio del Compuesto I, Forma II cristalina se muestra en la Figura 4 y mostró un inicio de fusión de aproximadamente 222 °C.

*Forma III*

35 **[0268]** Como se muestra en la Tabla 1, la sal de sodio del Compuesto I, Forma III cristalina se obtuvo formando primero solvatos de la sal de sodio del Compuesto I en soluciones tales como acetona, etanol (solvato EtOH 1) e IPA (solvato IPA 1), seguido de desolvatación a unos 50 °C al vacío.

40 **[0269]** En la Figura 5 se muestra el patrón XRPD de la sal sódica del Compuesto I, Forma III cristalina. En la Tabla 4 siguiente se proporciona una lista de picos 2-theta.

45

50

55

60

65

Tabla 4.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	5,9	40
2	7,1	100
3	9,1	6
4	11,6	44
5	14,1	15
6	15,4	24
7	17,2	31
8	17,5	22
9	18,4	62
10	19,5	36
11	20,2	26
12	20,8	33
13	22,2	49
14	23,3	18
15	24,6	15
16	25,5	22
17	27,2	23
18	28,2	9
19	29,7	15
20	30,1	19
21	31,8	5
22	35,3	10
23	35,9	8

[0270] El termograma DSC de la sal sódica del Compuesto I, Forma III cristalina se muestra en la Figura 6 y exhibió un inicio de fusión de unos 213 °C.

45 **Ejemplo de referencia 4. Sal de potasio 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-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida** (no forma parte de la invención reivindicada)

50 [0271] Se combinó el Compuesto I (1,0 g) con KOH (1 equivalente, solución al 50 % en agua) y metanol (2 mL) para obtener una solución. La solución se secó hasta sequedad a aproximadamente 50 °C para proporcionar un sólido.

55 **Ejemplo de referencia 5. Detección de polimorfos de sal de potasio 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-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida** (no parte de la invención reivindicada)

60 [0272] Se realizó una selección de polimorfos de la sal de potasio descrita en el Ejemplo 4 agitando de 20 a 40 mg de sal de potasio amorfa del Compuesto I a aproximadamente 21 °C en 0,2 mL de diversos disolventes: agua, EtOH/H<sub>2</sub>O. Mezcla (1:1), acetonitrilo, metanol, etanol, acetona, IPA, MEK, MIBK, DCM, THF, 2-MeTHF, EtOAc, i-ProAc, MTBE y tolueno. Después de agitar durante aproximadamente 1 semana, las muestras eran soluciones o amorfas. A las muestras de solución se les agregaron de 20 a 50 µL de heptano y se agitaron durante una semana más. No se obtuvieron sólidos cristalinos. Las muestras se colocaron en un refrigerador entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 3 días, y la muestra en 2-MeTHF mostró partículas aparentemente birrefringentes mediante microscopía de luz polarizada (PLM); sin embargo, el análisis XRPD de los sólidos húmedos casi no mostró picos

5 cristalinos. Esta muestra se usó para sembrar un lote de cristalización de 500 mg de THF, que luego se usó para sembrar las otras muestras de los experimentos de selección originales. Después de agitar durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 21 °C, la muestra en MEK mostró birrefringencia y se confirmó que era cristalina como sólidos húmedos mediante XRPD, como se muestra en la Figura 7. Sin embargo, después del secado, la sal perdió cristalinidad y se volvió amorfa.

10 **Ejemplo 6. Sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) 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, Forma I**

15 **[0273]** Se agitó ácido metanosulfónico (1 eq.) con 400 µL de una solución de tolueno que contenía 50 mg del Compuesto I a aproximadamente 21 °C. El ácido no era miscible; por lo tanto, se agregaron aproximadamente 50 µL de MeCN para ayudar con la disolución. Después de agitar durante unas horas, la muestra cristalizó y se aisló como la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma I cristalina, como se muestra en la Figura 8.

20 **Ejemplo 7. Detección polimorfa de sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonilo)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**

25 **[0274]** Se realizó una selección de polimorfos mediante agitación de 20 a 100 mg de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma I cristalina en 0,2 mL de diversos disolventes a aproximadamente 21 °C. Se obtuvieron suspensiones para la mayoría de las muestras excepto las Muestras 5, 6, 8, 10, 11, 12, a las que se añadieron de 50 a 150 µL de heptano como antidisolvente, y la Muestra 4, a la que se añadió MTBE como antidisolvente. Después de agitar durante aproximadamente 16 horas, las Muestras 4, 5, 6, 8, 11, 13 permanecieron como soluciones y el resto fueron suspensiones. Se agregaron antidisolventes adicionales a las muestras de solución. Las muestras 6, 8, 10, 13 se sembraron con la muestra 9 y se agitaron durante aproximadamente 16 horas. Las Muestras 8 y 13 también cristalizaron después de agitar durante aproximadamente 16 horas. Se realizaron análisis XRPD para los sólidos húmedos y los sólidos se secaron a aproximadamente 50 °C al vacío, y los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5.

Muestra	Disolvente	Forma húmeda	Después del secado
1	Agua	Forma I + amorfa	-
2	EtOH/H <sub>2</sub> O	Sustancia pegajosa	-
3	MeCN	Solvato de MeCN	Forma I
4	Metanol/MTBE	Solución	-
5	Etanol/heptano	Solución	-
6	Acetona/heptano	Solución	-
7	IPA	Solvato de IPA	Delicuescente antes del secado
8	MEK/heptano	Forma II	Forma II
9	MIBK	Forma II	Forma II
10	DCM/heptano	Solvato de DCM	Forma III
11	THF/heptano	Solución	-
12	2-MeTHF/heptano	Forma II	Forma II
13	EtOAc/heptano	Forma II	-
14	i-PrOAc	Forma II	-
15	MTBE	Forma II	-
16	Tolueno	Forma II	-

- se refiere a que no hay datos disponibles. Las combinaciones disolvente-antidisolvente se enumeran como disolvente/antidisolvente.

5 [0275] Se observó que la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) formaba solvatos con acetonitrilo, IPA y DCM. Después del secado, el solvato de acetonitrilo se convirtió en la Forma I cristalina y el solvato de DCM se convirtió en la Forma III cristalina. El solvato de IPA no se analizó en el estudio de secado porque se deslicuó mientras se mantenía en condiciones ambientales antes del secado. Se obtuvo una forma no solvatada, la Forma II cristalina, a partir de disolventes tales como MEK/heptano, 2-metiltetrahidrofurano/heptano, acetato de etilo/heptano, acetato de isopropilo, MTBE y tolueno.

*Forma I*

10 [0276] La sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma I cristalina, se preparó secando los sólidos de una mezcla de tolueno y MeCN. Se reprodujo en la selección de polimorfos sin tolueno como se muestra en la Tabla 5. En tolueno solo, la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) no formó solvato.

15 [0277] El patrón XRPD de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma I cristalina, se muestra en la Figura 8. En la Tabla 6 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

**Tabla 6.**

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	9,8	10
2	12,9	15
3	15,4	100
4	16,0	12
5	16,5	10
6	17,0	17
7	17,5	10
8	18,4	26
9	18,8	25
10	19,7	87
11	20,2	36
12	20,9	52
13	21,7	12
14	22,4	25
15	22,9	27
16	23,5	45
17	24,4	30
18	24,8	24
19	25,3	26
20	26,0	19
21	26,9	17
22	27,2	20
23	28,0	9
24	29,0	12
25	29,4	16
26	30,3	7
27	30,8	18
28	35,3	9

[0278] El termograma DSC de la sal del ácido metanosulfónico (mesilato) o cocrystal del Compuesto I, la Forma I cristalina se muestra en la Figura 9 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 130 °C.

*Forma II*

5

[0279] Como se muestra en la Tabla 5, la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma II cristalina, se obtuvo a partir de disolventes que incluyen MEK/heptano, 2-metiltetrahidrofurano/heptano, acetato de etilo/heptano, acetato de isopropilo, MTBE y tolueno. El patrón XRPD de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma II cristalina se muestra en la Figura 10. En la Tabla 7 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

10

**Tabla 7.**

15

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	8,7	17
2	10,8	11
3	13,0	15
4	14,8	12
5	15,6	12
6	17,5	29
7	18,1	23
8	18,8	26
9	19,3	100
10	19,9	27
11	20,6	68
12	21,3	58
13	21,7	38
14	22,4	19
15	22,8	27
16	23,2	19
17	23,5	19
18	24,2	25
19	25,3	19
20	27,1	26
21	28,3	20
22	29,2	23
23	30,1	11
24	30,8	9
25	32,2	23
26	32,9	8
27	35,8	6
28	36,6	8
29	37,8	7
30	38,9	5

35

40

45

50

55

60

65

[0280] El termograma DSC de la sal de ácido metanosulfónico o cocrystal (mesilato) del Compuesto I, Forma II cristalina, se muestra en la Figura 11 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 165 °C.

*Solvato de diclorometano*

5

[0281] Como se muestra en la Tabla 5, la forma de solvato de diclorometano de la sal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I se obtuvo suspendiendo la forma I de la sal cristalina de mesilato en DCM. La forma de solvato de DCM se usó para obtener un monocristal para difracción de rayos X (XRD) para confirmar la estructura de la sal del ácido metanosulfónico, que se muestra en la Figura 12. Los monocristales del solvato de diclorometano se prepararon de la siguiente manera: una solución que contenía 0,06 g de la sal de ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I disuelta en 1 mL de DCM se enfrió hasta aproximadamente 21 °C, se sembró con semillas de solvato de DCM del Ejemplo 7 y se obtuvieron cristales en forma de varilla.

10

[0282] Los datos de SCXRD limitaron una monosal de ácido metanosulfónico y dos moléculas de DCM para cada molécula del Compuesto I. Los parámetros de la red cristalina se muestran a continuación en la Tabla 8.

15

**Tabla 8.**

20

Temperatura	100,0 K
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P212121
Dimensiones de la célula unitaria	a = 9,7483(9) Å     α = 90°
	b = 22,5139(16) Å     β = 90°
	c = 23,3580(17) Å     γ = 90°
Volumen	5126,4 (7) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1,599 g/cm <sup>3</sup>

25

30

35

*Forma III*

40

[0283] La sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma III cristalina se obtuvo desolvatando el solvato de diclorometano a unos 50 °C al vacío. El patrón XRPD de la sal de mesilato o cocrystal, Forma III cristalina se muestra en la Figura 13. En la Tabla 9 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

45

50

55

60

65

Tabla 9.

	Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
5	1	8,2	34
	2	11,3	13
	3	12,8	25
10	4	14,5	8
	5	15,7	29
	6	16,2	14
	7	16,9	39
15	8	18,6	18
	9	18,9	14
	10	19,2	20
20	11	19,8	32
	12	20,1	51
	13	20,7	18
25	14	21,3	30
	15	21,8	100
	16	22,0	40
30	17	22,6	64
	18	23,1	5
	19	24,0	23
35	20	24,4	16
	21	24,7	39
	22	25,6	23
	23	26,0	9
40	24	26,4	25
	25	27,1	31
	26	27,6	12
45	27	28,6	6
	28	29,7	14
	29	30,2	17
50	30	30,9	6
	31	32,7	13
	32	33,9	12
	33	34,9	13
55	34	36,0	5
	35	38,3	17
60	36	38,8	5

**[0284]** El termograma DSC de la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma III cristalina se muestra en la Figura 14 y exhibió un inicio de fusión de unos 141 °C.

65 *Forma IV (hidrato)*

**[0285]** La sal o cocrystal de ácido metanosulfónico (mesilato) del Compuesto I, Forma IV cristalina es un hidrato y se obtuvo agitando la sal o cocrystal de mesilato del Compuesto I, Forma III cristalina en agua durante aproximadamente 16 horas. El patrón XRPD de la sal de mesilato o cocrystal del Compuesto I, Forma IV cristalina se muestra en la Figura 15. En la Tabla 10 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 10.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,9	90
2	8,8	7
3	11,1	29
4	12,1	14
5	12,7	27
6	14,1	11
7	15,4	19
8	15,7	13
9	16,9	26
10	18,2	10
11	19,2	18
12	19,7	19
13	20,0	28
14	20,4	21
15	21,2	100
16	21,5	21
17	21,7	37
18	22,1	16
19	23,1	6
20	23,9	15
21	24,2	13
22	24,6	9
23	25,4	14
24	26,6	19
25	26,9	11
26	28,0	8
27	28,7	13
28	29,1	12
29	29,4	13
30	30,4	7
31	33,3	6
32	34,0	7
33	38,2	8

**Ejemplo 8. Sal de ácido etanosulfónico (esilato) o cocrystal 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**

**[0286]** La sal o cocrystal cristalino de ácido etanosulfónico (esilato) del Compuesto I se preparó de la siguiente manera: se agitó ácido etanosulfónico (1 equivalente) con 400 µL de una solución de tolueno que contenía 50 mg de Compuesto I a aproximadamente 21 °C. El ácido no era miscible; por lo tanto, se agregaron 50 µL de MeCN para ayudar con la disolución. La solución resultante se sembró con la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma I cristalina y se cristalizó después de agitar. durante aproximadamente 16 horas. Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C y se realizó el análisis XRPD, que se muestra en la Figura 16. En la Tabla 11 a continuación se proporciona una lista de picos de 2-theta.

**Tabla 11.**

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,9	90
2	8,8	7
3	11,1	29
4	12,1	14
5	12,7	27
6	14,1	11
7	15,4	19
8	15,7	13
9	16,9	26
10	18,2	10
11	19,2	18
12	19,7	19
13	20,0	28
14	20,4	21
15	21,2	100
16	21,5	21
17	21,7	37
18	22,1	16
19	23,1	6
20	23,9	15
21	24,2	13
22	24,6	9
23	25,4	14
24	26,6	19
25	26,9	11
26	28,0	8
27	28,7	13
28	29,1	12
29	29,4	13
30	30,4	7
31	33,3	6
32	34,0	7

**[0287]** El termograma DSC de la sal o cocrystal del ácido etanosulfónico (esilato) del Compuesto I se muestra en la Figura 17 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 119 °C.

**Ejemplo 9. Sal (besilato) del ácido bencenosulfónico (besilato) 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**

**[0288]** La sal o cocrystal cristalino de ácido bencenosulfónico del Compuesto I se preparó de la siguiente manera: se estampó ácido bencenosulfónico (1 equivalente) con 400 µL de una solución de tolueno que contenía 50 mg de Compuesto I a aproximadamente 21 °C. El ácido no se disolvió completamente; por lo tanto, se agregaron 50 µL de MeCN para ayudar con la disolución. La solución resultante se sembró con la sal o cocrystal del ácido metanosulfónico del Compuesto I, Forma I cristalina y cristalizó después de agitar durante aproximadamente 16 horas. Los sólidos se secaron

al vacío a aproximadamente 50 °C y se realizó el análisis XRPD, que se muestra en la Figura 18. En la Tabla 12 a continuación se proporciona una lista de picos de 2-theta.

Tabla 12.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	7,5	17
2	8,5	15
3	10,7	5
4	12,9	17
5	13,6	21
6	14,3	9
7	15,1	6
8	15,7	19
9	16,7	48
10	17,0	90
11	17,4	18
12	17,9	10
13	18,5	44
14	18,9	65
15	19,1	51
16	19,4	37
17	20,0	100
18	20,3	35
19	20,7	38
20	21,3	40
21	21,7	91
22	22,5	16
23	22,9	25
24	23,1	37
25	23,6	14
26	24,2	30
27	24,5	13
28	25,0	36
29	25,4	19
30	25,7	28
31	26,6	42
32	27,2	18
33	27,9	15
34	28,6	7
35	29,3	12

(Continuación)

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
36	30,4	30
37	31,1	12
38	31,5	8
39	32,2	20
40	32,6	18
41	33,1	10
42	34,2	8
43	34,8	9
44	36,2	7
45	38,9	12

[0289] El termograma DSC de la sal o cristal de ácido bencenosulfónico (besilato) del Compuesto I se muestra en la Figura 19.

25 **Ejemplo 10. Sal o forma cocrystal del ácido clorhídrico de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazo1-7-il)-6-(3-metilo-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-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida**

30 *Forma I*

[0290] La sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma I cristalina, se preparó de la siguiente manera: se mezclaron aproximadamente 50 mg de Compuesto I con 0,5 mL de HCl al 37 % (aproximadamente 100 eq.) y 0,25 mL de MeCN. La mezcla se sonicó brevemente y cristalizó. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C. Los sólidos secos se denominaron sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma I cristalina.

[0291] El patrón XRPD de la sal de ácido clorhídrico, o cocrystal, la Forma I cristalina se muestra en la Figura 20. Se proporciona una lista de picos de 2-theta en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	6,9	12
2	8,2	8
3	9,0	16
4	9,4	24
5	10,5	7
6	11,0	6
7	12,1	17
8	12,6	48
9	13,0	18
10	13,8	20
11	14,3	71
12	15,4	76
13	15,7	27

# ES 2 991 698 T3

(Continuación)

	Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
5	14	16,4	100
	15	17,0	14
	16	17,6	22
10	17	18,2	64
	18	18,7	72
	19	19,2	66
15	20	20,1	88
	21	20,8	63
	22	21,2	17
	23	21,6	93
20	24	22,1	28
	25	22,5	80
	26	23,4	27
25	27	23,8	86
	28	24,4	8
	29	25,2	62
30	30	25,5	21
	31	25,9	28
	32	26,8	45
35	33	27,6	33
	34	27,8	27
	35	28,2	51
	36	28,8	28
40	37	29,7	21
	38	30,6	9
	39	31,0	10
45	40	31,5	26
	41	32,2	19
	42	33,2	8
50	43	34,3	10
	44	35,8	7
	45	39,3	6

55

**[0292]** El termograma DSC de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, la Forma I cristalina se muestra en la Figura 21 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 101 °C.

*Forma II*

60

**[0293]** La sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II cristalina se preparó en suspensión con aproximadamente 5 mg de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma I cristalina en MTBE y tolueno durante unas 16 horas. XRPD mostró que los sólidos en MTBE y tolueno exhibieron un nuevo patrón, que fue designado como Forma II cristalina. Después de secar a aproximadamente 50 °C, un análisis XRPD de los sólidos de MTBE y tolueno mostró otro patrón nuevo, que fue designado como Forma III cristalina.

65

[0294] La sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II cristalina también se preparó mezclando aproximadamente 50 mg del Compuesto I con 0,5 mL de HCl al 37 % (aproximadamente 100 eq.) y 0,25 mL de acetona. La mezcla se sonicó brevemente y se observaron sólidos cristalinos de la sal o cocrystal del ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II. El patrón XRPD de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II cristalina se muestra en la Figura 22. Una lista de picos 2-theta se proporciona a continuación en la Tabla 14.

Tabla 14.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	9,6	3
2	10,5	10
3	12,3	29
4	12,7	10
5	13,3	12
6	15,1	19
7	16,1	7
8	16,5	6
9	17,2	39
10	17,6	99
11	18,1	33
12	18,8	34
13	19,4	19
14	20,3	13
15	20,9	30
16	21,5	30
17	22,3	38
18	22,6	50
19	23,1	100
20	24,1	22
21	24,5	20
22	24,9	11
23	25,5	38
24	26,9	38
25	28,7	6
26	29,3	19
27	32,0	14
28	34,4	13
29	36,6	5

*Forma III*

[0295] La sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma III cristalina se preparó secando la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma II cristalina a aproximadamente 50 °C al vacío. El patrón XRPD de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, Forma III cristalina se muestra en la Figura 23. En la Tabla 15 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 15.

Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
1	9,7	33
2	11,9	12
3	12,9	56
4	14,0	21
5	14,5	13
6	16,0	33
7	16,7	34
8	17,6	84
9	18,0	100
10	18,5	83
11	19,3	79
12	19,7	75
13	21,0	21
14	21,3	37
15	22,1	91
16	23,9	42
17	25,0	66
18	25,6	49
19	26,5	32
20	27,0	21
21	27,9	10
22	29,2	30
23	30,4	22
24	31,8	17
25	32,7	7

[0296] El termograma DSC de la sal o cocrystal de ácido clorhídrico del Compuesto I, la Forma III cristalina se muestra en la Figura 24 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 112 °C.

Ejemplo 11. Sal de ácido sulfúrico de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)1H-indazol-7-il)-6-(3-metilo-1,3-(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-tetrahydro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida

#### Sal ácida

[0297] Se combinó 100 mg de Compuesto I con 10 µL de ácido sulfúrico al 98 % (1,9 eq.) en 400 µL de MTBE. La mezcla se sonicó y luego se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 horas en un vial abierto, dando como resultado sólidos cristalinos. El patrón XRPD de la sal o cocrystal de ácido sulfúrico (secado al vacío a aproximadamente 50 °C) se muestra en la Figura 25. En la Tabla 16 a continuación se proporciona una lista de picos 2-theta.

Tabla 16.

	Pico nº	2-theta	Rel. Int. (%)
5	1	9,0	15
	2	11,5	11
	3	13,1	27
10	4	14,2	28
	5	15,3	63
	6	15,7	24
15	7	16,3	91
	8	16,9	19
	9	18,3	100
20	10	18,6	33
	11	19,1	77
	12	19,3	56
	13	19,8	51
25	14	20,2	30
	15	20,7	13
	16	21,4	39
30	17	21,7	38
	18	22,6	51
	19	23,6	43
35	20	23,9	51
	21	24,9	28
	22	25,3	22
40	23	26,4	11
	24	27,0	24
	25	27,7	45
45	26	28,1	36
	27	29,8	21
	28	31,5	21
50	29	33,3	10
	30	34,2	12
	31	39,2	7

55 **[0298]** El termograma DSC de la sal o cocrystal de ácido sulfúrico del Compuesto I se muestra en la Figura 26 y exhibió un inicio de fusión de aproximadamente 169 °C.

60 **[0299]** La síntesis representativa de los compuestos descritos en el presente documento también se puede encontrar en la solicitud de patente de EE. UU. Ser. N° 15/680,041, presentada el 17 de agosto de 2017, que se publicó como Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2018-0051005 A1 el 22 de febrero de 2018.

### **Ejemplos biológicos**

#### **Ejemplo A.**

65

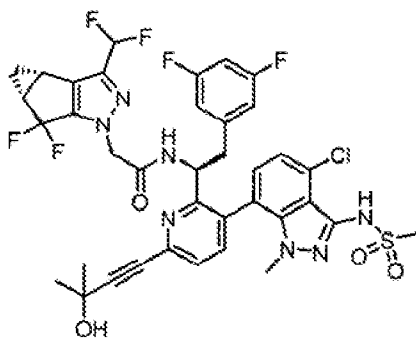
Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

[0300] Para el ensayo antiviral, se añadieron 0,4  $\mu\text{L}$  de concentración de prueba 189X de compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO a 40  $\mu\text{L}$  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.

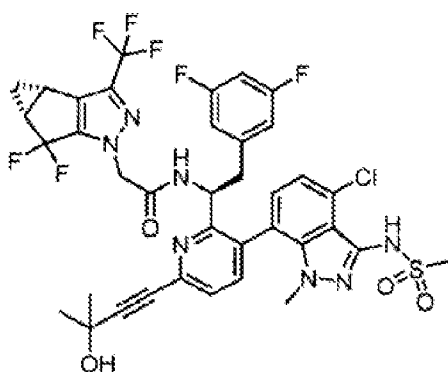
[0301] Se preinfectaron alícuotas de 1 mL de células MT4 durante 3 horas a 37 °C con 25  $\mu\text{L}$  de medio de crecimiento celular (infectado simuladamente) o una dilución fresca 1:250 de una solución madre ABI concentrada de VIH-IIIb (0,004 m.o.i.). Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en medio de crecimiento celular y se añadieron 35  $\mu\text{L}$  (2000 células) a cada pocillo de las placas de ensayo.

[0302] A continuación, las placas de ensayo se mantuvieron en una incubadora humidificada con 5% de  $\text{CO}_2$  a 37 °C. Después de 5 días de incubación, se agregaron 25  $\mu\text{L}$  de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (n.º de catálogo G7573, Promega Biosciences, Inc, Madison, WI) 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 usando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Los valores de  $\text{CE}_{50}$  se calcularon como la concentración del compuesto que provocó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1.

[0303] Como se describe en los Ejemplos B-D, el Compuesto I proporciona ventajas en comparación con los compuestos estructuralmente cercanos (denominados en el presente documento Compuestos A y B) divulgados en las Publicaciones de Patentes de EE. UU. N.ºs 2014/0296266 A1 y 2014/0303164 A1:



Compuesto A



Compuesto B

**Ejemplo B.**Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

[0304] La citotoxicidad del compuesto y los valores de  $\text{CC}_{50}$  correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A) excepto que se usaron células no infectadas.

[0305] El compuesto de la presente divulgación demuestra actividad antiviral (Prueba A) como se representa en la Tabla A en comparación con el Compuesto A y el Compuesto B.

Tabla A.

Compuesto	CE <sub>50</sub> (nM)	CC <sub>50</sub> (nM)
Compuesto I	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 cinólogos

Artículo de prueba y formulación

**[0306]** La administración IV del Compuesto I se formuló en 5 % de etanol, 20 % de PG, 45 % de PEG 300, 30 % de pH 2 (HCl 0,01 N) de agua a 0,5 mg/mL. Las dosis de infusión intravenosa del Compuesto A y del Compuesto B se formularon en una solución estéril de 5% de etanol, 45% de PEG 400 y 50% de agua (pH 2,0) a 0,5 mg/mL. Todas las formulaciones IV estaban en solución.

Animales utilizados

**[0307]** Cada grupo de dosificación IV de ratas constaba de 3 ratas DE emparejadas. En el momento de la dosificación, los animales pesaban generalmente entre 0,317 y 0,355 kg. Los animales permanecieron en ayunas durante la noche anterior a la administración y hasta 4 horas después de la dosificación. Cada grupo de dosificación intravenosa para perros constaba de 3 perros beagle machos y sin tratamiento previo. En el momento de la dosificación, los animales pesaban ~ 10-12 kg. Los animales estuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 horas después de la dosificación.

**[0308]** Cada grupo de dosificación IV de monos cynomolgus (cyno) consistió en 3 monos cyno machos no expuestos. En el momento de la dosificación, los animales pesaban ~3,2-4 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche anterior a la administración y hasta 2 horas después de la dosificación.

Dosificación

**[0309]** Para el grupo de infusión IV, el compuesto de prueba se administró mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. La velocidad de infusión se ajustó según el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 1 mg/kg a 2 mL/kg.

Recogida de muestras

**[0310]** Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,4 mL cada una para ratas y 1,0 mL para perros) en puntos de tiempo específicos después de la dosificación de cada animal. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ (Becton-Disckinson Corp, Nueva Jersey, EE. UU.) que contenían EDTA como anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo en espera de la centrifugación para 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 de almacenarlas a aproximadamente -70 °C.

Determinación de las concentraciones del Compuesto I en plasma

**[0311]** Se usó un método CL/EM/EM para medir la concentración de los compuestos de prueba en plasma.

Cálculos

**[0312]** Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental sobre los datos de concentración en plasma-tiempo. En las Tablas B y C a continuación se muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos.

Tabla B.

Comp- uesto	Rata CL (L/h/kg)	Rata V <sub>ss</sub> (L/kg)	Rata t <sub>1/2</sub> (h)	Perro CL (L/h/kg)	Perro V <sub>ss</sub> (L/kg)	Perro t <sub>1/2</sub> (h)	Cino CL (L/h/kg)	Cino V <sub>ss</sub> (L/kg)	Cino t <sub>1/2</sub> (h)
Comp- uesto I	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Comp- uesto A	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Comp- uesto B	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4

CL: aclaramiento observado; V<sub>ss</sub>: volumen de distribución en estado estable; t<sub>1/2</sub>: vida media terminal

Tabla C.

Comp- uesto	Rata C <sub>max</sub>	Rata AUC <sub>inf</sub> (μM·h)	Perro C <sub>max</sub>	Perro AUC <sub>inf</sub> (μM·h)	Cino C <sub>max</sub>	Cino AUC <sub>inf</sub> (μM·h)
Comp- uesto I	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Comp- uesto A	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6
Comp- uesto B	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9

AUC<sub>inf</sub>: Área bajo la curva de t = 0 a infinidad;  
C<sub>max</sub>: Concentración en plasma máxima

**Ejemplo D.****Prueba D. Estabilidad metabólica en hepatocitos de hígado humano cultivados**

**[0313]** Se prepararon compuestos de prueba radiomarcados, en los que se introdujo tritio en la estructura en lugar de uno o más hidrógenos, según métodos conocidos en la técnica.

**[0314]** Los compuestos radiomarcados se incubaron en hepatocitos criopreservados agrupados a una concentración de sustrato de 0,25 μM y una concentración de radiactividad de 10 μCi/mL. La concentración final de hepatocitos fue de 1 millón de células/mL. La mezcla de reacción de hepatocitos/compuesto se disolvió en tampón InVivoGRO™ KHB (n.º de catálogo 299074, 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 realizaron con agitación suave en una incubadora a 37 °C bajo una atmósfera húmeda de 95% aire/5% CO<sub>2</sub> (v/v). Se retiraron 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 una 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**

**[0315]** La cuantificación se realizó mediante comparación de metabolitos radiomarcados y picos originales medidos en un analizador de centelleo de flujo Radiomatic 625TR acoplado a un sistema de cromatografía Dionex/Chromleon. La columna era una RP de fusión Phenomenex Synergi (150 x 4,6 mm, 4 mm) mantenida a 32 grados Celsius. La fase móvil A consistía en TFA al 0,1 % (v/v) en 99 % de agua/1 % de acetonitrilo (v/v). La fase móvil B consistía en 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 μL. El gradiente fue el siguiente: la fase móvil B se aumentó linealmente del 2 % al 75 % durante 47 min, se mantuvo al 75 % durante 3 min, se volvió a cambiar al 2 % y se mantuvo al 2 % durante 10 min.

[0316] La estabilidad metabólica se determinó midiendo el cambio en la abundancia relativa de los metabolitos y del compuesto original a lo largo del tiempo y calculando a partir de ello la tasa de desaparición del compuesto original. Los datos de estabilidad se utilizaron para calcular los valores de aclaramiento hepático humano previstos según métodos conocidos en la técnica. Los valores de aclaramiento hepático humano previstos se muestran en la Tabla D a continuación.

Tabla D.

	Aclaramiento hepático humano previsto (L/h/kg)
Compuesto 1	0,01
Compuesto 2	0,09
Compuesto 3	0,04

[0317] Lo siguiente se puede deducir de los datos comparativos anteriores:

El Compuesto I es más potente en un ensayo antiviral de VIH en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 16 veces más potentes, respectivamente). El Compuesto I tiene una vida media terminal in vivo más larga en ratas con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 14 y aproximadamente 9 veces más, respectivamente). El Compuesto I tiene una eliminación in vivo más baja en ratas con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 10 y aproximadamente 8,6 veces menor, respectivamente). El Compuesto I tiene una vida media terminal in vivo más larga en perros con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 5 y aproximadamente 4 veces más, respectivamente). El Compuesto I tiene una eliminación in vivo menor en perros con respecto a los compuestos A y B (aproximadamente 3 y aproximadamente 4 veces menor, respectivamente). El Compuesto I es más estable en hepatocitos humanos con una eliminación hepática prevista más baja en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 4 veces más estable, respectivamente).

[0318] Los datos anteriores demuestran que el Compuesto I 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.

[0319] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si existen vehículos farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan en de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.

[0320] Los Ejemplos divulgados en este documento describen la síntesis de compuestos, sales y formas cristalinas divulgadas en este documento, así como intermedios utilizados para preparar los compuestos. Se entenderá que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse. También debe entenderse que se pueden combinar lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso de síntesis.

#### Ejemplo de formulación A.

[0321] Se preparó una suspensión de la Forma I de la sal sódica del Compuesto I en poloxámero 188 al 2% en solución salina (200 mg/mL). La suspensión se administró a perros por vía subcutánea con una pérdida de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La Figura 27 muestra una gráfica de la concentración plasmática del Compuesto I en función del tiempo. Como muestra la Figura 27, el Compuesto I tiene concentraciones plasmáticas mensurables el día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

#### Ejemplo de formulación B.

[0322] Se preparó una solución de la Forma I de la sal sódica del Compuesto I en NMP (200 mg/mL). La solución se administró a perros por vía subcutánea con una pérdida de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La Figura 28 muestra una gráfica de la concentración plasmática del Compuesto I en función del tiempo. Como muestran los datos en la Figura 28, el Compuesto I tiene concentraciones plasmáticas mensurables el día 70 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

#### Ejemplo de formulación C.

[0323] Se proporciona una formulación en solución que contiene 200 mg/mL del Compuesto I con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio in situ en 10 % de etanol, 13 % de agua y 77 % de PEG. A los sujetos se les administró por vía oral esta formulación a 6 mg/kg. Se preparó una solución del Compuesto I en etanol al 10%, agua al 13% y PEG 200 al 77% (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio in situ. La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La Figura

29 muestra una gráfica de la concentración plasmática del Compuesto I en función del tiempo. Como muestran los datos en la Figura 29, el Compuesto I tiene concentraciones plasmáticas mensurables el día 28 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

5 **Ejemplo de formulación D.**

[0324] Se preparó una formulación en solución del Compuesto I en 10 % de etanol, 13 % de agua y 77 % de glicofuroil (200 mg/mL) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio in situ. La solución se administró a perros por vía subcutánea en una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La Figura 30 muestra una gráfica de la concentración plasmática del Compuesto I en función del tiempo. Como muestran los datos en la Figura 30, el Compuesto I tiene concentraciones plasmáticas mensurables el día 28 que demuestran una farmacocinética de liberación prolongada.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

## REIVINDICACIONES

1. Sal sódica de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, en la que la sal sódica está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 sódica en forma cristalina y dicha sal sódica adicional agentes terapéuticos a un sujeto que los necesita.
2. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que la sal de sodio en Forma cristalina se selecciona de
- a) Forma I cristalina, en la que la Forma I cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados de 5,6°, 6,6°, 10,9°, 13,4°, 16,8°, 17,1°, 21,8°, 24,1° y 26,9° medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en donde la Forma I cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 218 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/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°, seleccionados entre 5,4°, 7,0°, 11,1°, 17,7°, 19,2°, 21,2°, 22,6°, 24,0° y 27,7° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma II cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 222 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min; o
- c) Forma III cristalina, en la que la Forma III cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados entre 5,9°, 7,1°, 11,6°, 15,4°, 17,2°, 18,4°, 19,5°, 22,2° y 27,2° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en donde la Forma III cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 213 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.
3. Sal o cocrystal del ácido metanosulfónico de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-y1)-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, en el que la sal del ácido metanosulfónico está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 de ácido metanosulfónico en forma cristalina o cocrystal y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesite.
4. Combinación para su uso según la reivindicación 3, donde la sal en forma cristalina está hidratada o solvatada.
5. Combinación para uso según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que la sal o cocrystal se selecciona de
- a) Forma I cristalina, en la que la Forma I cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados desde 12,9°, 15,4°, 18,4°, 18,8°, 19,7°, 20,2°, 20,9°, 23,5° y 25,3° medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma I cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 130 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/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°, seleccionados entre 8,7°, 13,0°, 17,5°, 19,3°, 20,6°, 21,3°, 21,7°, 24,2° y 25,3° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma II cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 165 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min; o
- c) Forma III cristalina, en la que la Forma III cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados entre 8,2°, 11,3°, 12,8°, 15,7°, 16,9°, 20,1°, 21,8°, 22,6° y 24,7° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma III cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 141 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min; o
- d) hidrato cristalino de Forma IV, en el que el hidrato cristalino de Forma IV tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados entre 7,9°, 11,1°, 12,1°, 12,7°, 16,9°, 21,2°, 21,7°, 25,4° y 26,6° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å.
6. Sal o cocrystal del ácido etanosulfónico de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-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-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, en el que la sal del ácido etanosulfónico está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales para usar en un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH) en un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sal de ácido etanosulfónico en forma cristalina o cocrystal y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesite.
7. Combinación para uso según la reivindicación 6, en la que dicha sal en forma cristalina o cocrystal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta  $\pm$  0,2°, seleccionados entre 9,1°, 12,7°, 13,3°, 15,2°, 18,8°, 19,5°, 20,5°, 22,4° y 25,3° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la forma cristalina se

**caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 119 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C /min.

8. Sal o cocrystal del ácido bencenosulfónico 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, en el que la sal de ácido bencenosulfónico está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 de ácido bencenosulfónico en forma cristalina o cocrystal y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesite.

9. Combinación para uso según la reivindicación 8, en la que dicha sal en forma cristalina o cocrystal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ± 0,2°, seleccionados entre 7,5°, 8,5°, 13,6°, 17,0°, 18,5°, 18,9°, 20,0°, 21,7° y 26,6° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å.

10. Sal o cocrystal del ácido clorhídrico 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, en el que la sal del ácido clorhídrico está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales para usar en un método de tratamiento o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha sal de ácido clorhídrico en forma cristalina o cocrystal y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesite.

11. Combinación para uso según la reivindicación 10, en la que la sal en Forma cristalina o cocrystal se selecciona de

a) Forma I cristalina, en la que la Forma I cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ± 0,2°, seleccionados de 9,4°, 12,6°, 14,3°, 15,4°, 16,4°, 20,1°, 21,6°, 22,5° y 23,8° medidos a una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma I cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 101 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/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 ± 0,2°, seleccionados entre 17,2°, 17,6°, 18,1°, 18,8°, 22,3°, 22,6°, 23,1°, 25,5° y 26,9° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å; o

c) Forma III cristalina, en la que la Forma III cristalina tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ± 0,2°, seleccionados entre 9,7°, 12,9°, 16,7°, 17,6°, 18,0°, 18,5°, 19,3°, 22,1° y 25,0° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la Forma III cristalina se **caracteriza por** un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 112 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

12. Sal o cocrystal del ácido sulfúrico 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, en el que la sal de ácido sulfúrico está en forma cristalina, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales 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 de ácido sulfúrico en forma cristalina. forma o cocrystal y dichos agentes terapéuticos adicionales a un sujeto que lo necesite.

13. Combinación para uso según la reivindicación 12, en la que dicha sal en forma cristalina o cocrystal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ± 0,2°, seleccionados entre 14,2°, 15,3°, 16,3°, 18,3°, 19,1°, 19,3°, 22,6°, 23,9° y 27,7° medidos con una longitud de onda de radiación de 1,5406 Å, opcionalmente en el que la forma cristalina se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 169 °C medido a una velocidad de calentamiento de 10 °C /min.

14. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que los agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con la forma sal, cocrystal o cristalina, opcionalmente en la que la forma sal, cocrystal o cristalina se combina con los agentes terapéuticos adicionales en una forma farmacéutica unitaria para administración simultánea.

15. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la sal, cocrystal o forma cristalina y los agentes terapéuticos adicionales se administran secuencialmente.

16. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversiones de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, agentes inmunes terapias basadas

en fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la disulfuro isomerasa de proteína, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen Vif del VIH, antagonistas de la dimerización del Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores no integrina 1 de ICAM-3 dendríticos, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos; o en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, o cualquier combinación de los mismos.

17. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicha sal, cocrystal o forma cristalina se combina con 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida; o en el que dicha sal, cocrystal o forma cristalina se combina con 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o fumarato de tenofovir disoproxilo.

18. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicha sal, cocrystal o forma cristalina se combina con 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina.

19. Combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicha sal o forma cristalina se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina; o

en el que dicha sal o forma cristalina se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, fumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina; o

en el que dicha sal o forma cristalina se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo y hemifumarato de tenofovir disoproxilo, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

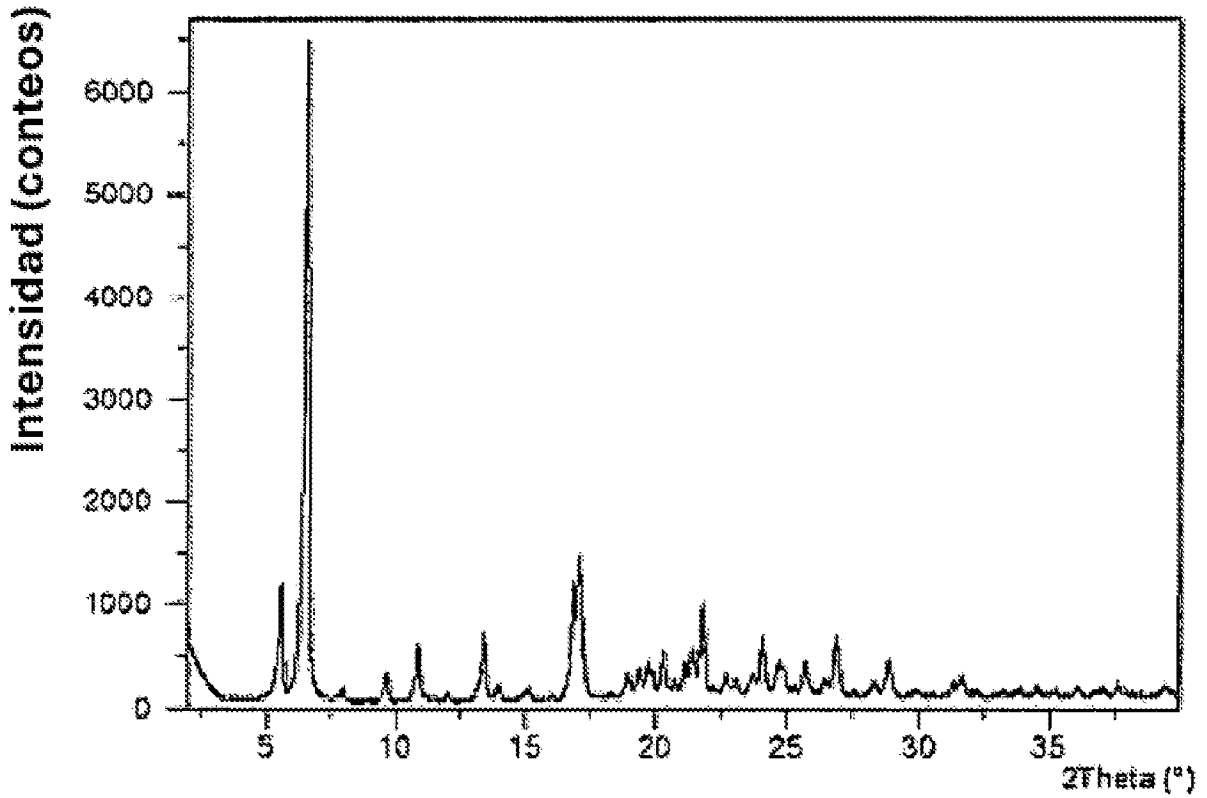


Figura 1

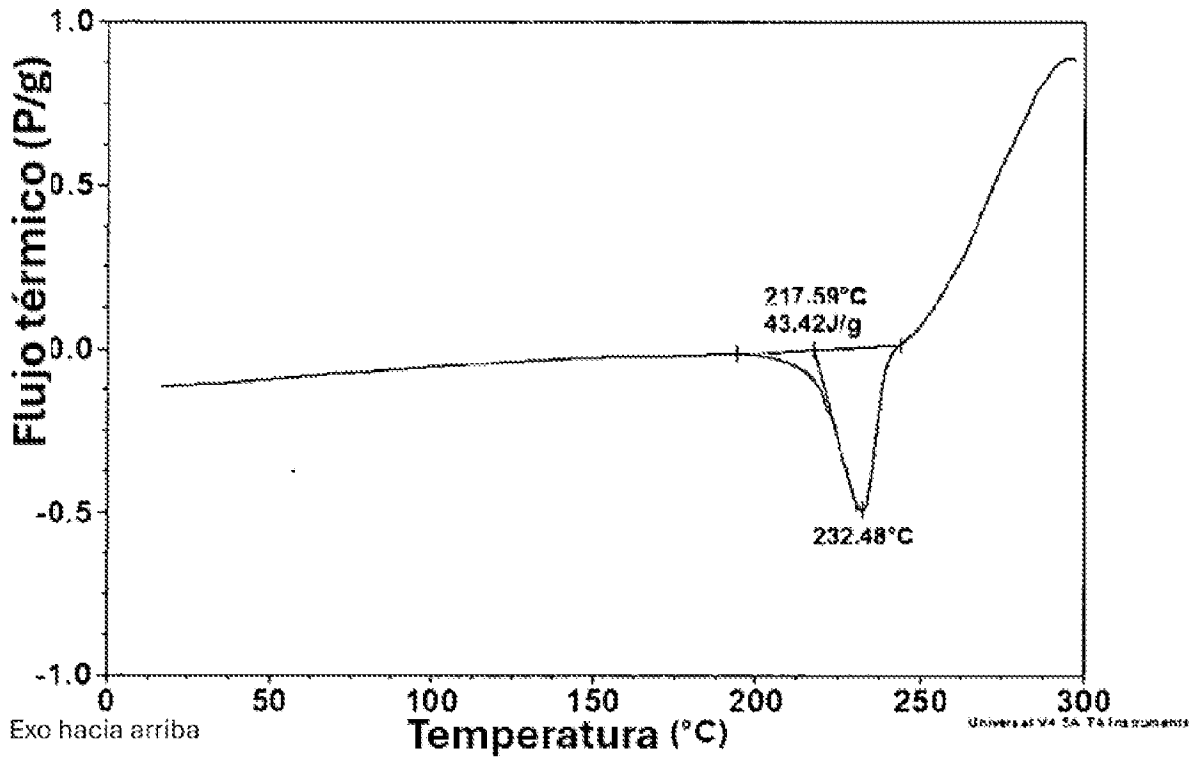


Figura 2

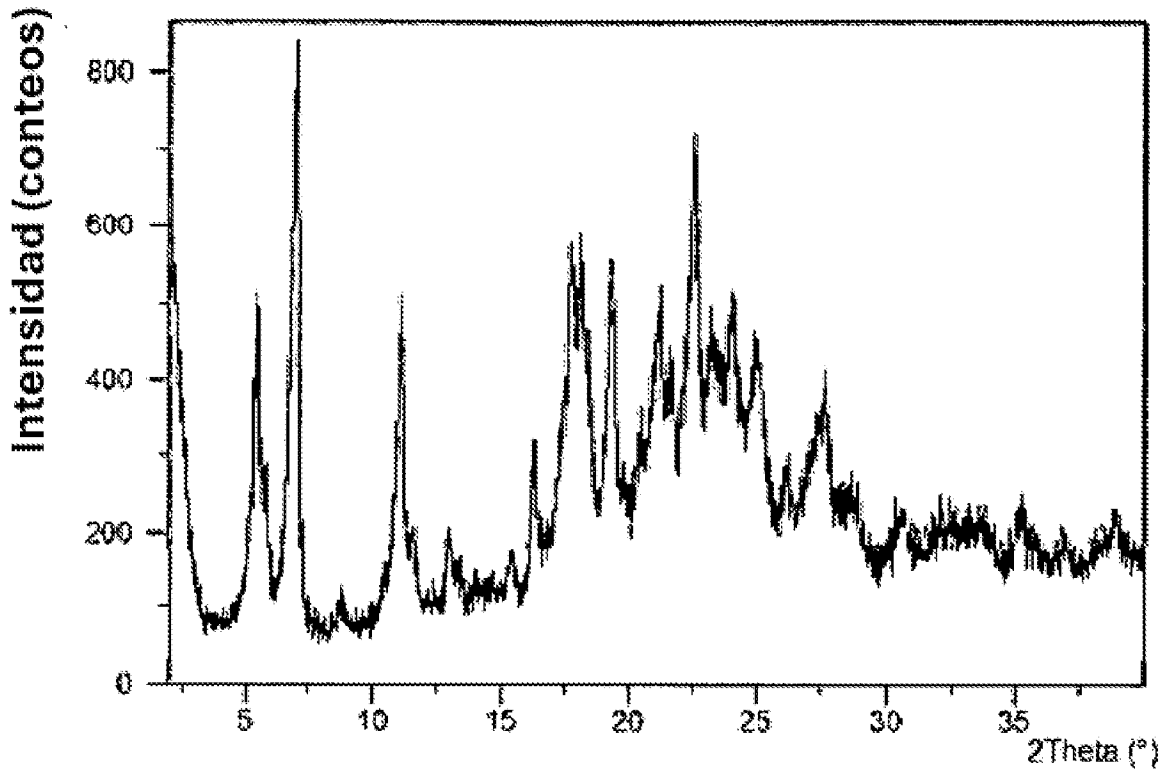


Figura 3

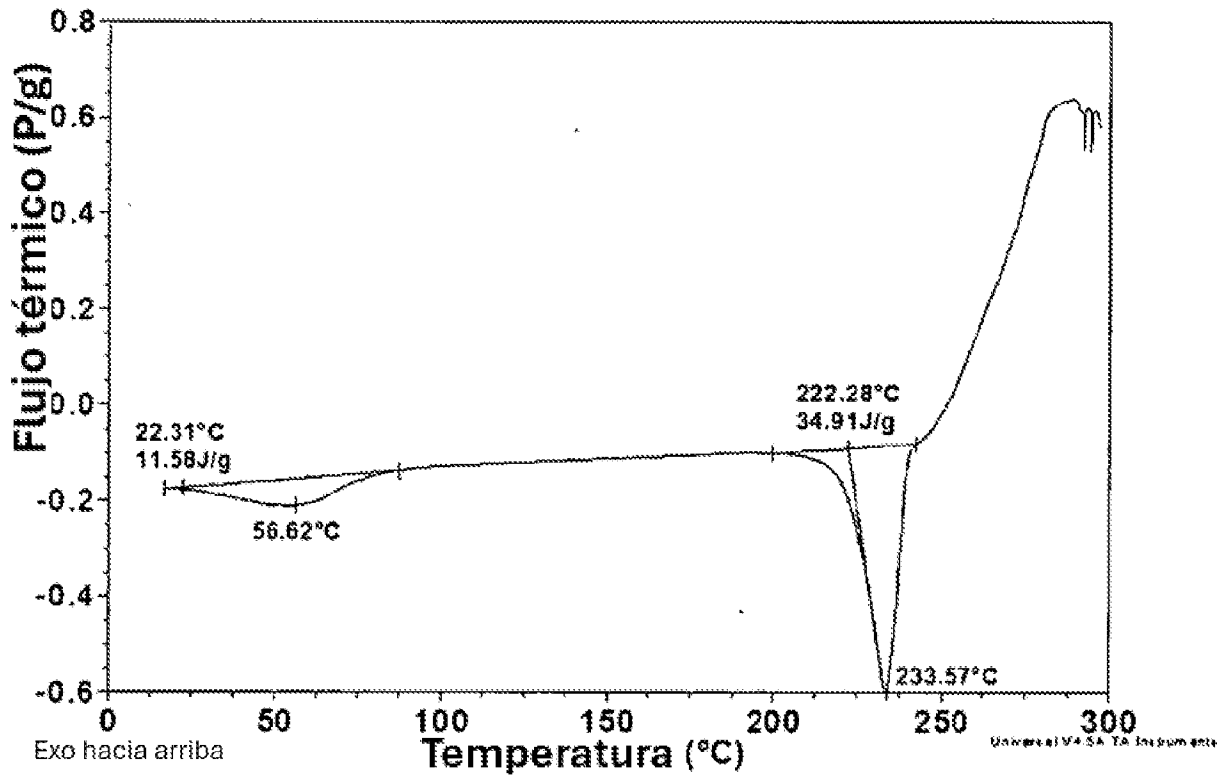


Figura 4

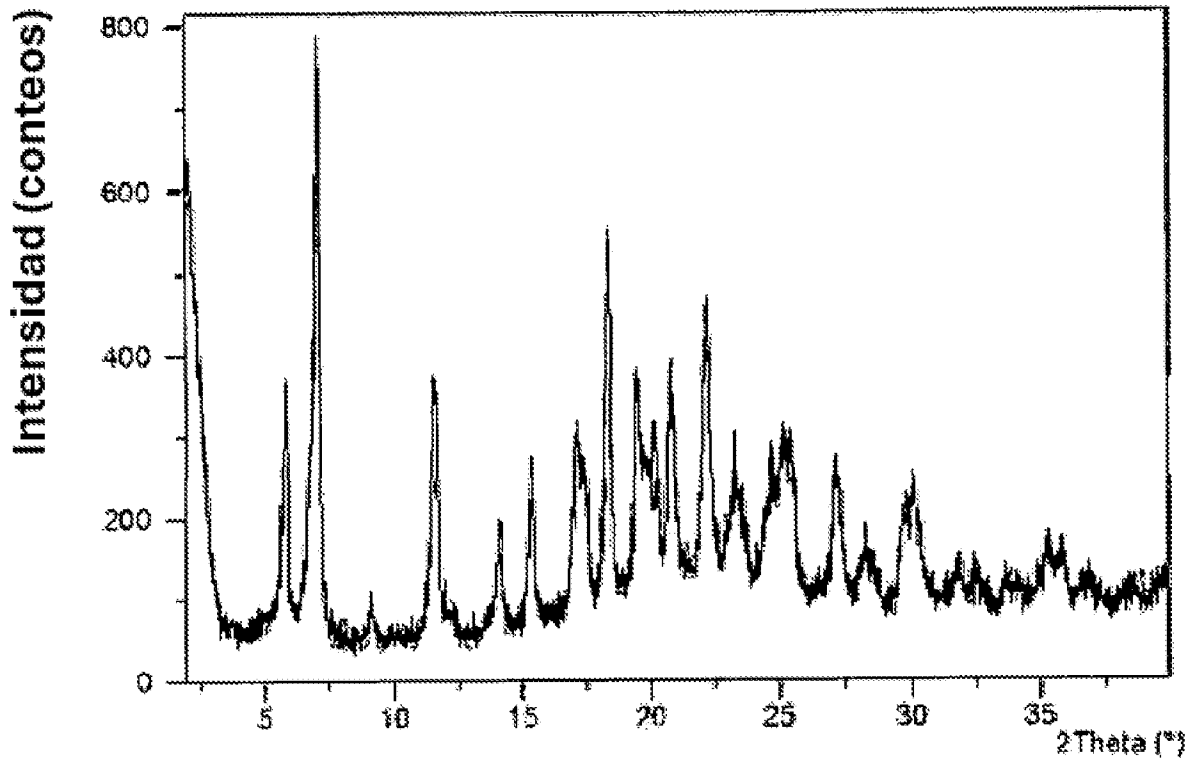


Figura 5

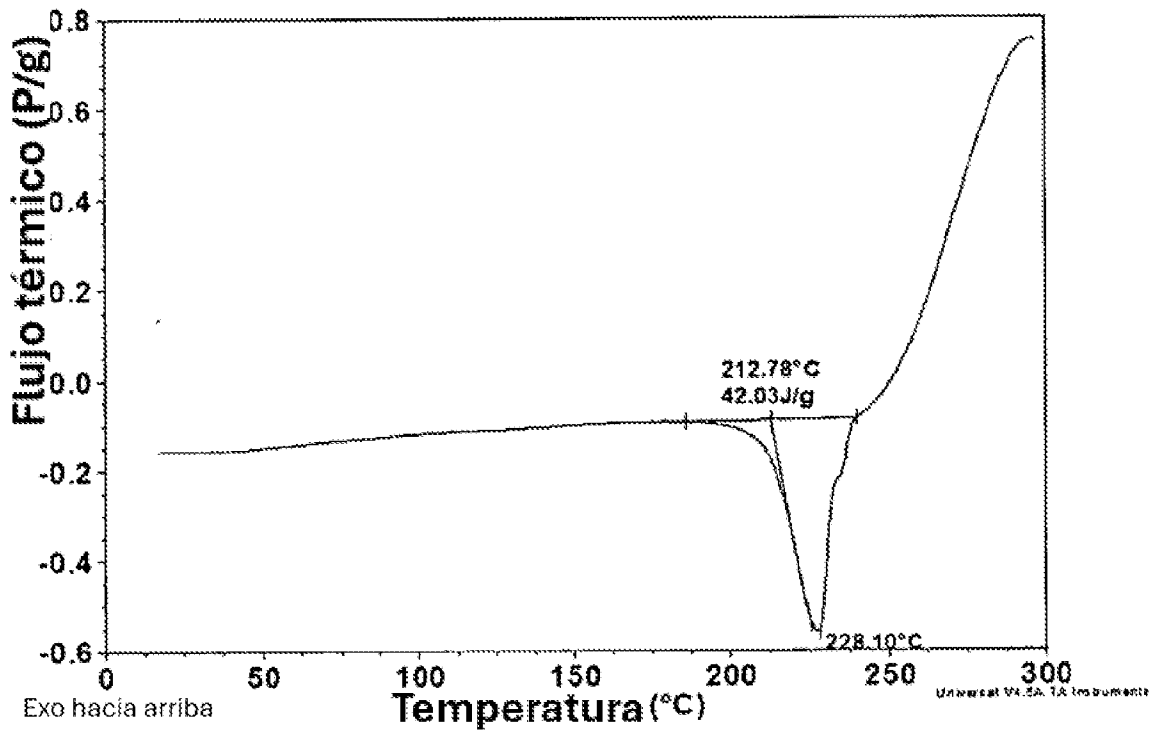


Figura 6

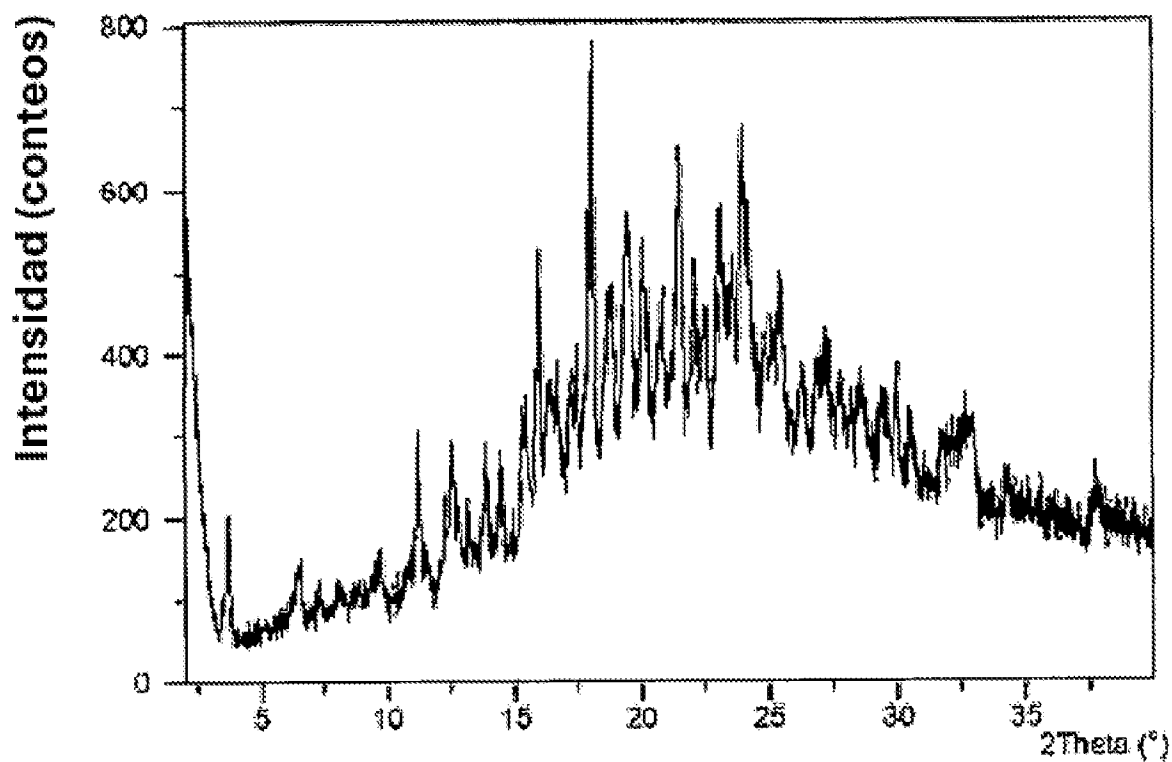


Figura 7

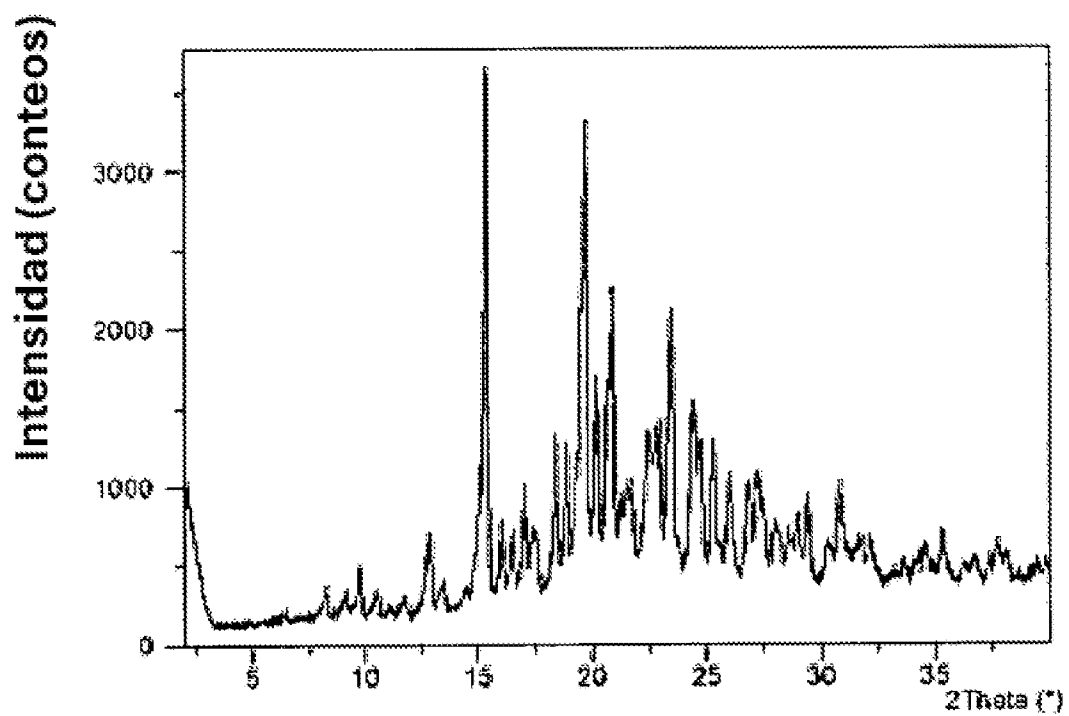


Figura 8

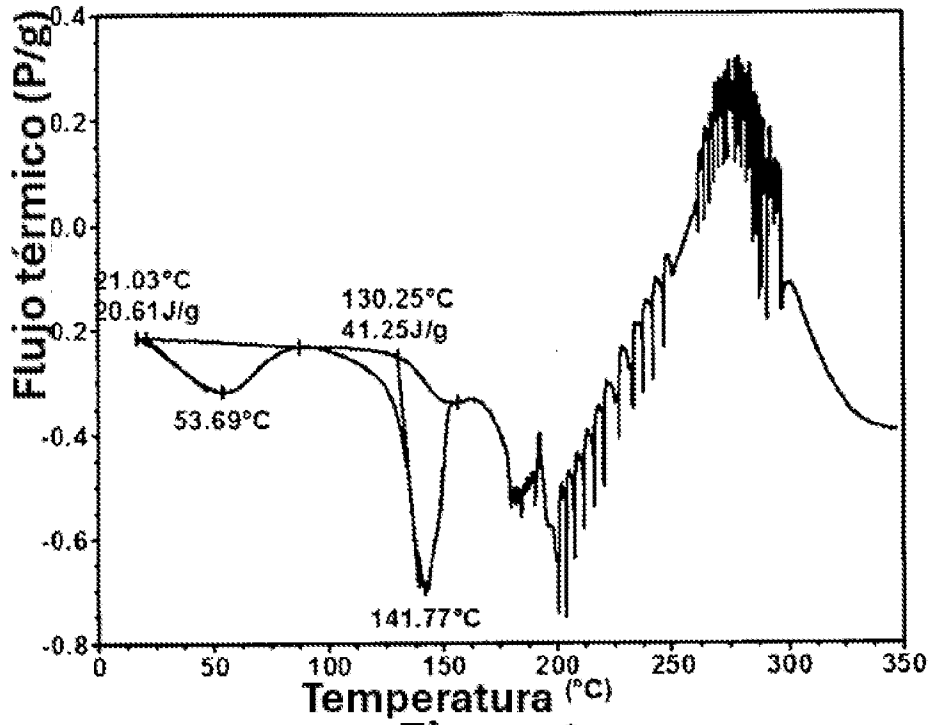


Figura 9

Intensidad (conteos)

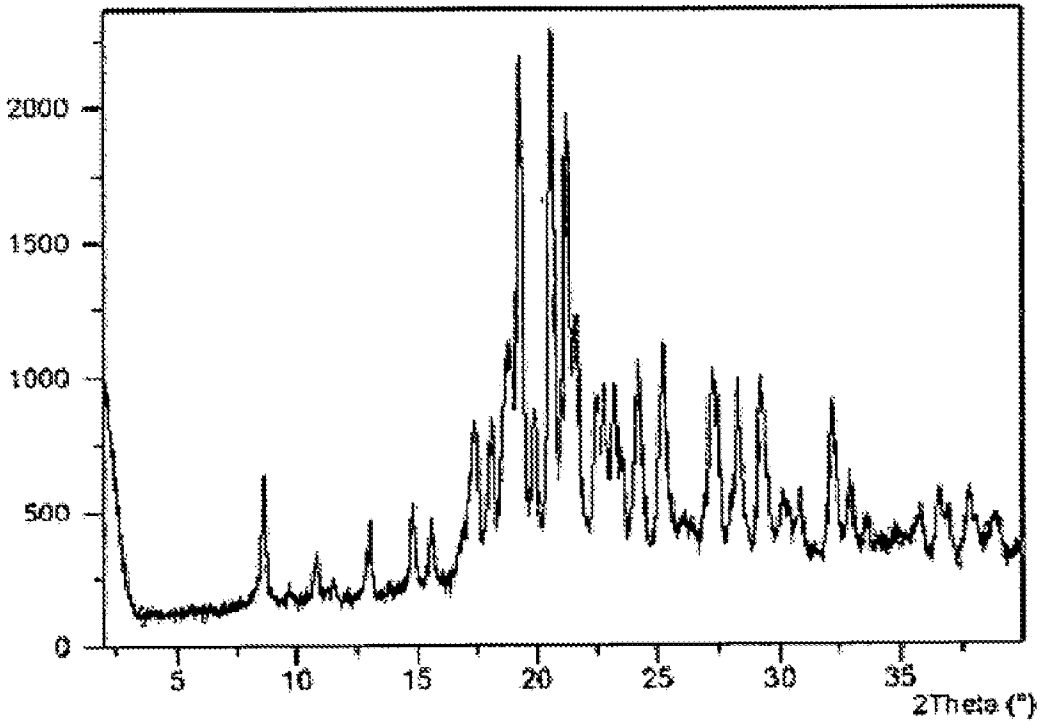


Figura 10

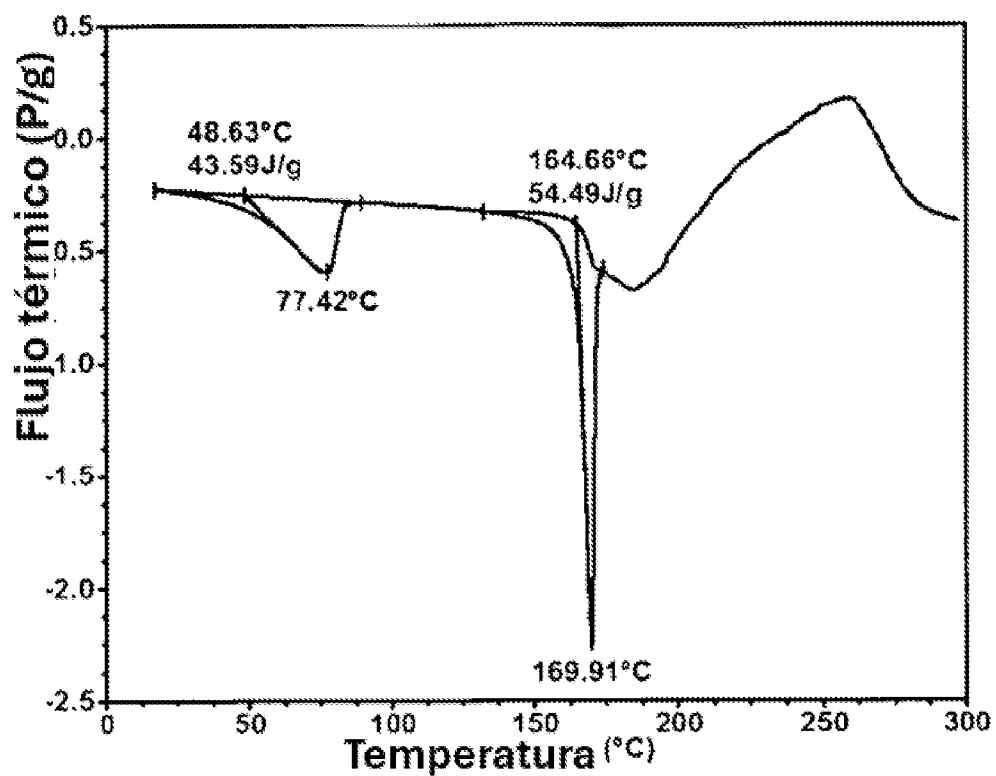


Figura 11

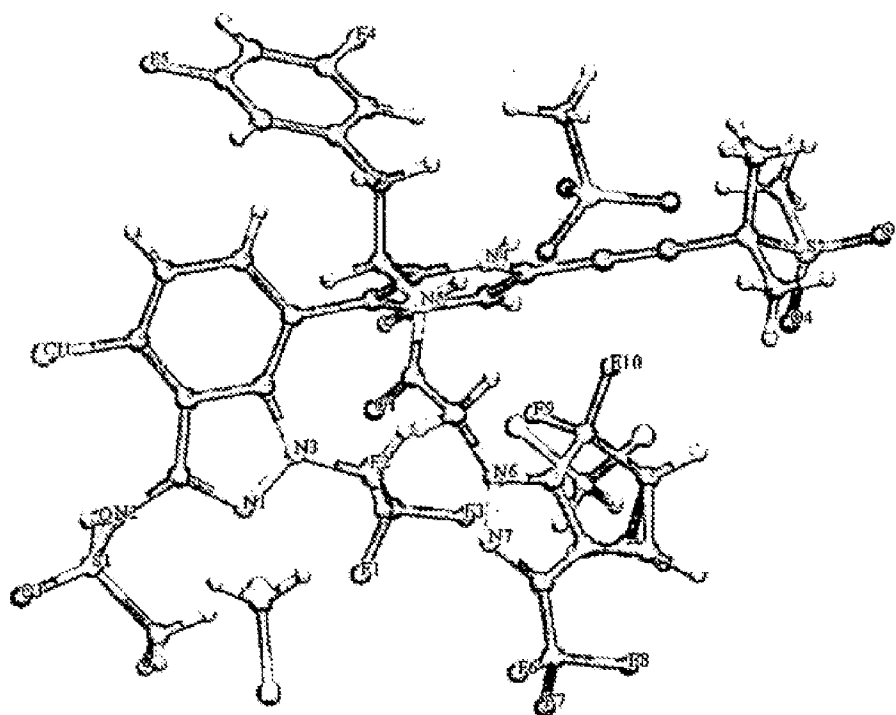


Figura 12

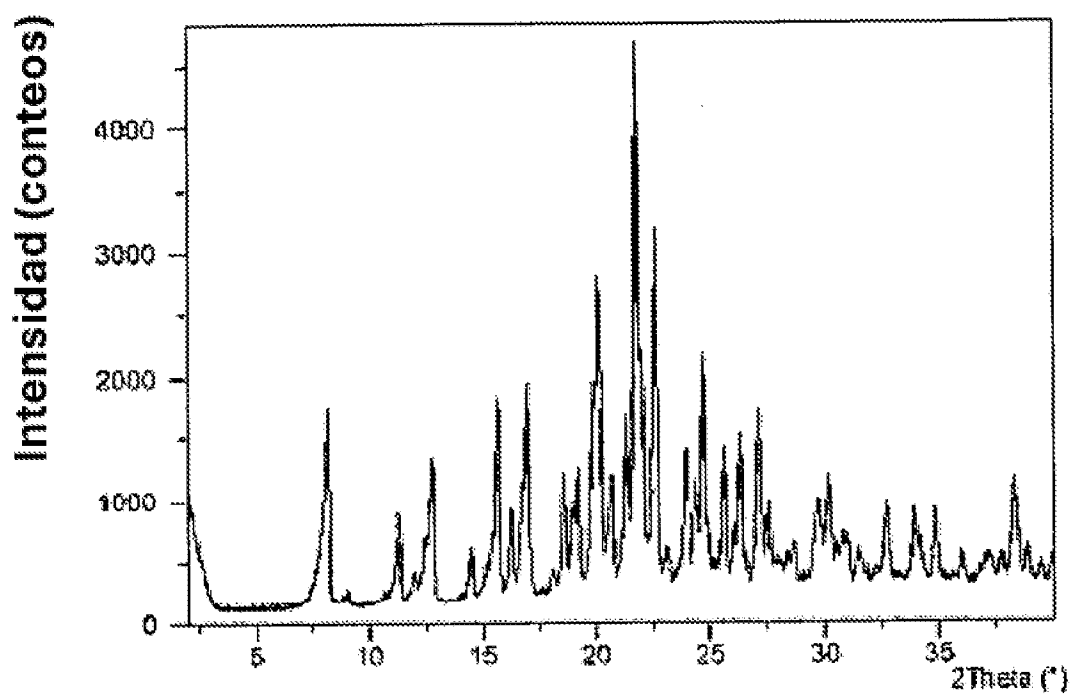


Figura 13

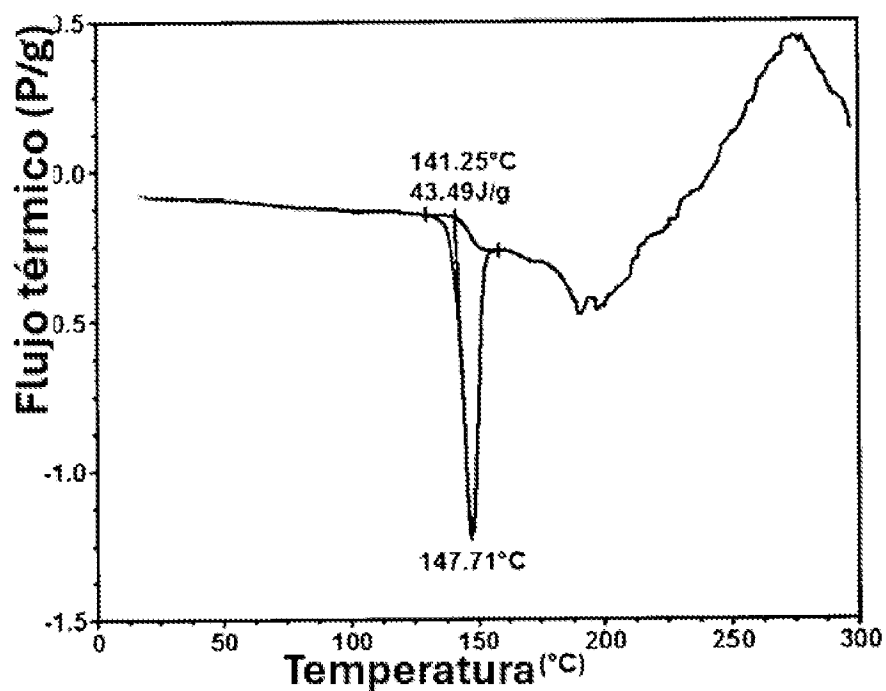
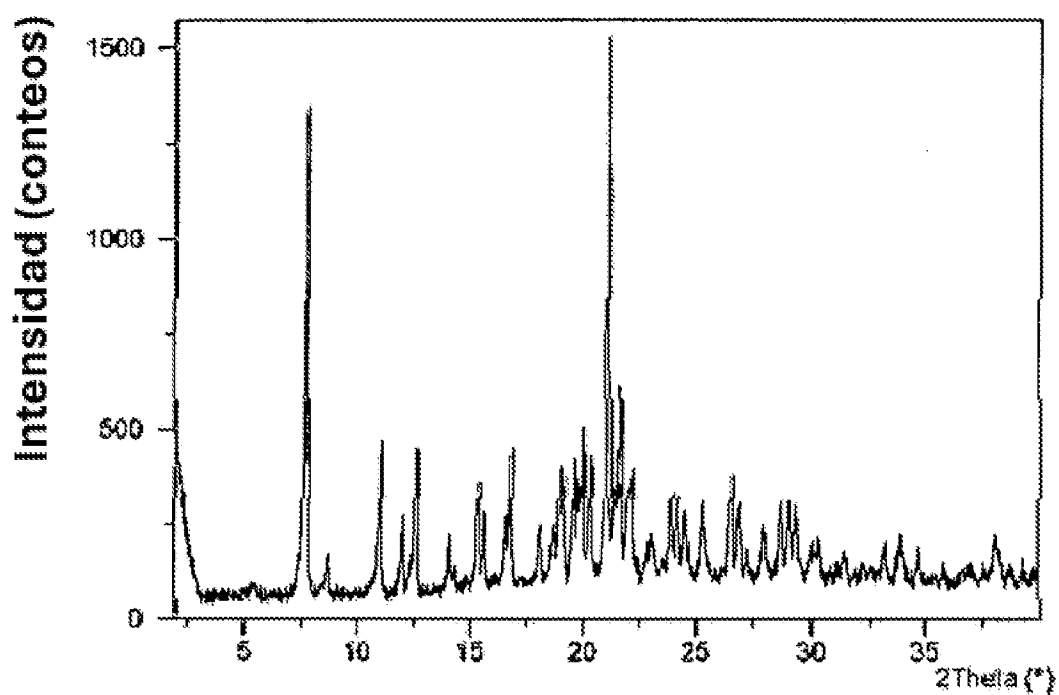
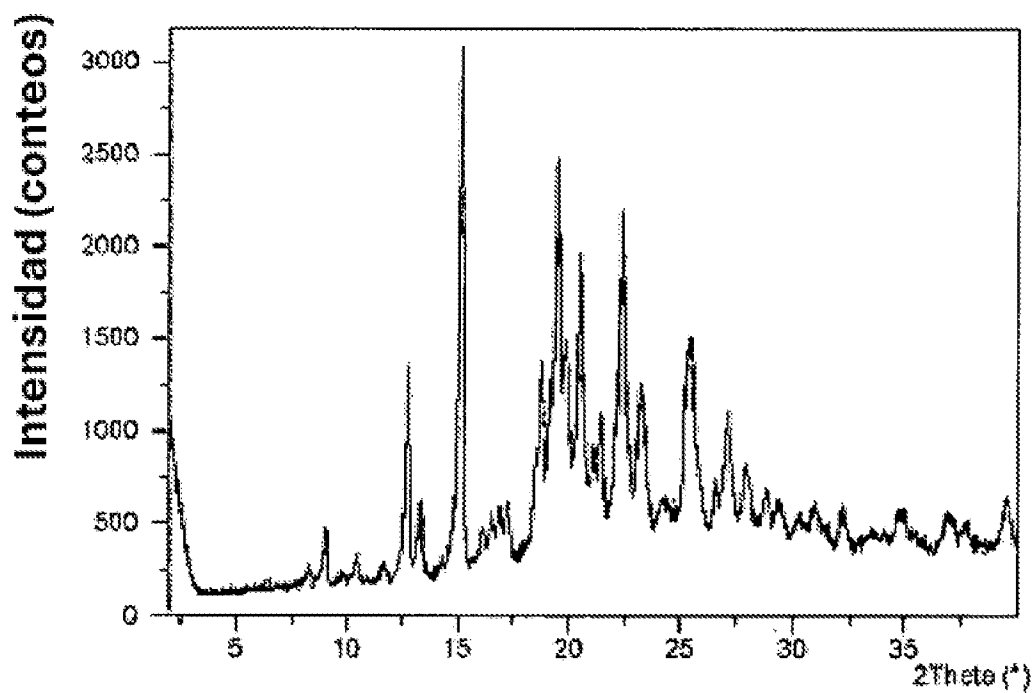


Figura 14



**Figura 15**



**Figura 16**

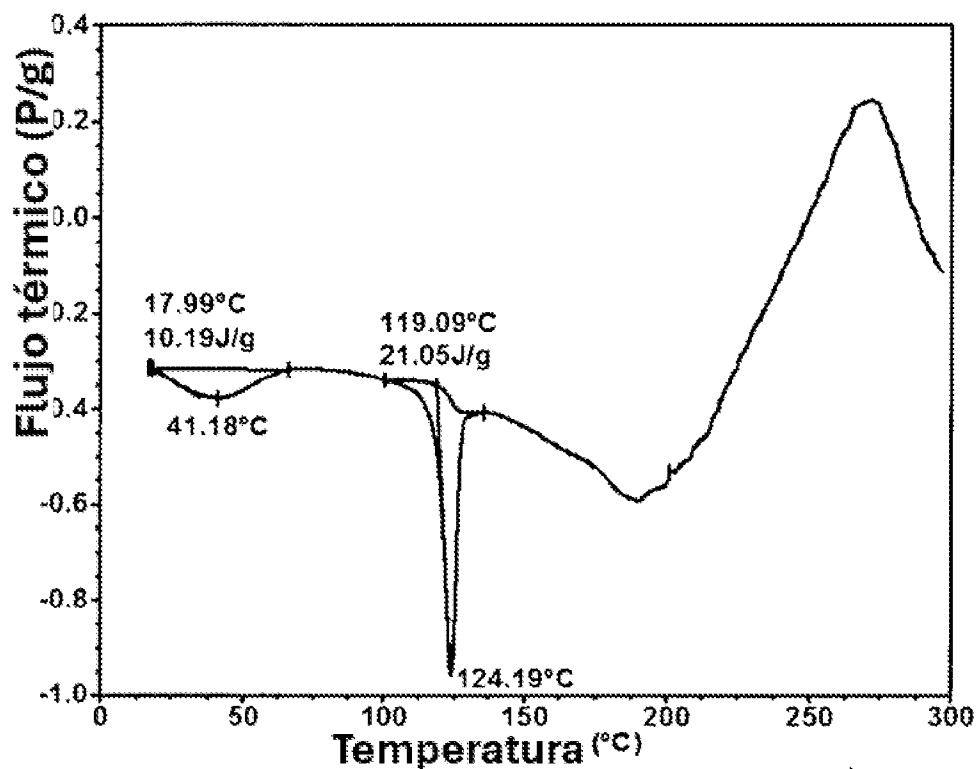


Figura 17

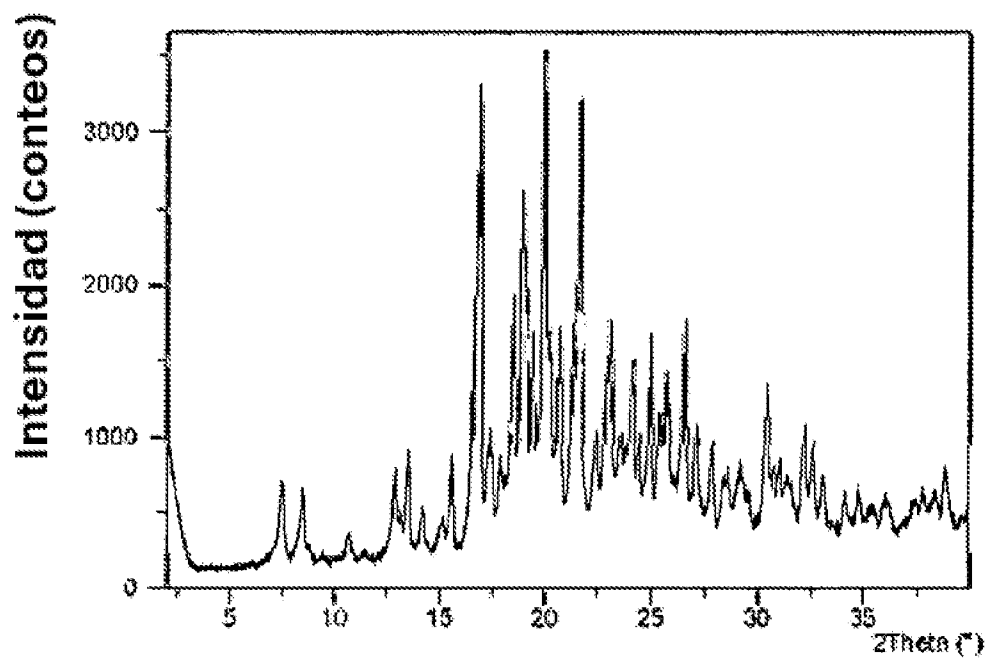


Figura 18

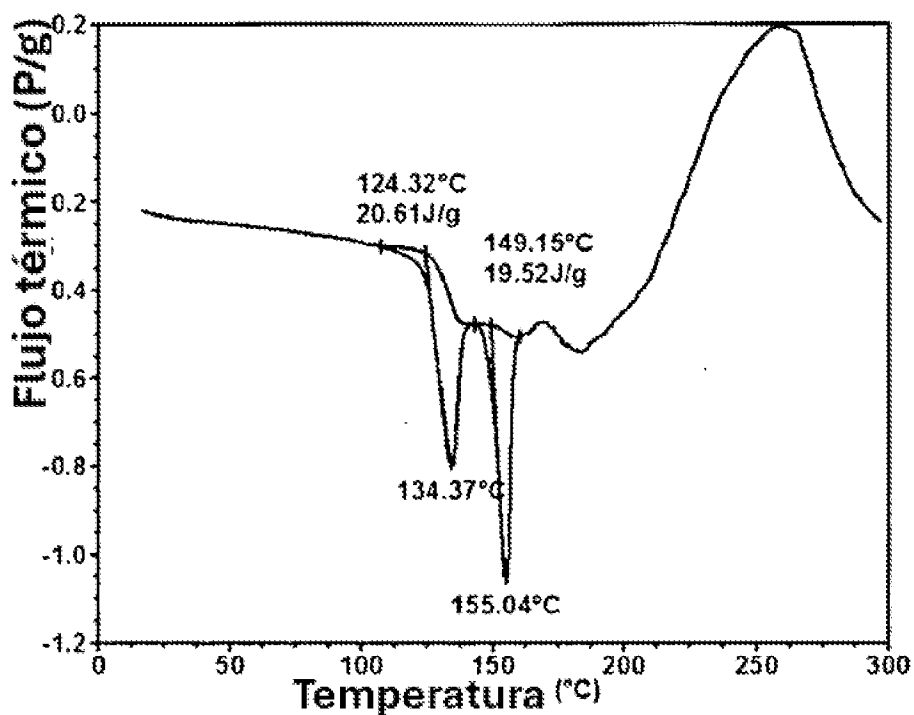


Figura 19

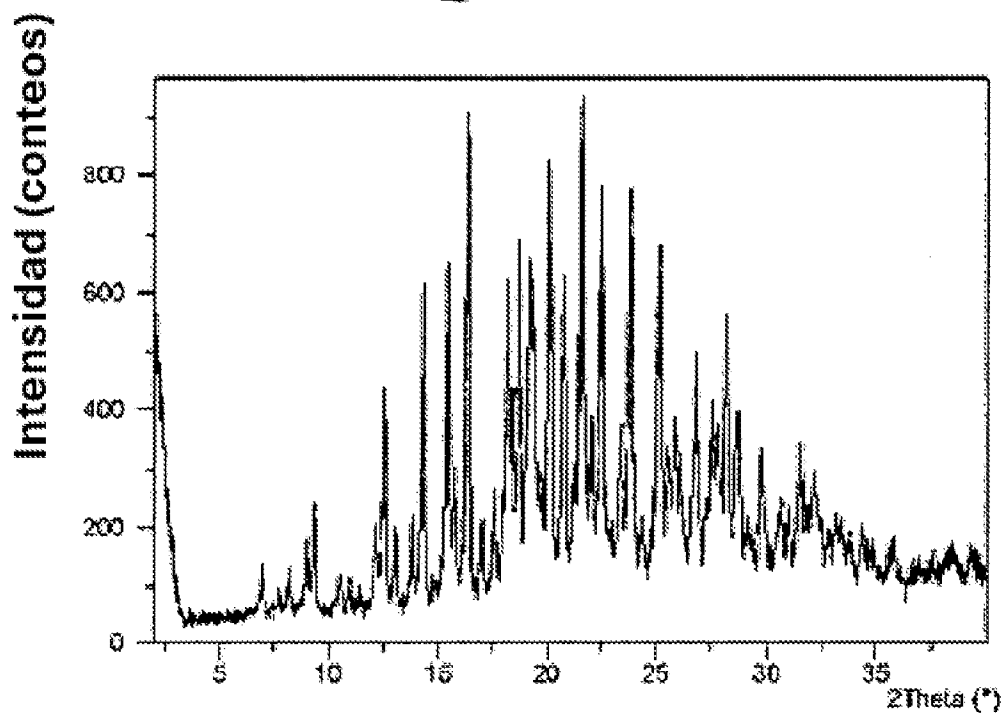


Figura 20

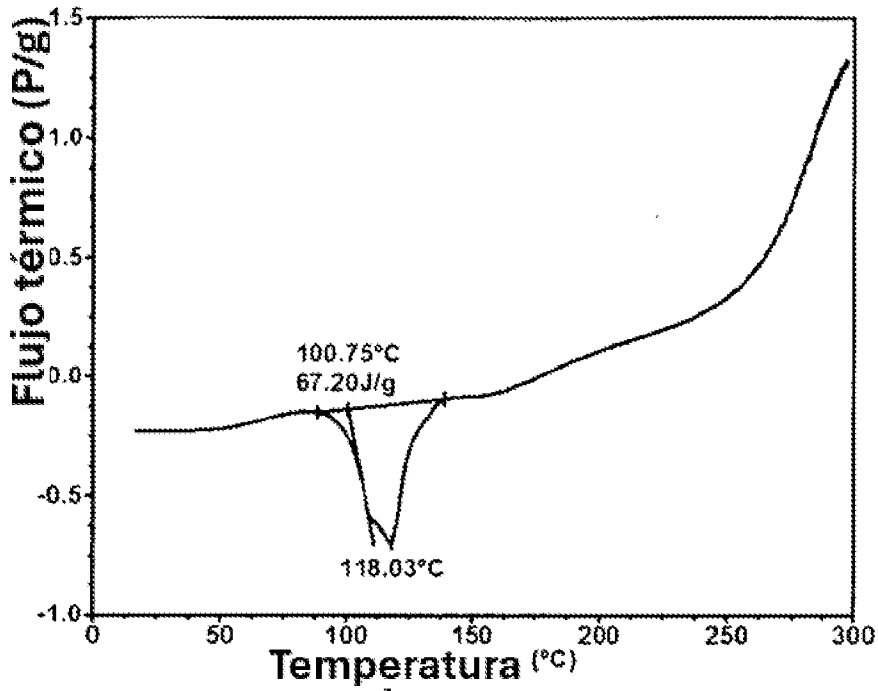


Figura 21

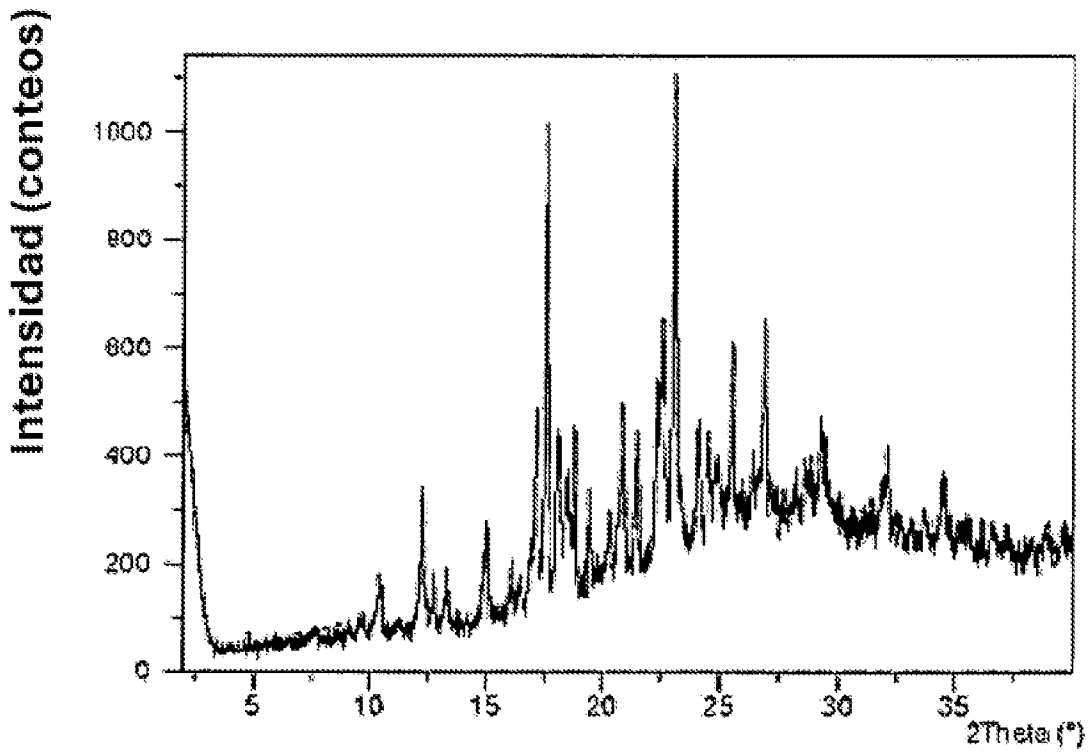


Figura 22

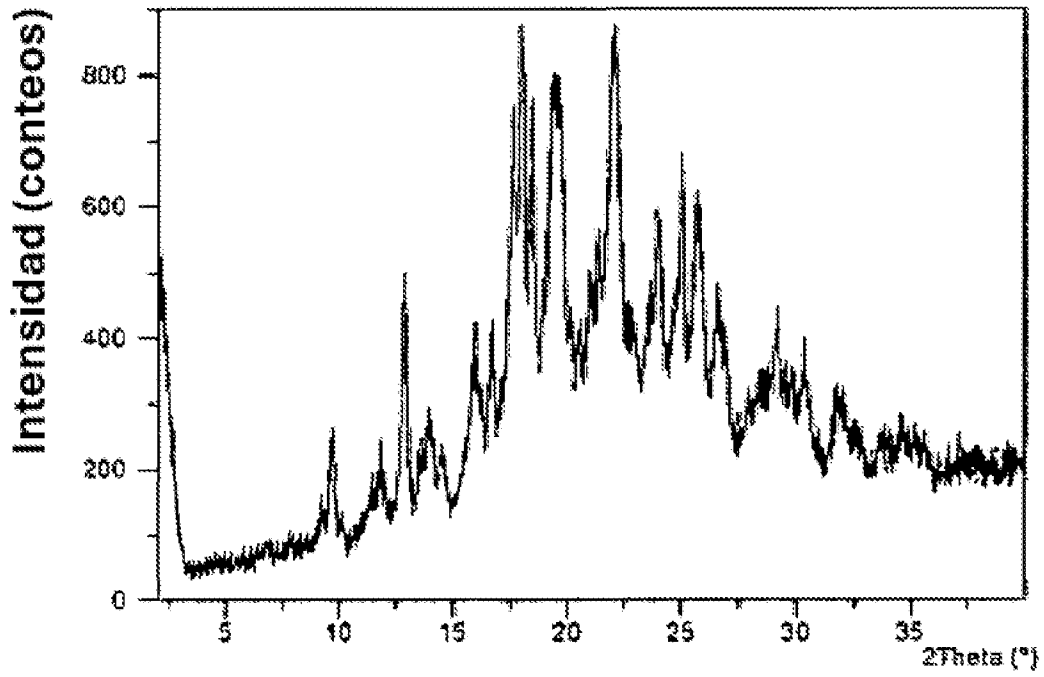


Figura23

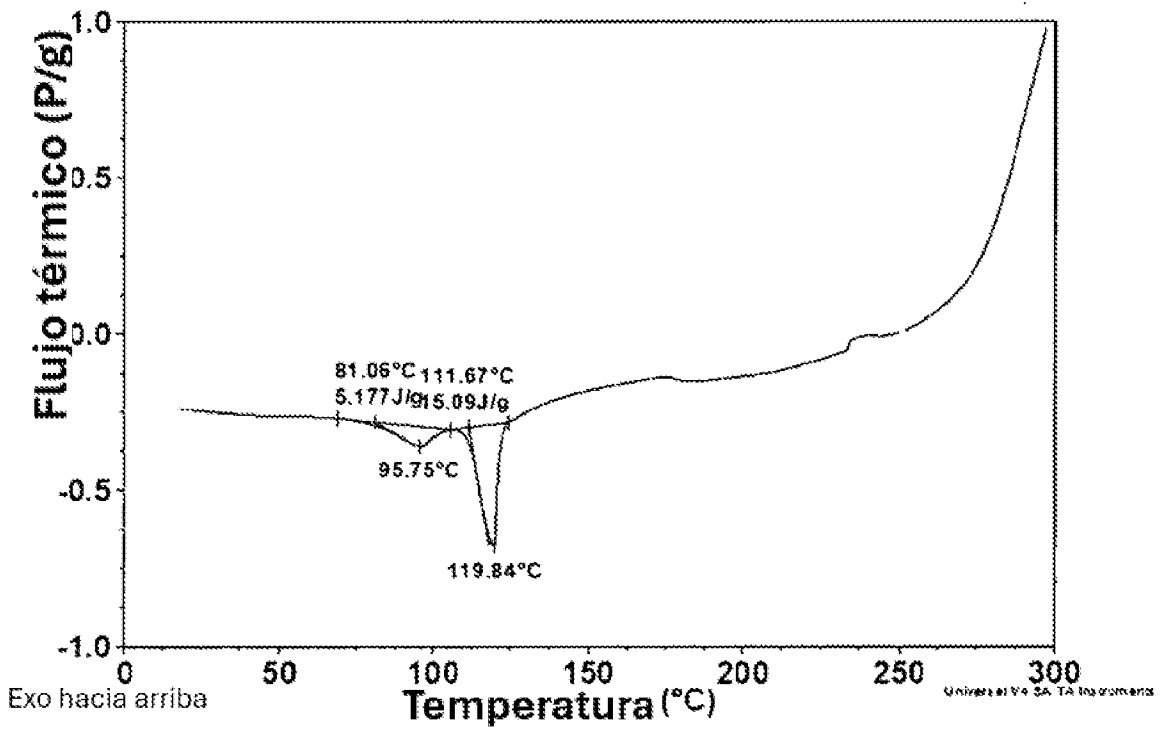


Figura 24

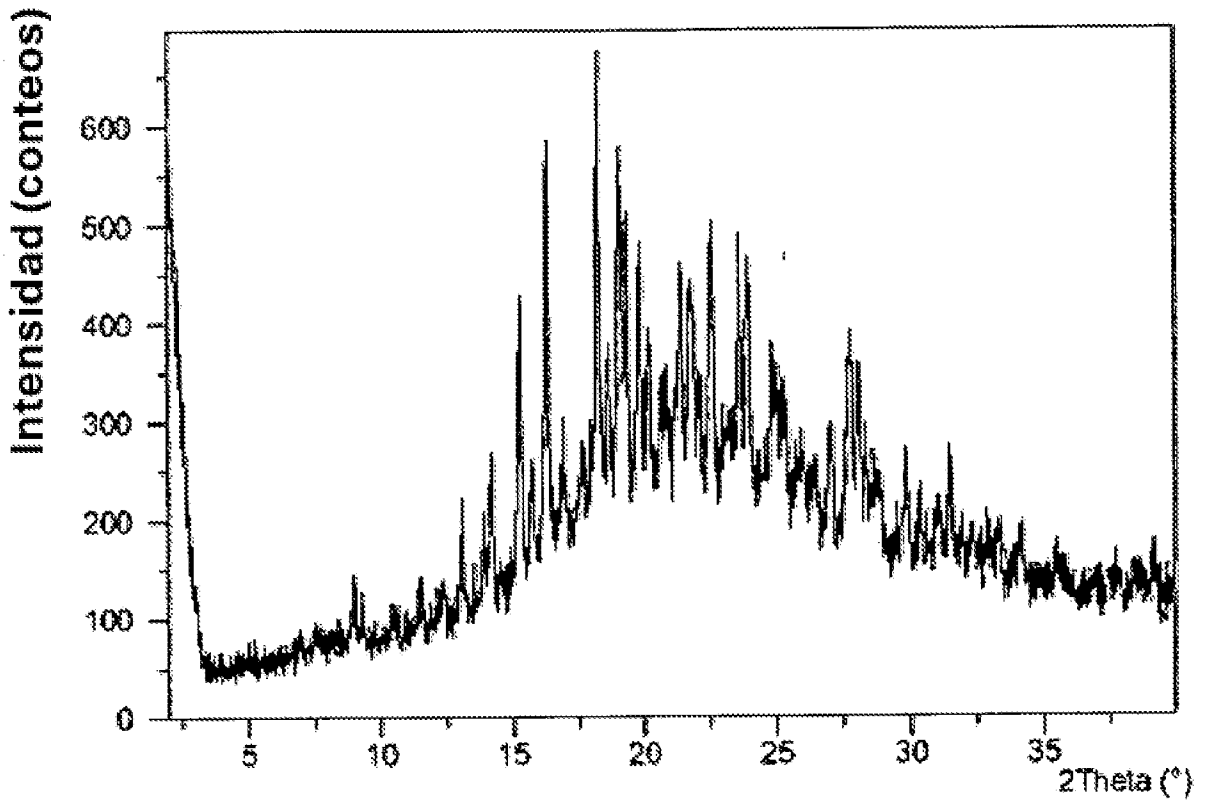


Figura 25

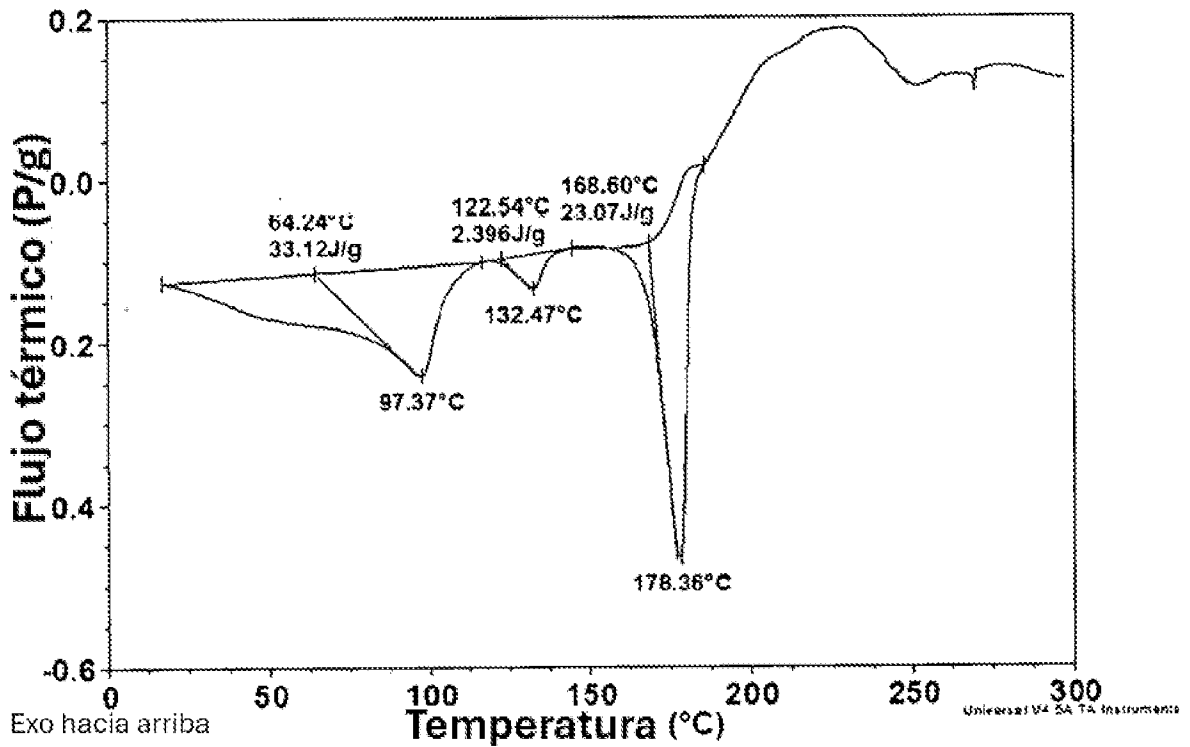


Figura 26

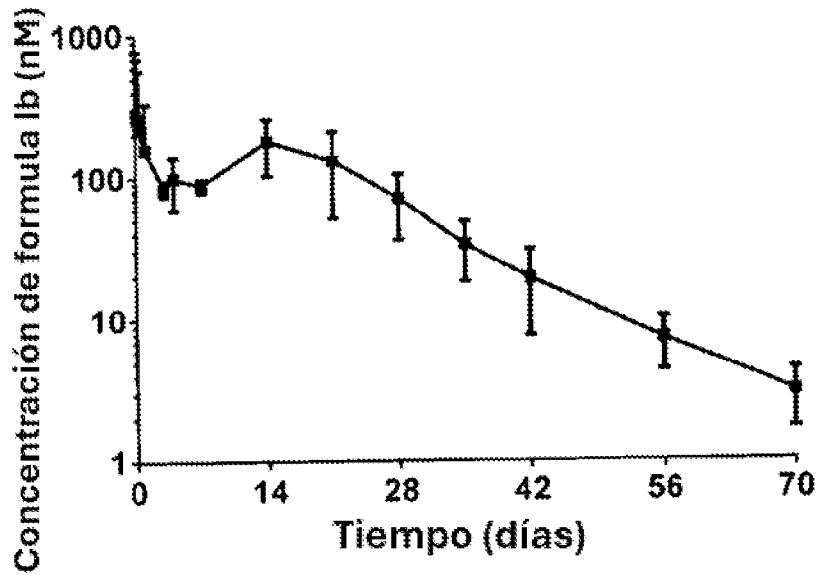


Figura 27

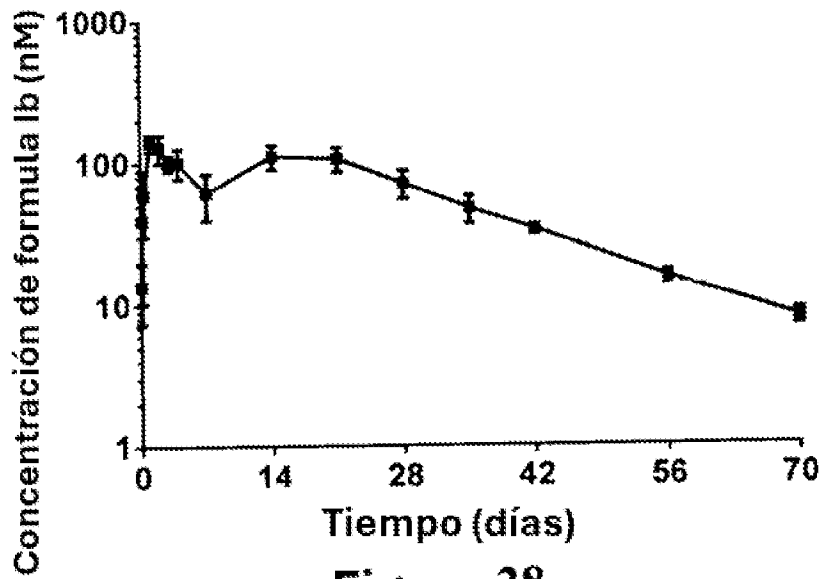


Figura 28

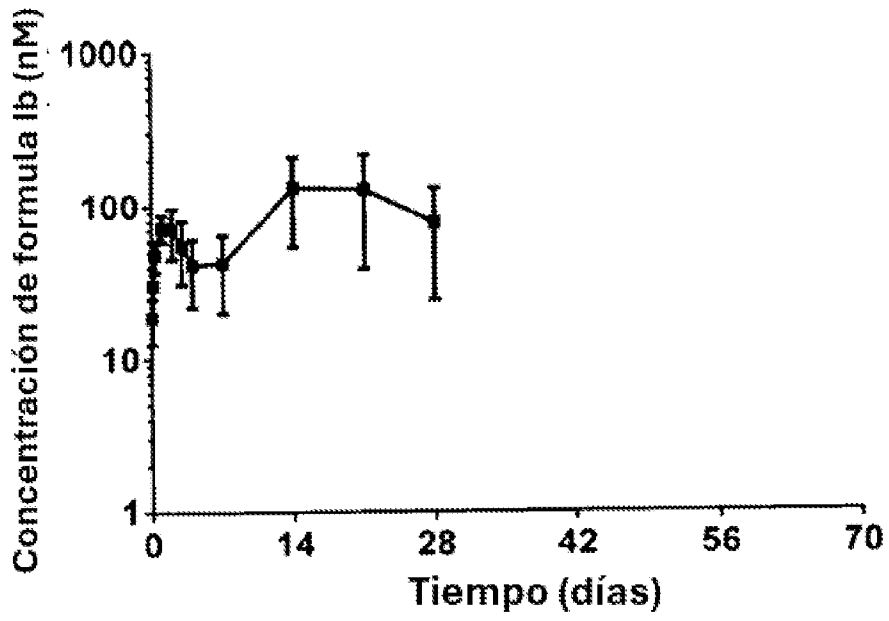


Figura 29

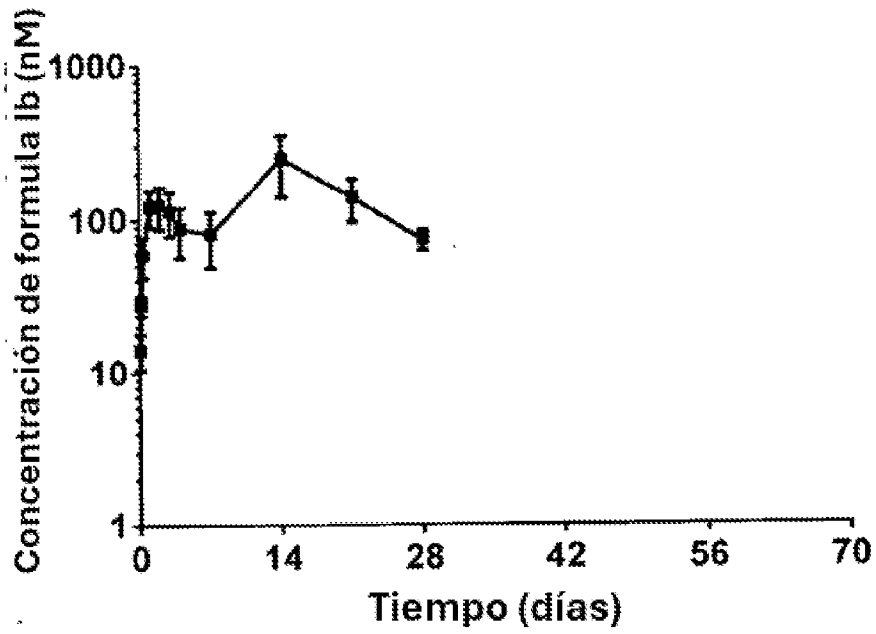


Figura 30