

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 114**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/14** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/683** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015** **E 17204116 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024** **EP 3321270**

54 Título: **(2R,5S,13AR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4.5]pirazino[2,1-b]oxazepin-8-olato de sodio**

30 Prioridad:

**20.06.2014 US 201462015245 P**

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

**01.04.2025**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**CARRA, ERNEST A.;**  
**CHEN, IRENE y**  
**ZIA, VAHID**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 3 010 114 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

(2R,5S,13AR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio

## CAMPO

**[0001]** La presente invención se refiere al (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino, a las formulaciones farmacéuticas y a los usos terapéuticos del mismo.

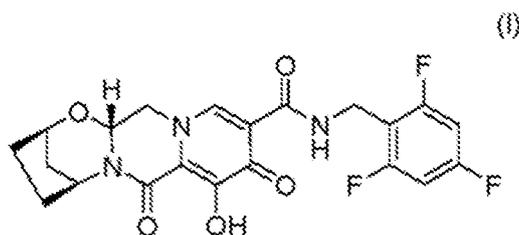
## ANTECEDENTES

**[0002]** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa se utilizan ampliamente y han demostrado ser eficaces, en particular cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853-860; Richman, DD Nature (2001) 410:995-1001).

**[0003]** Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos. Además, las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas. Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que pueda estar padeciendo el paciente, la posibilidad de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un menor potencial de interacciones farmacológicas.

**[0004]** Como se analiza en la solicitud de Estados Unidos con número de serie 14/133.855, presentada el 19 de diciembre de 2013 y titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS-CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO", la (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad antiviral. Como se analiza en la solicitud copendiente PCT con número de serie US2013/076367, presentada el 19 de diciembre de 2013 y titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS-CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO", la (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad antiviral.

**[0005]** (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (Fórmula I), tiene la siguiente estructura:

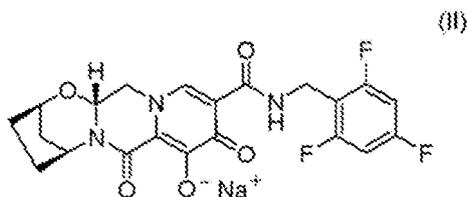


**[0006]** Se desea tener formas físicamente estables del compuesto que sean adecuadas para el uso terapéutico y el proceso de fabricación.

El documento EP 2 465 580 A1 divulga derivados de carbamoilpiridona policíclicos descritos como poseedores de actividad inhibidora de la integrasa del VIH. El documento WO 2014/100323 A1 (citado en el artículo 54(3) del CPE) se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.

## BREVE RESUMEN

**[0007]** La presente invención se refiere a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino, que tiene la siguiente estructura (Fórmula II):



[0008] En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere al (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0009] En una determinada forma de realización, la presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que comprenden (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino.

[0010] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino para su uso en métodos de tratamiento o prevención profiláctica de una infección por VIH.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

##### [0011]

**Figura 1:** Patrón de XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

**Figura 2:** DSC para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I.

**Figura 3:** TGA para sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I.

**Figura 4:** DVS para sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I.

**Figura 5:** Perfiles de disolución de Fórmula I Forma I, Fórmula I Forma III y Fórmula II Forma I.

**Figura 6:** Perfiles de solubilidad de Fórmula I Forma III y Fórmula II Forma I en Fluido Gástrico Simulado en Estado de Ayuno (FaSSGF).

**Figura 7:** Perfiles de solubilidad de Fórmula I Forma III y Fórmula II Forma I en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación (FeSSIF) y Fluido Intestinal Simulado en Estado de Ayuno (FaSSIF).

**Figura 8:** Patrón de XRPD calculado y experimental para la forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0012] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias formas de realización de la invención. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la invención puede practicarse sin estos detalles. La siguiente descripción de varias formas de realización se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los títulos utilizados en esta descripción se proporcionan únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ningún modo. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier título pueden combinarse con formas de realización ilustradas bajo cualquier otro título.

#### Definiciones

[0013] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente especificación y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no se limita a".

5 **[0014]** La referencia a lo largo de esta especificación a "una forma de realización" o "forma de realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la forma de realización está incluida en al menos una forma de realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una forma de realización" o "una forma de realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no necesariamente se refieren todas a la misma forma de realización. Además, rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más formas de realización.

10 **[0015]** La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos cristalinos farmacéuticamente aceptables de Fórmula (II) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos 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. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmulas (I) y (II), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos tisulares. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección rápidos.

20 **[0016]** La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la semivida *in vivo* puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

25 **[0017]** La sustitución con isótopos emisores de positrones, como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I) y (II) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

30 **[0018]** "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

35 **[0019]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias descritas posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

40 **[0020]** "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

45 **[0021]** Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y a un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

50 **[0022]** "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto según la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados patológicos, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular o paciente que busca un investigador o un médico. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado patológico o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación con o coincidentemente con los compuestos de la invención, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de este tipo puede ser determinada de manera rutinaria por una persona con conocimientos ordinarios en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta divulgación.

65 **[0023]** El término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por

VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida. En ciertas formas de realización, el término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. En ciertas formas de realización, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento tiene como objetivo adicional o alternativo significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para mantener una carga viral reducida en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad; y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida. En ciertas formas de realización, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento tiene como objetivo adicional o alternativo significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus como una terapia posterior o adicional a una terapia de primera línea (por ejemplo, para el mantenimiento de una carga viral baja).

**[0024]** "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. El término "prevención" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención antes de la exposición del individuo al virus (por ejemplo, profilaxis previa a la exposición), para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

**[0025]** Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero (o el paciente). En algunas formas de realización, el sujeto (o el paciente) es un ser humano, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos) y/o animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos). En una forma de realización, el sujeto (o el paciente) es un ser humano. "Ser humano (o paciente) que lo necesita" se refiere a un ser humano que puede tener o se sospecha que tiene enfermedades o afecciones que se beneficiarían de un determinado tratamiento; por ejemplo, que se trate con los compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con la presente solicitud.

**[0026]** El término "agente antiviral" como se utiliza en este documento pretende significar un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo, entre otros, agentes que interfieren con los mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

**[0027]** El término "inhibidor de la replicación del VIH" como se utiliza en este documento pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

**[0028]** Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

**[0029]** La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) formas de realización que se refieren a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

**[0030]** "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

**[0031]** Las "formas de dosificación unitarias" son unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos (por ejemplo, sujetos humanos y otros mamíferos), cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Forma cristalina

*Fórmula II*

5 **[0032]** Es deseable desarrollar una forma cristalina de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio que pueda ser útil en la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede ser un intermedio para la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede ser el producto final en la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma polimórfica o polimorfo o cocrystal puede tener propiedades tales como biodisponibilidad y estabilidad en ciertas condiciones que pueden ser adecuadas para usos médicos o farmacéuticos.

20 **[0033]** Una forma cristalina de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede proporcionar la ventaja de biodisponibilidad y estabilidad, adecuada para su uso como ingrediente activo en una composición farmacéutica. En ciertas formas de realización, una forma cristalina de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio proporciona una ventaja de biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y/o estabilidad (Tabla 4). Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo pueden afectar la velocidad de disolución (que puede afectar la biodisponibilidad, etc.), la capacidad de fabricación (por ejemplo, facilidad de manipulación, capacidad para preparar de manera consistente dosis de concentración conocida) y la estabilidad (por ejemplo, estabilidad térmica, vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Dichas variaciones pueden afectar la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes formas de dosificación o administración, como la forma de dosificación oral sólida que incluye comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas, como las formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar higroscopicidad, controles de tamaño de partícula, velocidad de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, capacidad de fabricación, rendimiento y/o control de proceso deseados o adecuados. Por lo tanto, las formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio pueden proporcionar ventajas como: mejorar el proceso de fabricación de un agente activo o la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una forma de producto farmacéutico del compuesto o un ingrediente activo, y/o tener una biodisponibilidad y/o estabilidad adecuadas como agente activo.

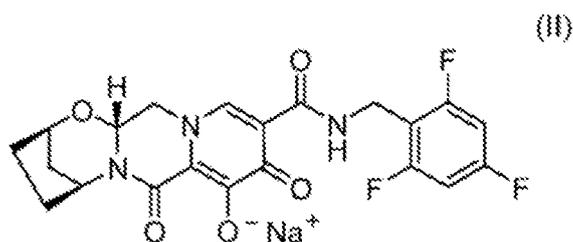
40 **[0034]** Se ha encontrado que el uso de ciertos solventes produce diferentes formas polimórficas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, incluida la Forma I polimórfica, que puede exhibir una o más características favorables descritas anteriormente. En ciertas formas de realización, la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio proporciona una ventaja de biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y/o estabilidad (Tabla 4). Los procesos para la preparación de los polimorfos descritos en este documento y la caracterización de estos polimorfos se describen con mayor detalle a continuación.

50 **[0035]** El nombre del compuesto proporcionado anteriormente se nombra utilizando ChemBioDraw Ultra y un experto en la materia entiende que la estructura del compuesto puede nombrarse o identificarse utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede nombrarse o identificarse con nombres comunes, nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y símbolos que se reconocen comúnmente en la técnica de la química incluyen, entre otros, Chemical Abstract Service (CAS) y la Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). En consecuencia, la estructura del compuesto proporcionada anteriormente puede nombrarse o identificarse como (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio según la IUPAC.

55 **[0036]** En formas de realización particulares, se divulgan formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

*Fórmula II, Forma I*

60 **[0037]** En una determinada forma de realización, se divulgan formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, que tienen la siguiente estructura (Fórmula II):



5

10

**[0038]** En una determinada forma de realización, se describe (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

15

20

**[0039]** En una forma de realización, se proporciona la Forma I polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8. La Forma I polimórfica de sodio puede exhibir un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. La Forma I polimórfica de sodio puede exhibir un gráfico de análisis termográfico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. La forma I de sodio polimórfica puede exhibir gráficos de sorción de vapor dinámico (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

25

**[0040]** El término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere, por ejemplo, a un patrón XRPD, un termograma DSC o un gráfico TGA incluye un patrón, termograma o gráfico que no es necesariamente idéntico a los representados aquí, pero que cae dentro de los límites de error experimental o desviaciones cuando lo considera una persona con conocimientos ordinarios en la técnica.

30

**[0041]** La Forma I de sodio polimórfica puede tener una célula unitaria según lo determinado por cristalografía de rayos X de cristal de las siguientes dimensiones:  $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$ ;  $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$ ;  $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ .

35

40

**[0042]** En algunas formas de realización de la Forma I de sodio polimórfica, se aplican al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o todos los siguientes (a)-(j): (a) la Forma I polimórfica tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8; (b) la Forma I de sodio polimórfica tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (c) la Forma I de sodio polimórfica tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; (d) la Forma I de sodio polimórfica tiene gráficos DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4; (e) la Forma I de sodio polimórfica tiene una célula unitaria, según se determina por cristalografía de rayos X de cristal, de las siguientes dimensiones:  $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$ ;  $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$ ;  $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ ; (f) la Forma I de sodio polimórfica tiene un sistema cristalino ortorrómbico; (g) la Forma I de sodio polimórfica tiene un grupo espacial P212121; (h) la Forma I de sodio polimórfica tiene un volumen de  $3879,2(7) \text{ \AA}^3$ ; (i) la Forma I polimórfica tiene un valor Z de 4; y (j) la Forma I polimórfica tiene una densidad de  $1,614 \text{ Mg/m}^3$ .

45

**[0043]** En algunas formas de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o todas las siguientes propiedades:

50

a. un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8;

b. un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2;

c. gráficos TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3;

d. gráficos DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4; y

55

e. una célula unitaria, según se determina por cristalografía de rayos X de cristal, de las siguientes dimensiones  $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$ ;  $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$ ;  $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ;  $\beta = 90^\circ$ ; y  $\gamma = 90^\circ$ .

60

**[0044]** En algunas formas de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis de las reflexiones de grado  $2\theta$  con la mayor intensidad que el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o la FIG. 8.

65

**[0045]** En ciertas formas de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1 y 23,3. En una forma de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1 y 23,3 y una o más de las reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una forma de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1 y 23,3 y

una de las reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una forma de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1 y 23,3 y dos de las reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una forma de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1 y 23,3 y tres de las reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una forma de realización, la Forma I de sodio polimórfica tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5 y 22,5. En una forma de realización, la forma I de sodio polimórfico tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5 y 26,6. En una forma de realización, la forma I de sodio polimórfico tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado  $2\theta$  (+/- 0,2 grados  $2\theta$ ) seleccionadas del grupo que consiste en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, 26,6 y 17,9.

#### Composiciones farmacéuticas

**[0046]** Para los fines de administración, en ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se administran como una sustancia química cruda o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto cristalino de Fórmula (II), incluidas formas y cocrystalos del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés. La actividad de los compuestos de Fórmula (II) puede ser determinada por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la solicitud copendiente con número de serie 14/133.855, presentada el 19 de diciembre de 2013 y titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS-CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO". La actividad de los compuestos de Fórmula (II) también puede ser determinada por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente PCT pendiente de tramitación con número de serie US2013/076367, presentada el 19 de diciembre de 2013 y titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS-CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO". Un experto en la materia puede determinar fácilmente las concentraciones y dosis adecuadas. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o aproximadamente 500 mg.

#### *Fórmula II*

**[0047]** También se proporcionan composiciones que comprenden al menos un polimorfo (por ejemplo, una o más de las Formas I polimórficas de Fórmula II) como se describe en el presente documento. En una forma de realización particular, se proporciona una composición que comprende la Forma I polimórfica de Fórmula II descrita en el presente documento. En otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender formas polimórficas sustancialmente puras, o pueden estar sustancialmente libres de otros polimorfos y/o impurezas.

**[0048]** En algunas formas de realización, la composición comprende una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En ciertas formas de realización se proporcionan composiciones que comprenden una forma polimórfica como se describe en este documento, en donde el (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio dentro de la composición es sustancialmente puro (es decir, Forma I sustancialmente pura). En formas de realización particulares de composiciones que comprenden una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99% de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio presente en la composición es la Fórmula II, Forma I, divulgada en este documento. En ciertas formas de realización, la composición incluye al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99% de la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

5 **[0049]** En otras formas de realización de composiciones que comprenden una forma polimórfica divulgada en este documento, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 % o menos de aproximadamente el 1 % del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio presente en la composición son otros polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio y/o impurezas.

10 **[0050]** En otras formas de realización más de composiciones que comprenden las formas polimórficas descritas en el presente documento, las impurezas constituyen menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 4 %, menos de aproximadamente el 3 %, menos de aproximadamente el 2 % o menos de aproximadamente el 1 % de la masa total en relación con la masa de las formas polimórficas presentes. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos de la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, forma amorfa, agua y disolventes. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen subproductos del proceso de síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen contaminantes del proceso de síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen productos de degradación de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen otras formas polimórficas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen agua o disolvente. En ciertas formas de realización de composiciones que comprenden una forma polimórfica descrita en el presente documento, las impurezas se seleccionan del grupo que consiste en subproductos de la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, agua, disolventes y combinaciones de los mismos.

35 **[0051]** En otras formas de realización más, la composición que comprende la Fórmula II, Forma I divulgada en este documento tiene menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 4 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 % o menos de aproximadamente 1 % en peso de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio amorfo o no cristalino.

40 **[0052]** En algunas formas de realización, el término "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre" con respecto a una forma polimórfica particular de un compuesto significa que la composición que comprende la forma polimórfica contiene menos del 95%, menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 65%, menos del 60%, menos del 55%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5% o menos del 1% en peso de otras sustancias, incluidas otras formas polimórficas y/o impurezas. En ciertas formas de realización, "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de" se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluidas otras formas polimórficas y/o impurezas. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos o reactivos sobrantes de reacciones químicas, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, agua y disolventes.

#### Administración

50 **[0053]** La administración de los compuestos descritos en el presente documento en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar combinando un compuesto descrito en el presente documento con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como dispersiones sólidas y soluciones sólidas. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. En una forma de realización, la composición farmacéutica se prepara para administración oral. En una forma de realización específica, la composición farmacéutica es un comprimido. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de manera que permitan que los ingredientes activos contenidos en ellas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades

de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20.<sup>a</sup> edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta divulgación.

**[0054]** Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a administrarse mediante inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los surfactantes son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

**[0055]** Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida destinada a la administración oral se puede preparar mezclando un compuesto de la invención con al menos un excipiente farmacéutico adecuado para formar una composición de preformulación sólida, que luego se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. En consecuencia, en una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto cristalino de Fórmula (II) y un excipiente farmacéutico.

**[0056]** Los compuestos divulgados en el presente documento se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes antivirales una o dos veces al día durante el tiempo que el paciente esté infectado, infectado de forma latente o para prevenir la infección (por ejemplo, durante varios años, meses, semanas o días).

#### Terapia de combinación

**[0057]** Una forma de realización proporciona un compuesto divulgado en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una forma de realización proporciona un compuesto divulgado en este documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una forma de realización proporciona un compuesto divulgado en este documento para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Una forma de realización proporciona un compuesto divulgado en este documento para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH, para su uso en un método para tratar una infección por VIH. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento para su uso en un método para tratar una infección por VIH, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

**[0058]** Un compuesto como se describe en este documento (cualquier compuesto cristalino de Fórmula (II)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula II (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

**[0059]** En una forma de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en este documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0060]** En una forma de realización, se proporcionan agentes farmacéuticos combinados que comprenden un compuesto divulgado en este documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

**[0061]** En una forma de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en este documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

**[0062]** En las formas de realización anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de

la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores 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 (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratamiento del VIH y combinaciones de estos.

**[0063]** En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores 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 (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de BRD4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7), inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmunitario (p. ej., moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores tipo Toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (p. ej., DARTs<sup>®</sup>, Duobodies<sup>®</sup>, Bites<sup>®</sup>, XmAbs<sup>®</sup>, TandAbs<sup>®</sup>, derivados de Fab) incluidos los que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH, fármacos combinados para el VIH, inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la 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 de Nef del VIH-1, tirosina Hck moduladores de quinasas, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 que captan ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ligasa de ubiquitina, inhibidores de la desoxicidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, terapia génica del VIH, inhibidores de PI3K, compuestos como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros medicamentos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

**[0064]** En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores 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, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

**[0065]** En ciertas formas de realización, un compuesto cristalino de Fórmula (II) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos adicionales útiles para tratar el VIH. En ciertas formas de realización, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores 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, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos. En ciertas formas de realización, el comprimido puede contener uno o más ingredientes activos para tratar el VIH, como inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH. En ciertas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

**[0066]** En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- (1) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

## ES 3 010 114 T3

(2) Inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emvirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirina, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirina (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) Inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, 6-FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitabina (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences), fosalvudina tidoxil (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato (Gilead Sciences), GS- 7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) y CMX- 157 (Chimerix);

(4) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir, dolutegravir sódico y GSK-744;

(6) Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI), incluidos, entre otros, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuestos divulgados en WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences);

(7) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(8) Inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(9) Inhibidor de entrada SP01A;

(10) Inhibidor de gp120 BMS-488043;

(11) Inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa inmunitin;

(12) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(13) Inhibidores de la unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS- 663068);

(14) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y

(15) Otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040),

y combinaciones de los mismos.

**[0067]** En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Medicamentos combinados seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), COMPLERA® o EVIPLERA® (rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir + rilpivirina, dolutegravir + clorhidrato de rilpivirina, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina, tenofovir alafenamida + emtricitabina, hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina, tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + hemifumarato de tenofovir alafenamida + emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), sulfato de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Kivexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil +

### ES 3 010 114 T3

+emtricitabina, TDF+FTC), doravirina + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil, doravirina + lamivudina + tenofovir disoproxil, tenofovir + lamivudina y lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxil;

5 (2) inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;

10 (3) inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC-292;

15 (4) inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxil y festinavir;

20 (5) inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;

25 (6) inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico o alostéricos del VIH (NCINI) seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;

30 (7) inhibidores de gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;

(8) inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en ceniciviroc;

(9) inhibidores de gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

35 (10) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, ceniciviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 y vMIP (Haimipu);

(11) inhibidores de la unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;

40 (12) inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;

(13) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;

45 (14) terapias inmunológicas seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir, interleucina-7, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiiurea, micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polietilenimina polimérica (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de los receptores tipo Toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), rintatolimod y IR-103;

50 (15) vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C (Novartis), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3 S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclado (rAd5), Pennvax-G, VRCHIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna Tat Oyi, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, VIHAX, VIHAX-2, NYVACHIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAA VI-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX- 3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clado C+ Español: Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01, CDX-1401, rcAd26.MOS1.HIV-Env y gag/pol/nef/nev de ADN-Ad5 (HVTN505);

65 (16) anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (tales como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab) incluyendo BMS-936559, TMB-360 y

aquellos dirigidos a gp120 o gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523 y VRC07;

5 (17) agentes de reversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, tales como romidepsina, vorinostat, panobinostat; inhibidores del proteasoma, tales como Velcade; activadores de la proteína quinasa C (PKC), tales como indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram y anfotericina B;

10 (18) inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH seleccionados del grupo que consiste en azodicarbonamida;

(19) inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;

15 (20) inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

20 (21) los compuestos descritos en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 25 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

30 (22) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalina, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastin, ácido 1,5-dicafeoilquínico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona, Terapia génica AAV-eCD4-Ig y PA-1050040 (PA-040);

35 y combinaciones de los mismos.

**[0068]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido de VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido de VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con dos inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH.

55 **[0069]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en este documento se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto divulgado en este documento se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la

transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con al menos un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con dos inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido o nucleótido del VIH.

**[0070]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con al menos un inhibidor de nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético.

**[0071]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

**[0072]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

**[0073]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0074]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

**[0075]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre Triumeq<sup>®</sup> (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, raltegravir + lamivudina, Truvada<sup>®</sup> (fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom<sup>®</sup> (Livexa<sup>®</sup>, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir<sup>®</sup> (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild<sup>®</sup> (elvitegravir + cobicistat + fumarato de tenofovir disoproxil + emtricitabina), rilpivirina, rilpivirina clorhidrato, Complera<sup>®</sup> (Eviplera<sup>®</sup>, rilpivirina+fumarato de tenofovir disoproxilo +emtricitabina), Cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla<sup>®</sup> (efavirenz+fumarato de tenofovir disoproxilo +emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia<sup>®</sup> (Kaletra<sup>®</sup>, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir<sup>®</sup> (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hiviral, lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilo, efavirenz + lamivudina + fumarato de tenofovir disoproxilo, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, darunavir + cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

**[0076]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

**[0077]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

**[0078]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0079]** En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

5 **[0080]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado 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, un compuesto divulgado 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, un compuesto divulgado en este documento se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en este documento (un compuesto cristalino de fórmula (II)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones se enumerara de forma específica e individual.

15 **[0081]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil o hemifumarato de tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado 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 tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil o hemifumarato de tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en el presente documento (un compuesto cristalino de fórmula (II)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones se enumerara de forma específica e individual.

25 **[0082]** En ciertas formas de realización, cuando un compuesto divulgado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describió anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

30 **[0083]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

35 **[0084]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto divulgado en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales estén presentes en el cuerpo del paciente.

40 **[0085]** La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos divulgados en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto divulgado en el presente documento en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento en segundos o minutos. En algunas formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento, seguida, 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 realización, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento.

#### 55 Datos de XRPD

60 **[0086]** En ciertas formas de realización, las formas cristalinas se caracterizan por los intervalos del plano de interrejilla determinados por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD). El difractograma de XRPD se representa típicamente por un diagrama que traza la intensidad de los picos frente a la ubicación de los picos, es decir, el ángulo de difracción  $2\theta$  (dos theta) en grados. Las intensidades a menudo se dan entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw. Los picos característicos de un XRPD dado se pueden seleccionar de acuerdo con las ubicaciones de los picos y su intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de otras.

65 **[0087]** Los expertos en la materia reconocen que las mediciones de las ubicaciones de los picos de XRPD y/o la intensidad para una forma cristalina dada del mismo compuesto variarán dentro de un margen de error. Los valores de grado  $2\theta$

5 permiten márgenes de error apropiados. Normalmente, los márgenes de error se representan mediante " $\pm$ ". Por ejemplo, el grado  $2\theta$  de aproximadamente " $8,7 \pm 0,3$ " denota un intervalo de aproximadamente  $8,7 \pm 0,3$ , es decir, aproximadamente 9,0, a aproximadamente  $8,7 \pm 0,3$ , es decir, aproximadamente 8,4. Dependiendo de las técnicas de preparación de la muestra, las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos, la variación operativa humana, etc., los expertos en la materia reconocen que el error apropiado de los márgenes para un XRPD puede ser  $\pm 0,5$ ;  $\pm 0,4$ ;  $\pm 0,3$ ;  $\pm 0,2$ ;  $\pm 0,1$ ;  $\pm 0,05$ ; o menos. En ciertas formas de realización de la invención, el margen de error de XRPD es  $\pm 0,2$ .

10 **[0088]** Se describen detalles adicionales de los métodos y equipos utilizados para el análisis XRPD en la sección Ejemplos.

**[0089]** Los picos de XRPD para las formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II) de la presente invención se pueden encontrar a continuación en la Tabla 1.

15 **Tabla 1:** Picos de XRPD para formas cristalinas de Fórmula II Forma I

Fórmula II Forma I	
Posición máxima [ $^{\circ}2\theta$ ]	Intensidad relativa [%]
5,5	100,0
16,1	87,3
17,9	22,4
19,5	38,0
22,1	61,8
22,5	42,2
23,3	60,4
26,6	27,3
28,5	42,9

#### Preparación de los polimorfos

40 **[0090]** Un método para sintetizar (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) se ha descrito previamente en la publicación PCT n.º WO2014/100323. La presente referencia se incorpora en este documento como referencia en su totalidad, y específicamente con respecto a la síntesis de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida. Un método para sintetizar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (II)) se describe en el presente documento.

50 **[0091]** Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para producir una composición que comprende uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar un compuesto de Fórmula (II) con un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados para producir una composición que comprende uno o más polimorfos del compuesto de Fórmula (II). En otro aspecto, se proporciona otro método para producir una composición que comprende uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio con un disolvente o una mezcla de disolventes adecuados.

60 **[0092]** La elección de un disolvente particular o una combinación de disolventes afecta a la formación, favoreciendo una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio sobre otra. Los disolventes adecuados para la formación de polimorfos pueden incluir, por ejemplo, metanol, etanol, agua, acetato de isopropilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona y cualquier mezcla de los mismos.

65 **[0093]** En otro aspecto, también se proporciona uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio producidos de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento.

**[0094]** Debe entenderse que los métodos para preparar los polimorfos descritos en este documento (incluida cualquier Forma I polimórfica) pueden producir diferencias de cantidad y calidad en comparación con los métodos para preparar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio producido a escala de laboratorio.

5

#### *Fórmula II, Forma I*

**[0095]** En una forma de realización, se proporciona un método para producir una composición que comprende la Forma I polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar (2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida con una base de sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente para producir una composición que comprende la Forma I polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, dimetilformamida y cualquier mezcla del mismo. En una forma de realización, el disolvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

10

15

**[0096]** También se proporciona la Forma I polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio preparada combinando (2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida con una base de sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, dimetilformamida y cualquier mezcla de los mismos. En una forma de realización, el disolvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

20

25

#### Usos en la fabricación del producto farmacéutico

#### *Fórmula II*

**[0097]** También se proporciona un uso de los polimorfos descritos en el presente documento en la fabricación de un producto farmacéutico. Una o más de las formas polimórficas descritas en el presente documento (por ejemplo, la forma polimórfica I) se pueden utilizar como un intermedio en el proceso de fabricación para producir el producto farmacéutico.

30

**[0098]** En ciertas formas de realización, la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo.

35

#### Artículos de fabricación y kits

**[0099]** Se pueden preparar composiciones que comprenden (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino y formuladas en uno o más vehículos, excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, colocarlas en un recipiente apropiado y etiquetarlas para el tratamiento de una afección indicada. En consecuencia, también se contempla un artículo de fabricación, tal como un recipiente que comprende una forma de dosificación de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino, y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso del compuesto o compuestos.

40

45

**[0100]** En algunas formas de realización, el artículo de fabricación es un recipiente que comprende una forma de dosificación de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino, y uno o más vehículos, excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de los artículos de fabricación descritos en el presente documento, la forma de dosificación es un comprimido.

50

**[0101]** También se contemplan kits. Por ejemplo, un kit puede comprender una forma de dosificación de una composición farmacéutica y un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento de una afección médica. Las instrucciones para el uso en el kit pueden ser para tratar el VIH. En ciertas formas de realización, las instrucciones para el uso en el kit pueden ser para tratar el VIH.

55

**[0102]** En ciertas formas de realización, las formas polimórficas y de solvato descritas en este documento pueden exhibir potencialmente propiedades mejoradas. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, las formas polimórficas y de solvato descritas en este documento pueden exhibir potencialmente una estabilidad mejorada. Dicha estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del Compuesto de Fórmula I, como por ejemplo ofreciendo la capacidad de almacenar el intermedio del proceso durante períodos de tiempo prolongados. La estabilidad mejorada también podría beneficiar potencialmente a una composición o composición farmacéutica del Compuesto de Fórmula II. En ciertas formas de realización, las formas polimórficas y de solvato descritas en este documento también pueden dar como resultado potencialmente un rendimiento mejorado del Compuesto de Fórmula II, o dar como resultado potencialmente una mejora de la calidad del Compuesto de Fórmula II. En ciertas formas de realización, las formas

60

65

polimórficas y solvatadas descritas en este documento también pueden exhibir propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o una biodisponibilidad potencialmente mejorada.

## Métodos

### Síntesis

(2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II)

**[0103]** (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamida (20 g) y etanol (80 mL) se añadieron a un recipiente de reacción y se calentaron a aproximadamente 75 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (22 mL de solución 2 M) durante aproximadamente 30 minutos, después de lo cual la suspensión se enfrió a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente una hora. La (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se recolectó por filtración, se lavó con EtOH (50 mL) y se secó al vacío.

**[0104]** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,63 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 2H), 5,20 (dd, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,35 (dd, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12,7, 8,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 1H).

### Caracterización

**[0105]** La Forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se caracterizó mediante varias técnicas analíticas, incluyendo el patrón de difracción de rayos X en polvo (XPPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termográfico (TGA) y sorción dinámica de vapor (DVS) utilizando los procedimientos descritos a continuación.

**[0106]** *Difracción de rayos X en polvo:* el análisis XRPD se realizó en un difractómetro (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical BV, Almelo, Países Bajos) utilizando radiación de cobre (Cu K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 1,5418 Å). Las muestras se prepararon para el análisis depositando la muestra en polvo en el centro de un soporte de aluminio equipado con una placa de fondo cero. El generador se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y un amperaje de 40 mA. Las rendijas utilizadas fueron Soller 0,02 rad., antidispersión 1,0° y divergencia. La velocidad de rotación de la muestra fue de 2 s. Los escaneos se realizaron de 2 a 40° 2 $\theta$  durante 5-15 min con un tamaño de paso de 0,0167° 2 $\theta$ . El análisis de datos se realizó mediante X'Pert Highscore versión 2.2c (PANalytical BV, Almelo, Países Bajos) y X'Pert data viewer versión 1.2d (PANalytical BV, Almelo, Países Bajos).

**[0107]** El patrón de XRPD para la Forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se representa en la Figura 1. El patrón de XRPD calculado para la Forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se representa en la Figura 1. La Forma I del 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato representada en la Figura 1 se calculó utilizando Mercury 3.1 Development (Build RC5). Los datos de monocristal para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I se introdujeron en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I. Material a granel, como la aridad estequiométrica entre la temperatura se obtuvo en un Rigaku Miniflex II XRD utilizando configuraciones de potencia de 40 kV, 15 mA, velocidad de escaneo de 2,0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un accesorio ASC-6, un rango de escaneo de 3,000 a 40,000 grados, una rendija incidente de 1,250 grados, una rendija limitadora de longitud de 10,0 mm y un detector SC-70, una rendija receptora n.º 1 de 1,250 grados, modo de escaneo continuo y una rendija receptora n.º 2 de 0,3 mm. La muestra se preparó alisando aproximadamente 20 mg de sólidos en un disco de silicio montado en un soporte de metal. La temperatura de adquisición fue de ~21 °C.

**[0108]** El patrón de XRPD para la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se representa además en la Figura 8. El patrón de XRPD calculado para la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato representada en la Figura 8 se calculó utilizando Mercury 3.1 Development (Build RC5). Los datos de monocristal para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I se introdujeron en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato Forma I. Material a granel, como la aridad estequiométrica entre la temperatura, se obtuvo en un Rigaku Miniflex II XRD utilizando configuraciones de potencia de 40 kV, 15 mA, velocidad de escaneo de 2,0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un accesorio

ASC-6, un rango de escaneo de 3,000 a 40,000 grados, una rendija incidente de 1,250 grados, una rendija limitadora de longitud de 10,0 mm y un detector SC-70, una rendija receptora n.º 1 de 1,250 grados, modo de escaneo continuo y una rendija receptora n.º 2 de 0,3 mm. La muestra se preparó alisando aproximadamente 20 mg de sólidos sobre un disco de silicio montado en un soporte metálico. La temperatura de adquisición fue de ~21 °C.

**[0109]** La Figura 8 compara el patrón de XRPD calculado de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I con el patrón de XRPD experimental de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Formulario I. La comparación muestra el grado en que concuerdan la XRPD calculada y la XRPD experimental. Una concordancia fuerte indica que la estructura cristalina resuelta es también la estructura cristalina del material analizado directamente por XRPD. Esta determinación puede respaldar datos ortogonales sobre la composición del material a granel, como la estequiometría.

**[0110]** Los picos de XRPD se encuentran en la Tabla 1 anterior.

**[0111]** *Calorimetría diferencial de barrido:* Las propiedades térmicas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se evaluaron utilizando un instrumento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (TA Q1000, TA Instruments, New Castle, DE, EE. UU.). Aproximadamente de 1 a 10 mg de muestra sólida se colocaron en una bandeja de aluminio estándar ventilada con un orificio para cada experimento y se calentaron a una velocidad de 10 °C/min bajo una purga de nitrógeno de 50 mL/min. El análisis de datos se realizó con Universal Analysis 2000 versión 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE. UU.). El análisis del calor de fusión se realizó mediante la integración sigmoidea del pico de fusión endotérmico.

**[0112]** La DSC para la Forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio se representa en la Figura 2.

**[0113]** *Análisis termogravimétrico:* El análisis termogravimétrico (TGA) de (2R, 5 S,13 aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4, 5,7, 9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se realizó en un instrumento TGA (TA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, EE. UU.). Aproximadamente de 1 a 10 mg de muestra sólida se colocaron en una bandeja de aluminio abierta para cada experimento y se calentaron a una velocidad de 10 °C/min bajo una purga de nitrógeno de 60 mL/min utilizando. El análisis de datos se realizó utilizando Universal Analysis 2000 Versión 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE. UU.).

**[0114]** El TGA para el (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se representa en la Figura 3.

**[0115]** *Sorción de vapor dinámica:* La higroscopicidad de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se evaluó a aproximadamente 25 °C utilizando un instrumento de sorción de vapor dinámica (DVS) (TGA Q5000 TA Instruments, New Castle, DE). La adsorción y desorción de agua se estudiaron en función de la humedad relativa (RH) en el rango de 0 a 90% a temperatura ambiente. La humedad en la cámara se aumentó desde el nivel inicial de 50% RH a 60% RH y se mantuvo hasta que el sólido y la atmósfera alcanzaron el equilibrio. La prueba de equilibrio se continuó hasta que se aprobó o expiró después de 10 horas. En este punto, la HR se elevó un 10% más y el proceso se repitió hasta que se alcanzó el 90% de HR y se equilibró. Durante este período, se monitoreó la sorción de agua. Para la desorción, la humedad relativa se redujo de manera similar para medir un ciclo completo de sorción/desorción. El ciclo se repitió opcionalmente. Todos los experimentos se operaron en modo dm/dt (variación de masa a lo largo del tiempo) para determinar el punto final de equilibrio. Se utilizaron aproximadamente 3 mg de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio sólido. El análisis de datos se realizó utilizando Universal Analysis 2000 versión 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE. UU.).

**[0116]** El DVS para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se representa en la Figura 4.

**[0117]** Los datos de indexación para la Fórmula II Forma I se resumen en la Tabla 2 a continuación.

**Tabla 2:** Datos de indexación para la Fórmula II, Forma I

Formulario e identificación	Solvente	Dimensiones de la célula unitaria					
		Distancia (Å)			Ángulo (°)		
		a	b	c	α	β	γ
Fórmula II Forma I	metano I	9,105	13,986	31,384	90	90	90

**[0118]** Los estudios de difracción de rayos X de monocristal se llevaron a cabo en un difractorómetro Bruker APEX II Ultra equipado con radiación Mo K<sub>α</sub> (λ = 0,71073 Å). Los cristales del compuesto objeto se cortaron en una sección de 0,22 x 0,18 x 0,04 mm y se montaron en un Cryoloop con aceite Paratone-N. Los datos se recogieron en una corriente de gas

5 nitrógeno a 100 (2) K. Se recogieron un total de 15725 reflexiones que cubrían los índices,  $-9 \leq h \leq 10$ ,  $-13 \leq k \leq 16$ ,  $-37 \leq l \leq 36$ . Se encontró que 7163 reflexiones eran independientes de la simetría, con un  $R_{int}$  de 0,0682. La indexación y el refinamiento de células unitarias indicaron una red ortorrómbica. El grupo espacial, que se definió de forma única por las ausencias sistemáticas en los datos, resultó ser  $P2_12_12_1$ . Los datos se integraron utilizando el programa informático Bruker SAINT y se escalaron utilizando el programa informático SADABS. La solución por métodos directos (SHELXT) produjo un modelo de fases completo compatible con la estructura propuesta.

10 **[0119]** Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron anisotrópicamente mediante mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-2014). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron utilizando un modelo de desplazamiento. Sus posiciones se restringieron en relación con su átomo original utilizando el comando HFIX apropiado en SHELXL-2014. Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 2A. La estereoquímica absoluta se ajustó para que se ajustara a las muestras estudiadas previamente del mismo compuesto.

15 **[0120]** Los datos de cristalografía de rayos X de monocristal para la Forma I de Fórmula II se resumen en la Tabla 2A a continuación.

**Tabla 2A:** Datos de monocristal para la fórmula II, forma I

C42 H34 F6 N6 Na2 O10	Temp. de adquisición	Grupo Espacial	Z	Dimensiones de la célula unitaria					
	100(2) K	P212121	4	Distancia (Å)			Ángulo (°)		
Formulario e identificación	Solvente	Disolvente en red	Densidad (Mg/m <sup>3</sup> )	a	b	c	α	β	γ
Fórmula II Forma I	Etanol/DMF	ninguno	1,614	8,9561 (10)	13,9202 (14)	31,115 (3)	90	90	90

#### Perfil de disolución

30 **[0121]** El perfil de disolución intrínseco de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II) Forma I de la presente invención y los perfiles de disolución intrínsecos de la Forma I y la Forma III de Fórmula I, el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-

35 metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (divulgada en la solicitud provisional de los Estados Unidos pendiente 62/015,238 presentada el 20 de junio de 2014 titulada FORMAS CRISTALINAS DE (2R,5S,13AR)-8-HIDROXI-7,9-DIOXO-N-(2,4,6-TRIFLUOROBENZIL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHIDRO-2,5-

40 METANOPIRIDO[1',2':4,5]PIRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPINA-10-CARBOXAMIDA), se midieron caracterizando la disolución del API a partir de un área de superficie constante. Aproximadamente 150 mg de la sustancia activa se comprimieron a 1500 psi durante aproximadamente 3 segundos utilizando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, NJ, EE. UU.). La sustancia activa comprimida formó un disco plano (área de superficie -0,49 cm<sup>2</sup>), que se montó en un aparato de disolución (VanKel Industries Inc., Edison, NJ, VK7000, W1120A-0288). A continuación, se introdujo el disco giratorio (100 rpm) en el medio de disolución (500 ml de HCl 0,01 N) que se equilibró a 3761 °C. Se extrajeron muestras en puntos de tiempo predeterminados y se midieron las concentraciones del fármaco utilizando un método UPLCUV adecuado. La constante de velocidad de disolución intrínseca (K) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$C = \frac{KA}{V}t$$

50 **[0122]** Donde C es la concentración del principio activo en el momento t, A es el área superficial del comprimido (-0,49 cm<sup>2</sup>) y V es el volumen del medio (500 mL). Obsérvese que el término principio activo tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la molécula original, cuya estructura es compartida tanto por la Fórmula I como por la Fórmula II.

**[0123]** Los perfiles de disolución se pueden encontrar en la Figura 5.

#### 55 Solubilidad

60 **[0124]** La solubilidad de la forma sódica de la presente invención y el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida Forma III en medios biorrelevantes se determinó a temperatura ambiente en función del tiempo. La solubilidad se determinó en los siguientes medios biorrelevantes: 0,1 mM de líquido gástrico simulado en estado de ayuno (FaSSGF) pH 1,6 (0,08 mM de taurocolato, 0,02 mM de lecitina, 34,2 mM de NaCl); 18,75 mM de fluido intestinal simulado en estado de alimentación (FeSSIF) pH 5 (15 mM de taurocolato, 3,75 mM de lecitina, 0,12 M de NaCl); y 3,75 mM de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF) pH 5 (3 mM de taurocolato, 0,75 mM de lecitina, 0,10 M de NaCl). Se mezclaron aproximadamente 20 mg de la sustancia activa en una placa de agitación magnética en 50 ml de medio biorrelevante. Se extrajeron muestras (~1 ml) cada 5-10 min durante 2 horas. Las muestras se filtraron/centrifugaron

inmediatamente durante 10 min en un tubo Spin-X equipado con un filtro de nailon de 0,45 mm. El filtrado resultante se analizó utilizando un método UPLC-UV adecuado.

5 **[0125]** Los perfiles de solubilidad en FaSSGF se pueden encontrar en la Figura 6. Los perfiles de solubilidad en FeSSIF y FaSSIF se pueden encontrar en la Figura 7.

*Biodisponibilidad*

10 **[0126]** La biodisponibilidad de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II) Forma I se comparó con la biodisponibilidad de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (Fórmula I) Forma III.

15 **[0127]** Cada grupo de dosificación consistió en 6 perros beagle machos, no ingenuos, de raza pura. En el momento de la dosificación, los animales pesaban entre 10 y 13 kg. Los animales ayunaron durante la noche anterior a la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la misma. Cada sujeto fue tratado previamente con pentagastrina (6 mg/kg) y 30 minutos después recibió una dosis de un solo comprimido de 25 mg de Fórmula II Forma I o Fórmula I Forma III. A cada sujeto se le dieron 10 ml de agua para facilitar la deglución.

20 **[0128]** Se tomaron muestras seriadas de sangre venosa (aproximadamente 1 ml cada una) de cada animal a las 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 y 24,0 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contenían EDTA-K2 como anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo en espera de la centrifugación para el plasma. Se utilizó un método LC/MS/MS para medir la concentración del compuesto de prueba en el plasma. Se añadió una alícuota de 100 µL de cada muestra de plasma a una placa limpia de 96 pocillos y se añadieron 400 µL de acetonitrilo frío/solución estándar interna (ACN)/(ISTD). Después de la precipitación de proteínas, se transfirió una alícuota de 110 µL del sobrenadante a una placa limpia de 96 pocillos y se diluyó con 300 µL de agua. Se inyectó una alícuota de 25 µL de la solución anterior en un sistema LC/MS/MS TSQ Quantum Ultra utilizando una columna HPLC Hypersil Gold C<sub>18</sub> (50 × 3,0 mm, 5 µm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). Se utilizó una bomba binaria Agilent serie 1200 (PIN G1312ABin Pump) para la elución y separación, y se utilizó un muestreador automático HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) para la inyección de la muestra. Se utilizó un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo TSQ Quantum Ultra en modo de monitoreo de reacción selectiva (Thermo Finnigan, San José, CA). La cromatografía líquida se realizó utilizando dos fases móviles: la fase móvil A contenía acetonitrilo al 1% en una solución acuosa de formiato de amonio 2,5 mM con un pH de 3,0, y la fase móvil B contenía acetonitrilo al 90% en formiato de amonio 10 mM con un pH de 4,6. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental sobre los datos de concentración plasmática-tiempo. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3: F (%) se refiere a la biodisponibilidad oral; AUC se refiere al área bajo la curva y es una medida de la exposición plasmática total del compuesto indicado; C<sub>max</sub> se refiere a la concentración plasmática máxima del compuesto después de la administración.

40 **Tabla 3:** Biodisponibilidad de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13, 13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I y (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida Forma III.

45

Forma	Formulación	%F	AUC <sub>last</sub> (uM x hora)	C <sub>máx</sub> (µM)
Fórmula I Forma III	1 Granulación seca	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
Fórmula II Forma I	Granulación en seco <sup>2</sup>	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1

50 <sup>1</sup> Comprimido: 30% activo, 56% celulosa microcristalina, 13% croscarmelosa sódica, 1% estearato de magnesio.  
<sup>2</sup> Comprimido: 30% activo, 56% celulosa microcristalina, 13% croscarmelosa sódica, 1% estearato de magnesio

*Estabilidad*

55 **[0129]** Se probó la estabilidad de la Forma I del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Como se ve en la Tabla 4, a continuación, el compuesto es estable después de cuatro semanas de almacenamiento en condiciones aceleradas. En la Tabla 5, AN se refiere a la normalización del área y es el área pico relativa del activo con respecto a otras impurezas y componentes contenidos en la muestra. LS se refiere a la resistencia lábil y es la cantidad de activo presente en relación con la cantidad teórica.

60

65

**Tabla 4: Estabilidad del (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I**

	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (semanas)	% AN	% LS
5	Material de partida	0	94,4 ± 0,1	99,8 ± 0,1
	40°C (cerrado)	1	95,2 ± 0,3	108,0 ± 0,2
10		2	94,4 ± 0,1	102,4 ± 0,1
		4	94,4 ± 0,0	97,0 ± 0,0
	40 °C/75 % HR (abierto)	1	94,9 ± 0,1	103,3 ± 6,9
15		2	94,4 ± 0,0	108,5 ± 0,4
		4	94,4 ± 0,0	102,9 ± 0,1
	25 °C/60 % HR (abierto)	1	95,0 ± 0,2	104,8 ± 0,1
20		2	94,4 ± 0,1	101,6 ± 0,1
		4	94,4 ± 0,0	103,0 ± 0,8

25

30

35

40

45

50

55

60

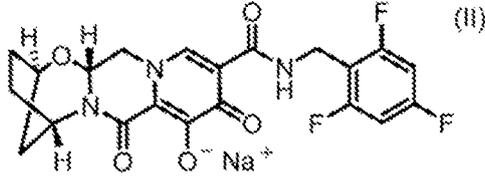
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino de Fórmula II:

5

10



2. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos a aproximadamente 5,5°, 16,1° y 23,3° 2-θ ± 0,2° 2-θ.

15

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tiene picos adicionales a aproximadamente 22,1° y 28,5° 2-θ ± 0,2° 2-θ.

20

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tiene picos adicionales a aproximadamente 22,5° y 19,5° 2-θ ± 0,2° 2-θ.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tiene picos adicionales a aproximadamente 26,6° y 17,9° 2-θ ± 0,2° 2-θ.

25

30

35

40

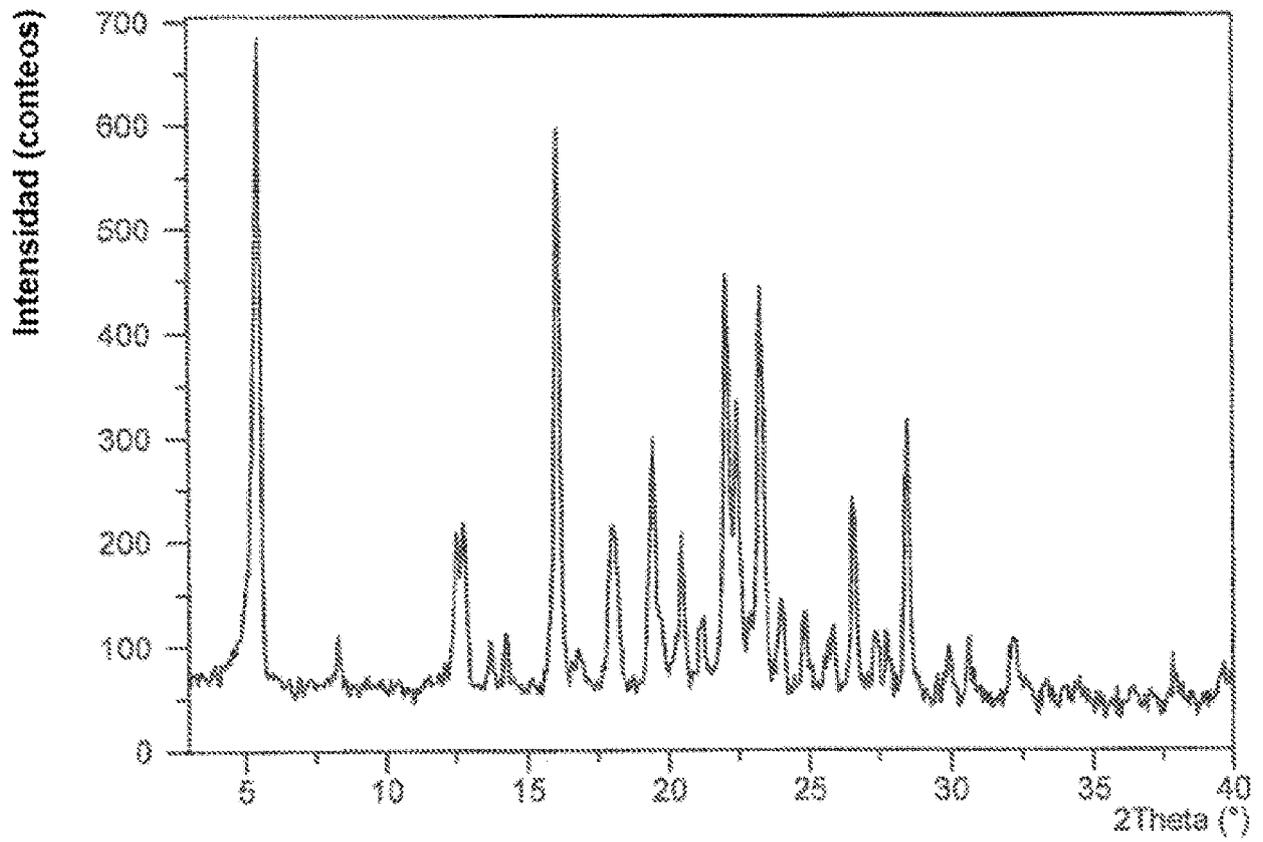
45

50

55

60

65



**Figura 1**

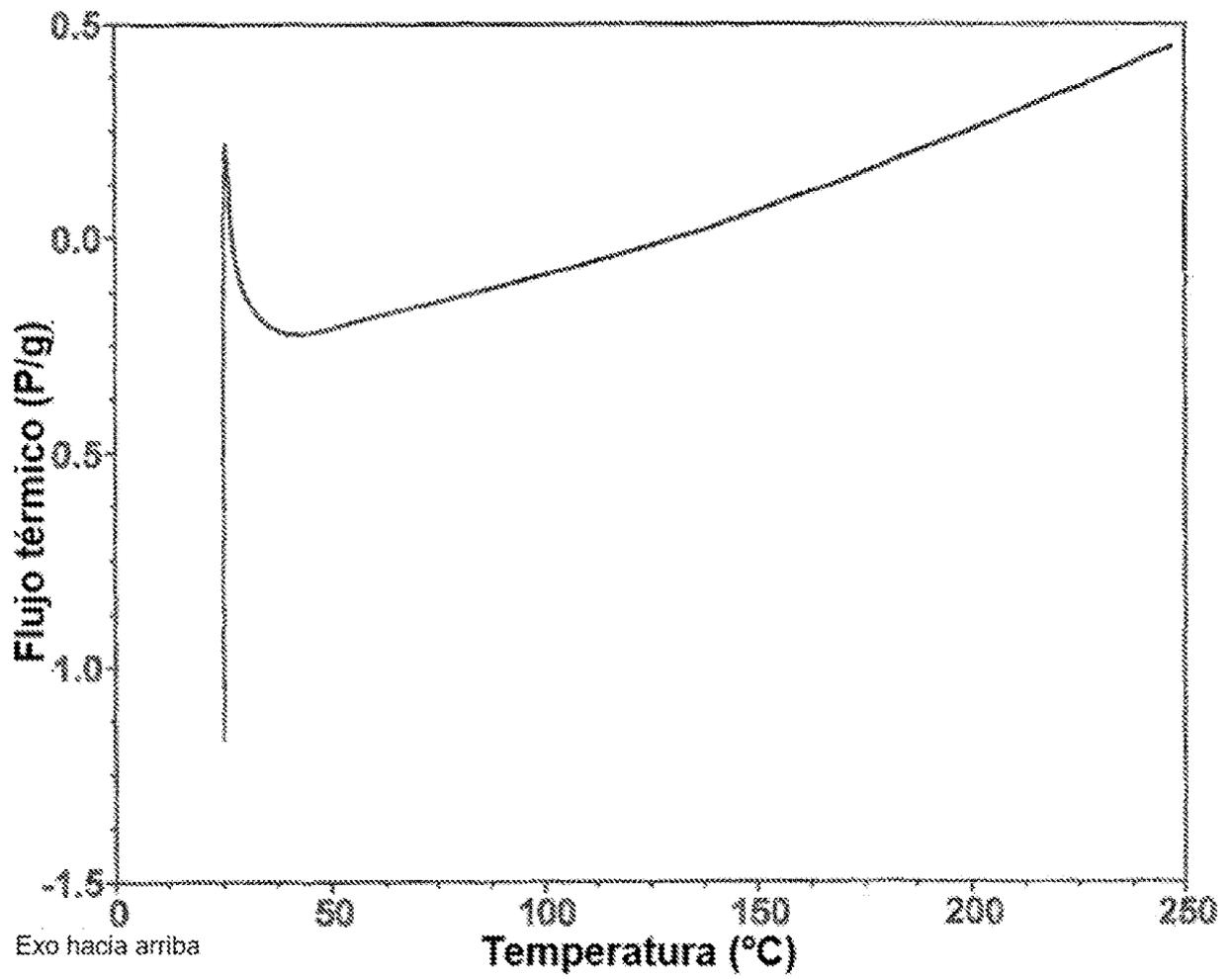


Figura 2

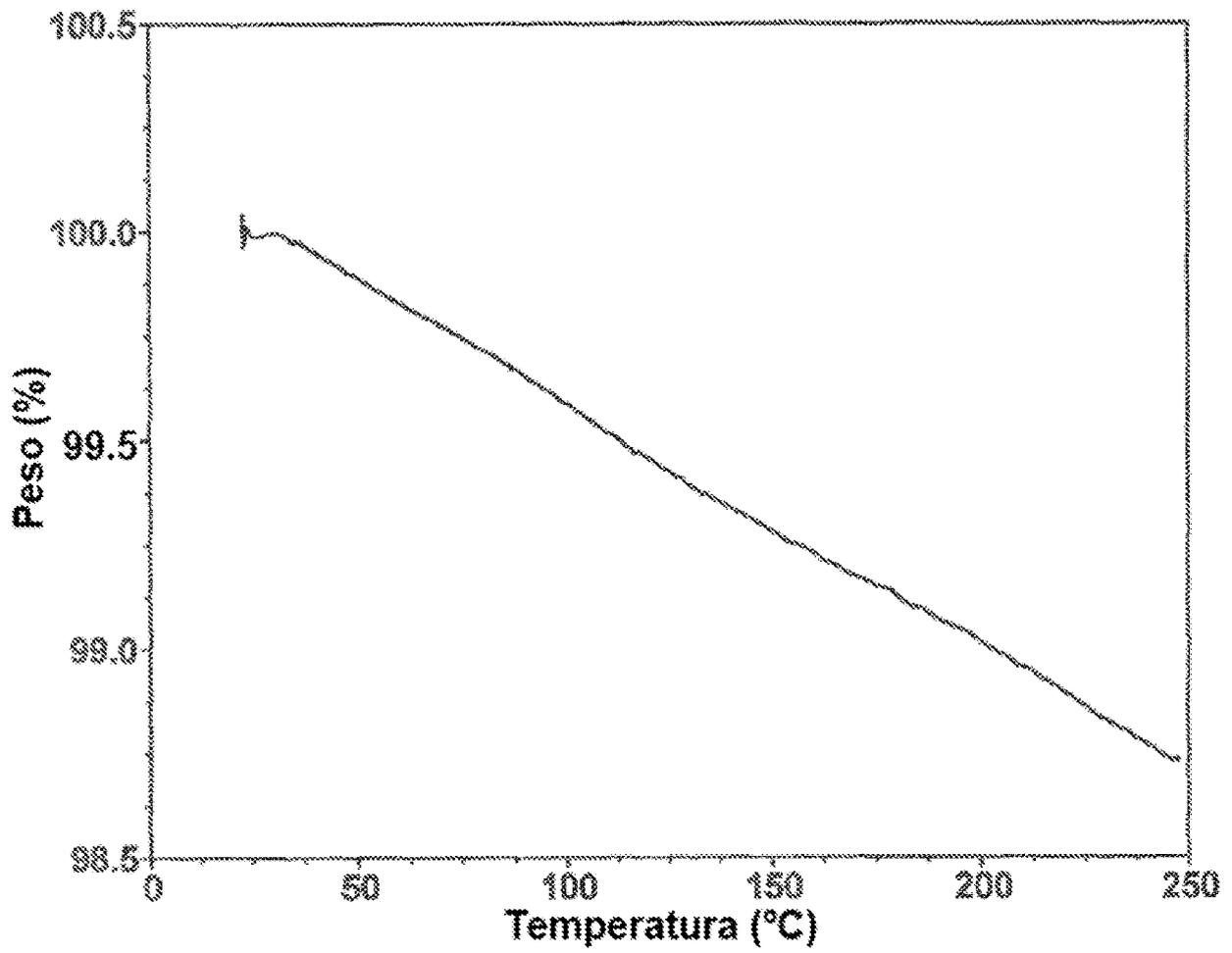


Figura 3

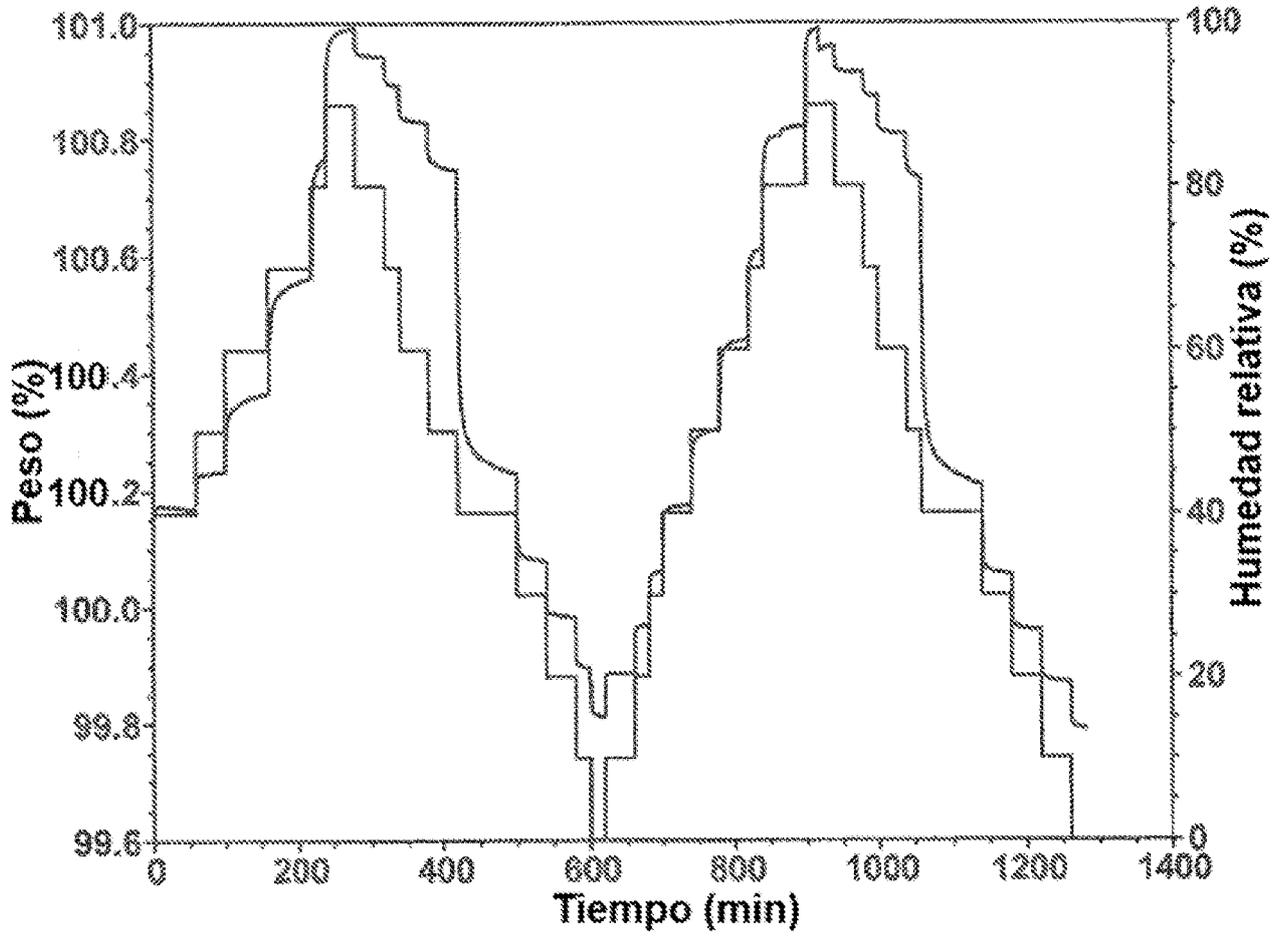


Figura 4

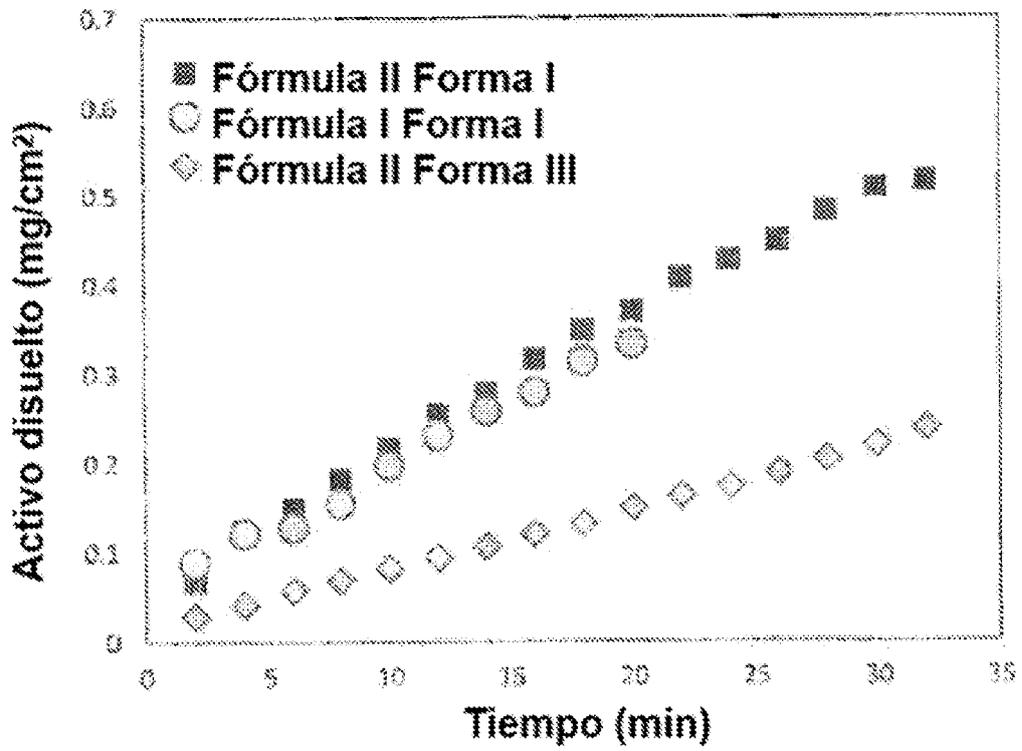


Figura 5

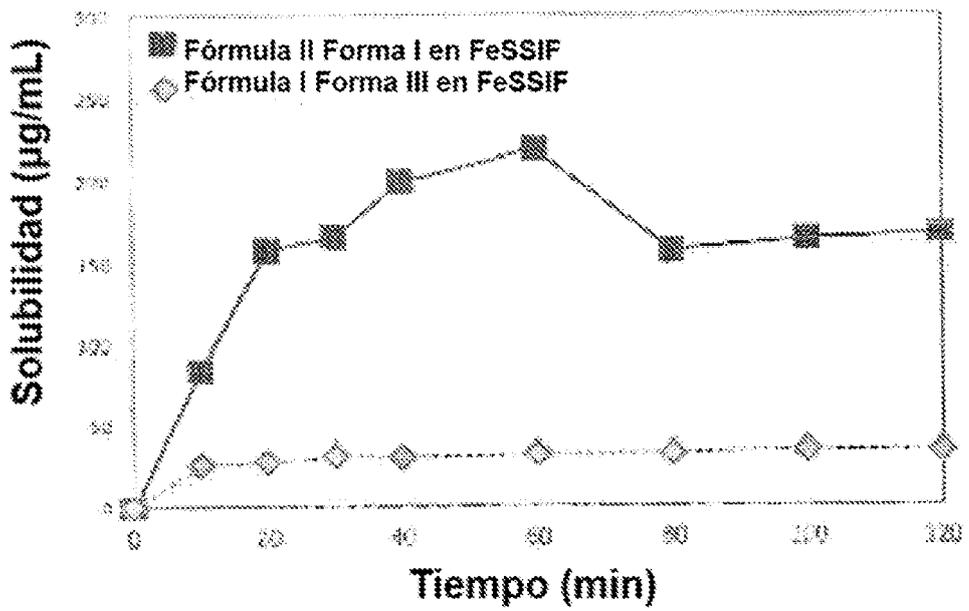


Figura 6

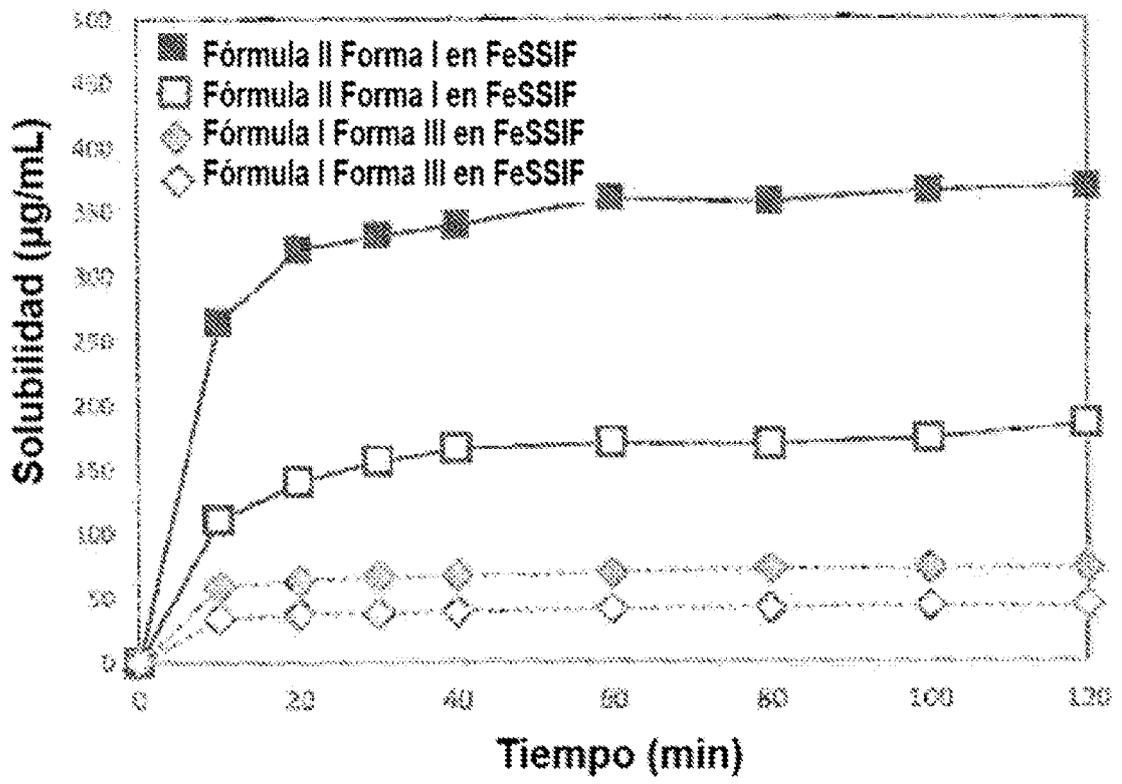
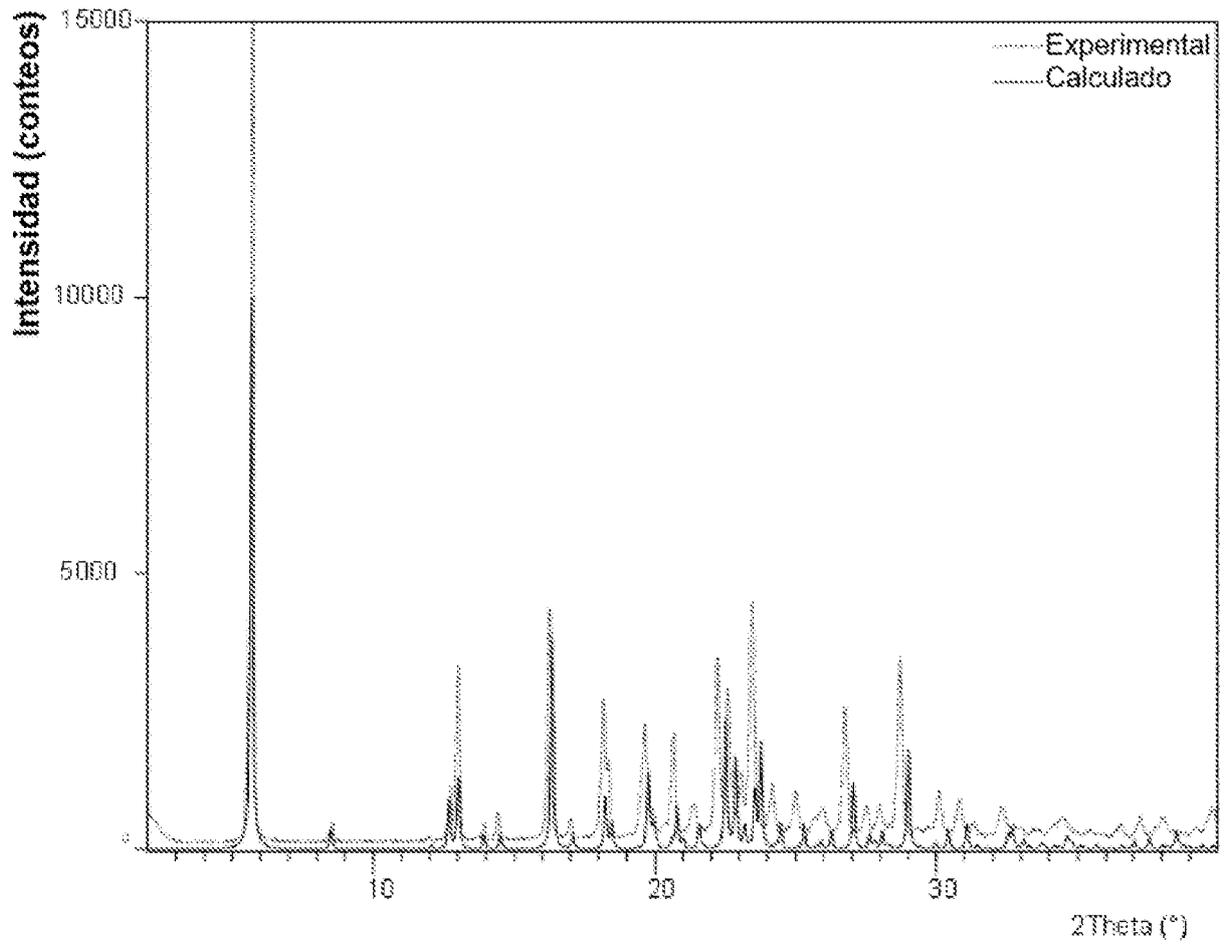


Figura 7



**Figura 8**