

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 241**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2018** **PCT/US2018/015770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018** **WO18144390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2018** **E 18705239 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 3577125**

54 Título: **Formas cristalinas de tenofovir alafenamida**

30 Prioridad:

31.01.2017 US 201762452428 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LAI, CHIAJEN;
SHI, BING y
STRICKLEY, ROBERT, G.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 981 241 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de tenofovir alafenamida

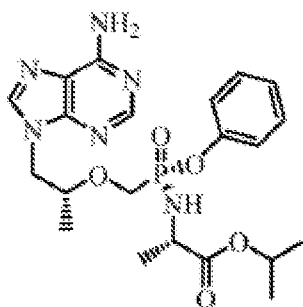
5 CAMPO

[0001] La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de sebacato de tenofovir alafenamida, y a las formulaciones farmacéuticas y usos terapéuticos de la misma.

10 FONDO

[0002] Como se discute en la Publicación PCT n.º WO2002/008241, la tenofovir alafenamida demuestra actividad antivírica.

15 **[0003]** Tenofovir alafenamida tiene la siguiente estructura:



30 **[0004]** Se desean formas estables de la tenofovir alafenamida con una estabilidad química y física adecuada. El documento WO 2016/205141 se refiere a cocristales, sales y formas cristalinas de tenofovir alafenamida y a métodos para la preparación, el uso y el aislamiento de dichos compuestos. El documento WO 2015/107451 se refiere a un proceso para la purificación de 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)etil]amino} fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenina utilizando ácidos para dar tenofovir alafenamida enantioméricamente pura.

RESUMEN

40 **[0005]** La presente invención está dirigida a la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina.

[0006] En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina para su uso en métodos de tratamiento de una infección por HIV.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45

[0007]

FIG. 1 muestra un patrón XRPD de Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

50 **FIG. 2** muestra un termograma DSC de Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 3 muestra un patrón XRPD de Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

55 **FIG. 4** muestra un termograma DSC de Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 5 muestra un patrón XRPD de Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida.

60 **FIG. 6** muestra un termograma DSC de Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida.

FIG. 7 muestra un patrón XRPD de la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 8 muestra un termograma DSC de la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

65

FIG. 9 muestra un patrón XRPD de Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 10 muestra un termograma DSC de Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 11 muestra un patrón XRPD de Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 12 muestra un termograma DSC de Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 13 muestra un patrón XRPD de Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 14 muestra un termograma DSC de Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 15 muestra un patrón XRPD de Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 16 muestra un termograma DSC de Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 17 muestra un patrón XRPD de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

FIG. 18 muestra un termograma DSC de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de varias realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la invención puede practicarse sin estos detalles. La descripción a continuación de varias realizaciones se hace con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada. Los títulos utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan por conveniencia. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier epígrafe pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro epígrafe.

Definiciones

[0009] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente especificación y reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no se limita a".

[0010] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" o "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, la frase "en una realización" que aparece en varios lugares de esta especificación no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0011] Las formas de realización que hacen referencia a lo largo de esta especificación a "un compuesto" incluyen las formas sólidas, cristalinas, salinas y cocrystalinas de tenofovir alafenamida aquí divulgadas.

[0012] El aspecto o la frase "un compuesto" o "un compuesto descrito en el presente documento" se refiere a una sal y/o un cocrystal de tenofovir alafenamida. En consecuencia, "una sal y/o un cocrystal de tenofovir alafenamida" comprende la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida, la forma I de sebacato de tenofovir alafenamida, la forma I de napsilato de tenofovir alafenamida, la forma I de orotato de tenofovir alafenamida, la forma II de orotato de tenofovir alafenamida y la forma III de tenofovir alafenamida.

[0013] Además, "una sal y/o co-cristal de Tenofovir Alafenamida" comprende Vanillato de Tenofovir Alafenamida y Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida.

[0014] La invención aquí divulgada también pretende abarcar toda la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida marcada isotópicamente por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el lugar o modo de acción, o la afinidad de unión al lugar de acción farmacológicamente importante. Ciertas realizaciones de la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida marcada isotópicamente, por ejemplo, las que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

[0015] La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, puede aumentar la semivida in vivo o reducirse la dosis necesaria. Por ello, en algunas circunstancias puede ser preferible utilizar isótopos más pesados.

[0016] La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Las sales y/o cocristales isotópicamente marcados de tenofovir alafenamida pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

[0017] Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto como 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.

[0018] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o las circunstancias descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. 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 sin sustitución.

[0019] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente y/o emulsionante, o una combinación de uno o más de los anteriores que haya sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

[0020] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida) y 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 excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

[0021] "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 de enfermedad, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará en función de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o trastorno que se esté tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación con los compuestos de la invención o coincidiendo con ellos, y la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia teniendo en cuenta sus propios conocimientos, el estado de la técnica y la presente divulgación.

[0022] El término "tratar", tal como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, se refiere al acto de tratar, tal y como se define "tratar" más arriba. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento" se refiere a la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de una infección por HIV y/o reducir la carga viral en un paciente. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento", tal como se utiliza aquí, se refiere a la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de una infección por HIV y/o reducir la carga viral en un paciente. En determinadas realizaciones, el término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere además o alternativamente a la administración de un compuesto o composición según la presente invención para mantener una carga viral reducida en un paciente. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere además o alternativamente a la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención tras la exposición del individuo al virus como terapia posterior o adicional a una terapia de primera línea (por ejemplo, para el mantenimiento de una carga viral baja).

[0023] Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. El término "prevención" también abarca la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según 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 evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

[0024] 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 aquí descritos pueden ser útiles en terapia humana, y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero (o el paciente). En algunas realizaciones el sujeto (o el paciente) es humano, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), y/o animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos). En algunas realizaciones, el sujeto (o el paciente) es un ser humano. "Humano (o paciente) que lo necesita" se refiere a un humano que puede tener o se sospecha que tiene

enfermedades o afecciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, ser tratado con los compuestos aquí divulgados según la presente solicitud.

[0025] El término "agente antivírico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, los agentes que interfieren con los mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

[0026] El término "inhibidor de la replicación del HIV", tal como se utiliza aquí, se refiere a un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del HIV para replicarse en una célula huésped, ya sea in vitro, ex vivo o in vivo.

[0027] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción referida a "sobre X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0028] "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0029] 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 calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0030] El término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere, por ejemplo, a un patrón XRPD, o a un termograma DSC, se refiere a un termograma o gráfico que no es necesariamente idéntico a los aquí representados, pero que cae dentro de los límites de error experimental o desviaciones cuando es considerado por un experto en la materia.

[0031] En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre" con respecto a una forma cristalina particular de un compuesto significa que la composición que comprende la forma cristalina contiene menos del 99%, menos del 95%, menos del 90%, menos del 85%, menos del 80%, menos del 75%, 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 cristalinas y/o impurezas. En ciertas realizaciones, "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de" se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluidas otras formas cristalinas y/o impurezas. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos o restos de reactivos de reacciones químicas, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, agua y disolventes.

Formas cristalinas de sales y/o Cocrisales de Tenofovir Alafenamida

[0032] Es deseable desarrollar una forma cristalina de una sal y/o co-cristal de tenofovir alafenamida que pueda ser útil en la síntesis de una sal y/o co-cristal de tenofovir alafenamida. Una forma cristalina de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida puede ser un intermedio para la síntesis de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. Una forma cristalina puede tener propiedades tales como biodisponibilidad, estabilidad, pureza y/o fabricabilidad en determinadas condiciones que pueden ser adecuadas para usos médicos o farmacéuticos.

[0033] Las formas cristalinas de sales y/o cocrisales de tenofovir alafenamida, incluidas las formas sustancialmente puras, pueden proporcionar la ventaja de la biodisponibilidad y la estabilidad, adecuadas para su uso como principio activo en una composición farmacéutica. Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo pueden afectar a la velocidad de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad, etc.), la fabricabilidad (por ejemplo, la facilidad de manipulación, la capacidad de preparar de forma coherente dosis de potencia conocida) y la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad térmica, la vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Tales variaciones pueden afectar a la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes formas de administración o administración, como soluciones o formas sólidas de administración oral, incluidos comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas, como las formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar la higroscopicidad deseada o adecuada, los controles del tamaño de las partículas, la velocidad de disolución, la solubilidad, la pureza, la estabilidad física y química, la fabricabilidad, el rendimiento y/o el control del proceso. Así, las formas cristalinas de sales y/o co-cristales de tenofovir alafenamida pueden proporcionar ventajas tales como mejorar: el proceso de fabricación del compuesto, la estabilidad o almacenabilidad de una forma farmacéutica del compuesto, la estabilidad o almacenabilidad de una sustancia farmacéutica del compuesto y/o la biodisponibilidad y/o estabilidad del compuesto como agente activo.

[0034] Se ha descubierto que el uso de ciertos disolventes y/o procesos produce diferentes formas cristalinas de las sales y/o cocrisales de tenofovir alafenamida descritos en el presente documento que pueden presentar una o más características favorables descritas anteriormente. Los procesos para la preparación de las formas cristalinas aquí

descritas y la caracterización de estas formas cristalinas se describen detalladamente a continuación.

[0035] Un experto en la materia entiende que una estructura compuesta puede nombrarse o identificarse utilizando sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede denominarse o identificarse con nombres comunes, sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura Sistemas y símbolos comúnmente reconocidos en el arte de la química, incluidos, entre otros, el Chemical Abstract Service (Servicio de Abstractos Químicos) (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) (IUPAC). En consecuencia, la estructura del compuesto tenofovir alafenamida proporcionada anteriormente también puede denominarse o identificarse como 2-((S)-isopropil 2-((S)-(((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo bajo el número de registro 379270-37-8 de la IUPAC y CAS.

[0036] En algunas realizaciones, se divulgan sales sólidas y/o co-cristales de tenofovir alafenamida. En algunas realizaciones, se divulgan formas cristalinas de sales y/o cocrystalos de tenofovir alafenamida.

Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0037] En algunas realizaciones, se proporciona Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida sólido. En algunas realizaciones, se proporciona una forma cristalina de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida. En algunas realizaciones, se proporciona Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina. En algunas realizaciones, se proporciona Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina.

Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida

[0038] En algunas realizaciones, se proporciona Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, en la que la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede exhibir un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.

[0039] En algunas realizaciones de la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplica al menos una, o ambas (a)-(b): (a) la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; (b) la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.

[0040] En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1
un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2

[0041] En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.

[0042] En ciertas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8° y 22,3° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4°.

[0043] En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 11,2°, 13,1°, 13,8°, 14,8°, 15,8°, 17,4°, 19,0°, 20,1°, 21,0°, 22,3°, 23,8°, 25,7°, y 28,8°.

[0044] En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida Cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9° y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9° y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9°, y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9° y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9° y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y cinco de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9°, y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y seis de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9°, y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 14,8°, 22,3°, 19,0°, 25,7°, 20,1°, 23,8° y 17,4° y siete de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 21,0°, 15,8°, 11,2°, 28,8°, 13,1°, 30,6°, 32,9°, y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,4°, 8,4°, 10,6°, 11,2°, 13,1°, 13,8°, 14,8°, 15,8°, 17,4°, 19,0°, 20,1°, 21,0°, 22,3°, 23,8°, 25,7°, 28,8°, 30,6°, y 32,9°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionado del grupo que consiste en 7,4°, 8,4°, 10,6°, 11,2°, 13,1°, 13,8°, 14,8°, 15,8°, 17,4°, 19,0°, 20,1°, 21,0°, 22,3°, 23,8°, 25,7°, 28,8°, 30,6°, y 32,9°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionado del grupo que consiste en 7,4°, 8,4°, 10,6°, 11,2°, 13,1°, 13,8°, 14,8°, 15,8°, 17,4°, 19,0°, 20,1°, 21,0°, 22,3°, 23,8°, 25,7°, 28,8°, 30,6°, y 32,9°. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende diez grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionado del grupo que consiste en 7,4°, 8,4°, 10,6°, 11,2°, 13,1°, 13,8°, 14,8°, 15,8°, 17,4°, 19,0°, 20,1°, 21,0°, 22,3°, 23,8°, 25,7°, 28,8°, 30,6°, y 32,9°.

Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida

[0045] En algunas realizaciones, se proporciona Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, en la que la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. La Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

[0046] En algunas realizaciones de la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplica al menos uno, o ambos (a)-(b): (a) la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; (b) Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

[0047] En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 3
un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 4

[0048] En algunas realizaciones, Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 3.

[0049] En ciertas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5°, 10,9°, 16,2°, 22,1°, y 23,2°. En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5°, 10,9°, 16,2°, 22,1° y 23,2° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 24,1°, 27,6° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5°, 10,9°, 16,2°, 22,1° y 23,2° y una

de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $24,1^\circ$, $27,6^\circ$ y $29,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,5^\circ$, $10,9^\circ$, $16,2^\circ$, $22,1^\circ$ y $23,2^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $24,1^\circ$, $27,6^\circ$ y $29,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,5^\circ$, $10,9^\circ$, $16,2^\circ$, $22,1^\circ$, $23,2^\circ$ y $24,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,5^\circ$, $10,9^\circ$, $16,2^\circ$, $22,1^\circ$, $23,2^\circ$, $24,1^\circ$, $27,6^\circ$ y $29,0^\circ$.

[0050] En algunas realizaciones, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $5,5^\circ$, $10,9^\circ$, $16,2^\circ$, $22,1^\circ$, $23,2^\circ$, $24,1^\circ$, $27,6^\circ$ y $29,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete cualesquiera reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $5,5^\circ$, $10,9^\circ$, $16,2^\circ$, $22,1^\circ$, $23,2^\circ$, $24,1^\circ$, $27,6^\circ$ y $29,0^\circ$.

Sebacato de Tenofovir Alafenamida

[0051] La invención proporciona Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina.

Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida

[0052] En algunas realizaciones, se proporciona Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina, en la que la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 5. La Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 6.

[0053] En algunas realizaciones de Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplican al menos una, al menos dos, o todas las siguientes (a)-(b): (a) Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5; (b) la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6.

[0054] En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6

[0055] En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5.

[0056] La Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$ y tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$ y $19,8^\circ$ y cuatro de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$ y $22,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$, $19,8^\circ$ y $22,1^\circ$.

[0057] En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$, $19,8^\circ$ y $22,1^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,7^\circ$, $12,6^\circ$, $20,9^\circ$, $23,4^\circ$, $23,8^\circ$, $26,2^\circ$, $28,2^\circ$ y $29,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,3^\circ$, $6,6^\circ$, $9,4^\circ$, $9,6^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $18,7^\circ$, $19,3^\circ$, $19,8^\circ$ y $22,1^\circ$ y uno de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $11,7^\circ$, $12,6^\circ$, $20,9^\circ$, $23,4^\circ$, $23,8^\circ$, $26,2^\circ$, $28,2^\circ$ y $29,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende

reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y cinco de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y seis de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 14,8°.8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8° y 22,1° y siete de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 11,7°, 12,6°, 14,8°, 15,7°, 18,7°, 19,3°, 19,8°, 20,9°, 22,1°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 10,5°, 11,7°, 12,6°, 14,0°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 18,7°, 19,3°, 19,8°, 20,9°, 21,6°, 22,1°, 22,9°, 23,4°, 23,8°, 25,3°, 26,2°, 26,5°, 27,4°, 28,2°, 28,7°, 29,0°, 33,3° y 37,9°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete cualesquiera reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 10,5°, 11,7°, 12,6°, 14,0°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 18,7°, 19,3°, 19,8°, 20,9°, 21,6°, 22,1°, 22,9°, 23,4°, 23,8°, 25,3°, 26,2°, 26,5°, 27,4°, 28,2°, 28,7°, 29,0°, 33,3° y 37,9°. En algunas realizaciones, la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende diez cualesquiera reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, 10,5°, 11,7°, 12,6°, 14,0°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 18,7°, 19,3°, 19,8°, 20,9°, 21,6°, 22,1°, 22,9°, 23,4°, 23,8°, 25,3°, 26,2°, 26,5°, 27,4°, 28,2°, 28,7°, 29,0°, 33,3° y 37,9°.

Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0058] En algunas realizaciones, se proporciona Napsilato de Tenofovir Alafenamida sólido. En algunas realizaciones, se proporciona una forma cristalina de Napsilato de Tenofovir Alafenamida. En algunas realizaciones, se proporciona Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina.

Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida

[0059] En algunas realizaciones, se proporciona la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina en la que la estructura cristalina muestra un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 7. La Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

[0060] En algunas realizaciones de la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplican al menos una o todas las siguientes (a)-(b): (a) la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 7; (b) la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

[0061] En algunas realizaciones, la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 7

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 8

[0062] En algunas realizaciones, la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

[0063] En ciertas realizaciones, la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,9°, 7,8°, 13,6°, 15,3° y 19,2°. En algunas realizaciones, la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,9°, 7,8°, 13,6°, 15,3° y 19,2° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 19,4°,

5

15

55

60

00

65

[0067] En algunas realizaciones de la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplican al menos una o todas las siguientes (a)-(b): (a) Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9; (b) Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10.

[0068] En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10

[0069] En algunas realizaciones, Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9.

[0070] En ciertas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9° y 11,8° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5°.

[0071] En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 27,2°, 28,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, la forma I de orotato de tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5° y uno de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 27,2°, 28,7°, y 31,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7° y 21,5° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 27,2°, 28,7°, y 31,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7°, 21,5°, 27,2°, 28,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7°, 21,5°, 27,2°, 28,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7°, 21,5°, 27,2°, 28,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende diez grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 3,0°, 3,5°, 5,9°, 8,9°, 11,8°, 14,8°, 16,0°, 17,7°, 18,7°, 21,5°, 27,2°, 28,7° y 31,5°.

Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida

[0072] En algunas realizaciones, se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. El Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

[0073] En algunas realizaciones de Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, al menos una, o todas las siguientes (a)-(b) se aplican: (a) Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; (b) Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

[0074] En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes

propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 11

5 un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 12

[0075] En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.

10

[0076] En ciertas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 3,8°, 6,9°, 10,3° y 13,8°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3° y 13,8° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3° y 13,8° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3° y 13,8° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3° y 13,8° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0°.

15

20

25

[0077] En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 18,4° y 21,6°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 19,0°, 22,8° y 29,0° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 18,4° y 21,6°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 3,4°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 18,4°, 19,0°, 21,6°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,4°, 3,8°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 18,4°, 19,0°, 21,6°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,4°, 3,8°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 18,4°, 19,0°, 21,6°, 22,8° y 29,0°. En algunas realizaciones, la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende diez grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,4°, 3,8°, 6,9°, 10,3°, 13,8°, 15,4°, 17,3°, 18,4°, 19,0°, 21,6°, 22,8° y 29,0°.

30

35

40

45

Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida

[0078] En algunas realizaciones, se proporciona Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. La Forma III de Oroato de Tenofovir Alafenamida cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 14.

50

[0079] En algunas realizaciones de la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, se aplica al menos una, o todas las siguientes (a)-(b): (a) Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13; (b) Forma III de Oroato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14.

55

[0080] En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene las siguientes propiedades:

60

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14

[0081] En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG.

65

13.

- [0082]** En ciertas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $8,3^\circ$, $16,4^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $8,3^\circ$, $16,4^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $8,3^\circ$, $16,4^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$ y tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $8,3^\circ$, $16,4^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $19,0^\circ$ y cuatro de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $8,3^\circ$, $16,4^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$.
- [0083]** En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $22,8^\circ$ y $27,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $22,8^\circ$, y $27,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$ y $28,9^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $6,9^\circ$, $22,8^\circ$, y $27,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ y $28,9^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD que comprende diez grados cualesquiera de reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $3,8^\circ$, $6,9^\circ$, $8,3^\circ$, $9,4^\circ$, $12,4^\circ$, $15,7^\circ$, $16,4^\circ$, $19,0^\circ$, $22,8^\circ$, $24,5^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ y $28,9^\circ$.

Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

- [0084]** En algunas realizaciones, se proporciona Vanilato de Tenofovir Alafenamida sólido. En algunas realizaciones, se proporciona una forma cristalina de Vanilato de Tenofovir Alafenamida.

Vanilato de Tenofovir Alafenamida

- [0085]** En algunas realizaciones, se proporciona Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que la estructura cristalina exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 15. El Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

- [0086]** En algunas realizaciones de Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino, se aplican al menos una, al menos dos, o todas las siguientes (a)-(b): (a) el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 15; (b) el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

- [0087]** En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene las siguientes propiedades:

un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 15

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

- [0088]** En algunas realizaciones, Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 15.

- [0089]** En ciertas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,6^\circ$, $9,3^\circ$ y $22,8^\circ$. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir

Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3° y 22,8° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,2°, 15,2°, 19,0° y 19,8°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3° y 22,8° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,2°, 15,2°, 19,0° y 19,8°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3° y 22,8° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,2°, 15,2°, 19,0° y 19,8°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3° y 22,8° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,2°, 15,2°, 19,0° y 19,8°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3° y 22,8° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,2°, 15,2°, 19,0° y 19,8°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y cinco de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° y seis de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 14,2°, 15,2°, 19,0°, y 22,8° and siete de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 10,8°, 12,3°, 18,4°, 19,8°, 22,1°, 25,0°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 6,6°, 9,3°, 10,8°, 12,3°, 14,2°, 15,2°, 15,9°, 18,4°, 19,0°, 19,8°, 21,6°, 22,1°, 22,8°, 25,0°, 27,7° y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionado del grupo que consiste en 6,6°, 9,3°, 10,8°, 12,3°, 14,2°, 15,2°, 15,9°, 18,4°, 19,0°, 19,8°, 21,6°, 22,1°, 22,8°, 25,0°, 27,7°, y 32,4°. En algunas realizaciones, el Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende diez grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 6,6°, 9,3°, 10,8°, 12,3°, 14,2°, 15,2°, 15,9°, 18,4°, 19,0°, 19,8°, 21,6°, 22,1°, 22,8°, 25,0°, 27,7° y 32,4°.

Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0091] En algunas realizaciones, se proporciona Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida sólido. En algunas realizaciones, se proporciona una forma cristalina de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida.

Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida

[0092] En algunas realizaciones, se proporciona Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que la estructura cristalina exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. El Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0093] En algunas realizaciones de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, se aplican al menos una, al menos dos, o todas las siguientes (a)-(b): (a) el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; (b) el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0094] En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene las siguientes propiedades:
un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17

un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0095] En algunas realizaciones, Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalina tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17.

[0096] En ciertas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 14,4° y 15,4°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 14,4° y 15,4° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,7°, 11,2°, 18,8°, 21,7° y 25,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 14,4° y 15,4° y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,7°, 11,2°, 18,8°, 21,7° y 25,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 14,4° y 15,4° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,7°, 11,2°, 18,8°, 21,7° y 25,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 14,4° y 15,4° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,7°, 11,2°, 18,8°, 21,7° y 25,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7° y 25,5°.

[0097] En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y uno de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 18,8°, 21,7°, 21,9°, 25,5°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y cuatro de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y cinco de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y seis de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,5°, 8,9°, 11,2°, 14,4°, 15,4°, 18,8°, 21,7°, y 25,5° y siete de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 7,7°, 14,7°, 21,9°, 25,9°, 32,9°, 33,8°, y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende cinco grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 4,5°, 7,7°, 8,9°, 11,2°, 13,4°, 14,4°, 14,7°, 15,4°, 15,7°, 17,0°, 18,3°, 18,8°, 21,7°, 21,9°, 25,5°, 25,9°, 32,9°, 33,8° y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende siete grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 4,5°, 7,7°, 8,9°, 11,2°, 13,4°, 14,4°, 14,7°, 15,4°, 15,7°, 17,0°, 18,3°, 18,8°, 21,7°, 21,9°, 25,5°, 25,9°, 32,9°, 33,8° y 36,5°. En algunas realizaciones, el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino tiene un patrón XRPD que comprende diez cualesquiera reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 4,5°, 7,7°, 8,9°, 11,2°, 13,4°, 14,4°, 14,7°, 15,4°, 15,7°, 17,0°, 18,3°, 18,8°, 21,7°, 21,9°, 25,5°, 25,9°, 32,9°, 33,8° y 36,5°.

Composiciones Farmacéuticas

[0098] A efectos de administración, en determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como sustancia química bruta o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida proporcionada en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La sal y/o el cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés.

Las sales de actividad y/o los cocrystal de tenofovir alafenamida pueden determinarse por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente las concentraciones y dosis terapéuticamente eficaces adecuadas. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 75 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 75 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 28 mg, 30 mg, 33 mg, 35 mg, 38 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 48 mg, o aproximadamente 50 mg.

[0099] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada puede ser una formulación de acción prolongada. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa durante al menos 10 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa durante al menos 15 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa durante al menos 30 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa durante al menos 60 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa durante al menos 90 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención administrada a un sujeto es activa hasta 6 meses.

[0100] La administración del compuesto de la invención en forma pura, o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a Utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparados en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, Soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, como dispersiones sólidas y Soluciones sólidas. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), sublingual, bucal, rectal, vaginal, intranasal y pulmonar. En una realización específica, la composición farmacéutica es una inyección subcutánea. En una realización específica, la composición farmacéutica se presenta en una forma de dosis unitaria en la que la forma de dosis unitaria es una inyección subcutánea. En una realización específica, la composición farmacéutica es un comprimido. Las composiciones farmacéuticas se formulan para que los principios activos que contienen sean biodisponibles al administrar la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de tales formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª 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 afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[0101] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede administrarse mediante inyección intramuscular. En particular, la referencia a "activo" incluye el mantenimiento de una concentración mínima (Cmin) por encima del nivel eficaz para el HIV.

[0102] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo u otro excipiente solubilizante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

[0103] En otras realizaciones, una composición farmacéutica sólida destinada a la administración oral puede prepararse mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una composición sólida de preformulación, que luego puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica, que incluye una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0104] Los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará en función de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, 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 afección concretos; y el sujeto sometido a terapia. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, durante todo el tiempo que el paciente esté infectado, latentemente infectado, o para prevenir la infección (por ejemplo, durante varios años, meses, semanas o días). En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez cada siete días. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez cada catorce días. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez cada veintidós días. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez cada veintiocho días. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez al mes.

[0105] También se proporcionan composiciones que comprenden una sal y/o un cocrystal de tenofovir alafenamida como se describe en el presente documento. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende una de las sales y/o co-cristales de tenofovir alafenamida aquí descritos. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende dos de las sales y/o co-cristales de tenofovir alafenamida aquí descritos. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende tres de las sales y/o cocrystal de tenofovir alafenamida aquí descritos. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende cuatro de las sales y/o co-cristales de tenofovir alafenamida aquí descritos. En otras realizaciones, las composiciones aquí descritas pueden comprender formas cristalinas sustancialmente puras, o pueden estar sustancialmente libres de otras formas cristalinas y/o impurezas.

[0106] En algunas realizaciones, la composición comprende una forma cristalina de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones que comprenden una forma cristalina como se describe en el presente documento, en el que la sal y / o co-cristal de tenofovir alafenamida dentro de la composición es sustancialmente puro (es decir, la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida, la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida, la forma I de sebacato de tenofovir alafenamida, la forma I de napsilato de tenofovir alafenamida, la forma I de orotato de tenofovir alafenamida, la forma II de orotato de tenofovir alafenamida y la forma III de tenofovir alafenamida descritas en el presente documento). En realizaciones particulares de composiciones que comprenden una forma cristalina de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% de la sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida presente en la composición es una de las formas cristalinas divulgadas en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición incluye al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98%, o al menos un 99% de una de las formas cristalinas de la sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida.

[0107] En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones que comprenden una forma cristalina como se describe en el presente documento, en las que la sal y/o el cocrystal de tenofovir alafenamida dentro de la composición es Vanillato de Tenofovir Alafenamida y/o Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida sustancialmente puros como se describe en el presente documento. En realizaciones particulares de composiciones que comprenden una forma cristalina de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos alrededor del 96%, al menos alrededor del 97%, al menos alrededor del 98%, o al menos alrededor del 99% de la sal y/o el cocrystal de tenofovir alafenamida presente en la composición es Vanilato de Tenofovir Alafenamida o Bis-Xinofato de Tenofovir Alafenamida como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición incluye al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 96%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de Vanilato de Tenofovir Alafenamida o Bis-Xinofato de Tenofovir Alafenamida como se describe en el presente documento.

[0108] En otras realizaciones de composiciones que comprenden una forma cristalina divulgada en el presente 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% de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida presente en la composición son otras formas amorfas o cristalinas de la sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida y/o impurezas.

[0109] En otras realizaciones de composiciones que comprenden las formas cristalinas aquí divulgadas, las impurezas constituyen menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de la masa total relativa a la masa de las formas cristalinas presentes. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos de la síntesis de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, forma amorfa, agua y disolventes. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen subproductos del proceso de síntesis de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen contaminantes del proceso de síntesis de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen productos de degradación de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen otras formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen otras formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida y/o formas amorfas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen agua o disolvente. En ciertas realizaciones de composiciones que comprenden una forma cristalina divulgada en el presente documento, las impurezas se seleccionan del grupo que consiste en subproductos de la síntesis de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, formas amorfas, agua, disolventes y combinaciones de los mismos.

Terapias Combinadas

[0110] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por HIV en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, el método comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por HIV en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, el método comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0111] En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0112] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por HIV, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que sean adecuados para tratar una infección por HIV.

[0113] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de la Terapia Combinada contra el HIV

[0114] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales estén ambos presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0115] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos aquí divulgados antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto aquí descrito puede administrarse en cuestión de segundos, minutos u horas tras la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida en cuestión de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes

terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida, tras un periodo de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, tras un periodo de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

[0116] En ciertas realizaciones, un compuesto aquí divulgado se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0117] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el HIV. En determinadas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el HIV, como inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del HIV, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0118] En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosis diaria.

Terapia combinada contra el HIV

[0119] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el HIV. Inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del HIV, inhibidores de la entrada del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (como la de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y la de receptores de células T manipulados, TCR-T), agentes de reversión de la latencia, compuestos dirigidos contra la cápside del HIV, terapias inmunológicas, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y "similares a anticuerpos proteínas terapéuticas, inhibidores de la proteína matricial p17 del HIV, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-proil 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 HIV, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del HIV-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del HIV-1, moduladores de la tirosina cinasa Hck, inhibidores de la cinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores del splicing del HIV-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de splicing, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del HIV, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la nointegrina 1 que capta la ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del HIV, inhibidores de la proteína POL del HIV, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina cinasa, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del HIV, vacunas contra el HIV y combinaciones de los mismos.

[0120] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el HIV, otros fármacos para tratar el HIV, inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada (fusión) del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el HIV y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

Fármacos de Combinación contra el HIV

[0121] Algunos ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfato y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat;

dolutegravir y rilpivirina; clorhidrato de dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir , ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Otros Fármacos Contra el HIV

[0122] Ejemplos de otros fármacos para tratar el HIV incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafoilquinico, H1viral-shl-TAR-rHIV7, terapia génica AAV-CCR5RZ-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA- 1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de la Proteasa del HIV

[0123] Ejemplos de inhibidores de la proteasa del HIV incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa del HIV

[0124] Ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del HIV incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-292, AIC-023, KM-1500 y VM-1500.

[0125] Algunos ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV son adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR- 5753, orotato de tenofovir disoproxil, tidoxil de fozivudina, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

Inhibidores de la Integrasa del HIV

[0126] Entre los ejemplos de inhibidores de la integrasa del HIV se incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tifostina, derivados de la tifostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de la diketo quinolina-4-1, inhibidor de la integrasa LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenedisulfónico, T-169 y cabotegravir.

[0127] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del HIV no catalíticos o alostéricos (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de Entrada del HIV

[0128] Algunos ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del HIV son el cenicriviroc, los inhibidores de CCR5, los inhibidores de gp41, los inhibidores de la fijación de CD4, los inhibidores de gp120 y los inhibidores de CXCR4.

[0129] Ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu).

[0130] Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión HIV-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

[0131] Ejemplos de inhibidores de la fijación de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0132] Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptor) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068.

[0133] Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la Maduración del HIV

[0134] Ejemplos de inhibidores de la maduración del HIV incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de Inversión de Latencia

[0135] Ejemplos de agentes reversiones de latencia incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionicina, PMA, SAHA (ácido suberanolhidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de la ubiquitina como los análogos del largazol y GSK-343.

[0136] Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0137] Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Inhibidores de la Cápside

[0138] Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del HIV como la azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del HIV, AVI-101, AVI-201, AVI-301, AVI-15, y la serie AVI-CAN1-15.

Terapias Inmunológicas

[0139] Ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo Toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programada 1 (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620 e IR-103.

Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-Quinasa (PI3K)

[0140] Ejemplos de inhibidores de PI3K son idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panolisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puqutinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

[0141] Algunos ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 son PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

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

[0142] Ejemplos de anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnABs (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el HIV-1), BMS-936559, TMB-360, y los dirigidos contra el HIV gp120 o gp41, moléculas reclutadoras de anticuerpos dirigidos contra el HIV, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-GB virus C, anticuerpos anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el HIV basados en gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66.

[0143] Ejemplos de aquellos dirigidos contra el HIV de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores Farmacocinéticos

[0144] Algunos ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son el cobicistat y el ritonavir.

Agentes Terapéuticos Adicionales

[0145] Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el HIV

[0146] Ejemplos de vacunas contra el HIV incluyen vacunas peptídicas, vacunas de subunidades proteicas recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 contra el HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, HIV-TriMix-mRNA vaccine, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TVI+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, TV1-Grin/ENV, TBC-ad35, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-M4, NYVAC-HIV-PT1, DNA-HIV-PT4, rAAVI-PT123, GOVX-V1, GOVX-PG9DP, TVI-HIV-1, Ad-4 (B11-env Clade C+B21-mGag), Ad4-Ad4, EN41-UGR7C, PreVaxTat, AE-H, MYM- EN41, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-FPA2, MVA-CMDR, DNA-V101 gag/pol/nef/nev (V201), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, Ad5.MOSI.HIV-Env, HVTN505.Mod.HIV vaccine, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX- 3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFnrcAD26 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 MOS1, vacuna HIV (PIKAadjuvante), vacunas peptídicas híbridas con epítomos I i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna HIV gag con vector HCMV deficiente en Ad26, vacuna peptídica recombinante (infección por HIV), NCI, vacuna p24 contra el HIV, vacuna RNActive contra el HIV, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-gp41, vacuna terapéutica contra el HIV , UBI HIV pp71, Vacc-rgp160 + romidepsina, vacuna polipéptida variante M4, vacuna gp120 gag-pol env A/B/C.

Terapia combinada contra el HIV

[0147] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazid; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0148] Se apreciará por un experto en la materia que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en dichas clases.

[0149] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del HIV y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV y un compuesto inhibidor de la proteasa del HIV. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un

compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV.

[0150] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0151] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0152] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0153] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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, donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0154] Un compuesto como el descrito en el presente documento (por ejemplo, una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida).

[0155] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 el aquí divulgado (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

[0156] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 o 250-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como el aquí divulgado (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

[0157] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia combinada anticonceptiva

[0158] Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretynodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

[0159] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno

a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia Genética y Terapia Celular

[0160] Terapia Génica y Terapia Celular incluyendo la modificación genética para silenciar un gen; abordajes genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del paciente para aumentar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmune del paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; abordajes genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

[0161] Entre los ejemplos de terapia con células dendríticas se incluye el AGS-004.

Editores Genéticos

[0162] El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo formado por: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas de dedos de cinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas.

[0163] Entre los ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al HIV se incluye el EBT-101.

Terapia Celular CAR-T

[0164] Una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión a antígeno del HIV. El antígeno del HIV incluye una proteína de envoltura del HIV o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas.

[0165] Ejemplos de CAR-T para el HIV incluyen VC-CAR-T.

Terapia Celular TCR-T

[0166] Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a péptidos derivados del HIV presentes en la superficie de las células infectadas por el virus.

Combinación HBV

[0167] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, el método comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por HBV en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, el método comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0168] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por HVB, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales que sean adecuados para tratar una infección por HVB.

[0169] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de la terapia combinada contra el HBV

[0170] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto divulgado aquí 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 puede administrarse en dos o más administraciones.

[0171] La coadministración de un compuesto divulgado aquí con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado aquí y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente efectivas de cada agente estén presentes en el cuerpo del paciente.

[0172] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos aquí divulgados antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto aquí descrito puede administrarse en cuestión de segundos, minutos u horas tras la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto descrito 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 realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida, tras un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida, tras un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0173] En ciertas realizaciones, un compuesto aquí divulgado se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0174] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el HBV. En determinadas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para el tratamiento del HBV.

[0175] En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosis diaria.

Terapia Combinada para HIV

[0176] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el HBV. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede seleccionarse del grupo formado por fármacos combinados contra el HBV, otros fármacos para tratar el virus de la hepatitis B (HBV), inhibidores de la 3-dioxigenasa (IDO), oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, modulador de la apolipoproteína A 4, inhibidores de la arginasa, inhibidores del atenuador de linfocitos T de banda, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), antagonista de la quimiocina A1, inhibidores de CCR2, inhibidores de CD137, inhibidores de CD160, agonista y modulador de CD305, compuestos dirigidos contra el HBcAg, compuestos dirigidos contra el antígeno central de la hepatitis B (HBcAg), inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), inhibidores de la ciclofilina, citoquinas, inhibidores de la proteína 1 asociada a linfocitos T citotóxicos (CD4), inhibidor de la ADN polimerasa, modulador de endonucleasas, modificadores epigenéticos, agonista del receptor X farnesoide, modificadores o editores de genes, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, anticuerpos del HBV, inhibidores de la ADN polimerasa del HBV, inhibidores de la replicación del HBV, inhibidores de la ARNasa del HBV, vacunas del HBV, inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de la HBx, modulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, estimulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis, inhibidor de la transcriptasa inversa del HIV-2, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidores de las IAP, agonista de la IL-7, agonista de la IL-2, agonista de la inmunoglobulina, modulador de la inmunoglobulina G, inmunomoduladores, indoleamina-1, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, agonista del interferón, ligando del interferón alfa 2, ligando del interferón alfa 5, modulador del ligando del interferón alfa 2, ligando del interferón alfa, modulador del ligando del interferón alfa, ligandos del receptor del interferón alfa, ligando del interferón beta, ligando del interferón, modulador del receptor del interferón, ligando de la interleucina 1, inhibidores de la ipi4, inhibidores de la lisina desmetilasa, inhibidores de la histona desmetilasa, inhibidores de ipi4, inhibidores de KDM5, inhibidores del receptor similar a la lectina de células asesinas subfamilia G miembro 3, inhibidores del gen de activación linfocitaria 4, activadores del receptor de linfotóxina beta, agentes de terapia génica de microARN (ARNmi), moduladores de KDM1, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de GITR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalpa, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-1, moduladores de Tyro, inhibidores del polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor 2B4 de linfocitos T asesinos, estimulador del gen NOD2, inhibidor de

nucleoproteínas, moduladores de nucleoproteínas, inhibidores de PD-3, inhibidores de PD-L1, PEG-Interferón Lambda, Inhibidor de la peptidilproil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-1 quinasa (PI3K), proteínas recombinantes del receptor A scavenger (SRA), timosina alfa-1 recombinante, estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de la ribonucleasa, inhibidor de la ADN polimerasa ARN, ARN de interferencia corta (ARNsi), ARN de horquilla sintética corta (ARNssh), inhibidor del gen SLC10A1, miméticos SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, agonistas del gen estimulador del interferón (STING), estimuladores de NOD 1, inhibidor de la glicoproteína de superficie de células T CD28, modulador de la glicoproteína de superficie de células T CD8, agonista de timosina, ligando de timosina alfa 3, inhibidores de Tim-3, agonista de TLR-7, agonista de TLR-9, agonista de TLR-9, estimulador del gen TLR9, moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidor de la ribonucleótido reductasa viral, nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), y combinaciones de los mismos.

[0177] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el HBV. En determinadas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para el tratamiento del HBV, como inhibidores de la 3-dioxigenasa (IDO), modulador de la apolipoproteína A1, inhibidores de la arginasa, inhibidores del atenuador de los linfocitos B y T, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), antagonista de la quimiocina CCR2, inhibidores de CD 4, inhibidores de CD 1, inhibidores de CD137, agonista y modulador de CD160, compuestos dirigidos contra el HBcAg, compuestos dirigidos contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B (HBcAg), moduladores alostéricos de la proteína del núcleo, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la proteína 2 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CD305), inhibidor de la ADN polimerasa, modulador de endonucleasas, modificadores epigenéticos, agonista del receptor X farnesoide, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, inhibidores de la ADN polimerasa del HBV, inhibidores de la replicación del HBV, inhibidores del ARNasa del HBV, inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de la HBx, modulador de la proteína de la gran envoltura de la hepatitis B, estimulador de la proteína de la gran envoltura de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis, inhibidor de la transcriptasa inversa del HIV-7, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidores de los PAI, agonista de la IL-2, agonista de la IL-2, inmunomoduladores, inhibidores de la indoleamina-1, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, ligando de la interleucina-3, inhibidores de la CD4, inhibidores de la lisina desmetilasa, inhibidores de la histona desmetilasa, inhibidores de la ipi4, inhibidores de la ipi4, inhibidores del receptor similar a la lectina de células asesinas subfamilia G miembro 4, inhibidores del gen de activación linfocitaria 1, activadores del receptor de linfotóxina beta, moduladores de KDM1, moduladores de KDM5-B7, moduladores de H3-B7, moduladores de CD 3, moduladores de CD 1, moduladores de H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de GTR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de SIRPalpa, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-1, moduladores de Tyro, inhibidores del polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP), inhibidores del receptor NKG2A de células asesinas naturales, estimulador del gen NKG2D, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores de nucleoproteínas, inhibidores de PD-3, inhibidores de PD-OX40, inhibidor de la peptidilproil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-3 quinasa (2B4), estimulador del gen 7 inducible por ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de la ribonucleasa, inhibidor de la ARN ADN polimerasa, inhibidor del gen NOD2, miméticos SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, agonistas del gen estimulador del interferón (STING), estimuladores de L1, inhibidor de la glicoproteína de superficie de células T PI3K, modulador de la glicoproteína de superficie de células T SLC10A1, agonista de timosina, ligando de timosina alfa 9, inhibidores de Tim-3, agonista de TLR-3, agonista de TLR-7, agonista de TLR-9, estimulador del gen NOD1, moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidor de la ribonucleótido reductasa viral, y combinaciones de los mismos.

[0178] En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre fármacos combinados contra el HBV, vacunas contra el HBV, inhibidores de la ADN polimerasa del HBV, inmunomoduladores moduladores del receptor tipo Toll (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del HBV, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, ARN de interferencia corta (ARNsi) y moduladores de endonucleasas ddARNi, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del HBV, inhibidores del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc), agonistas del receptor X farnesoide, anticuerpos del HBV, antagonistas de la quimiocina CCR2, agonistas de la timosina, citoquinas, moduladores de nucleoproteínas, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores de la vía de la indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK), Inhibidores de la KDM, inhibidores de la replicación del HVB, inhibidores de la arginasa y otros fármacos contra el HVB.

Fármacos de Combinación para HBV

[0179] Ejemplos de fármacos combinados para el tratamiento del HBV incluyen TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); ABX-203, lamivudina y PEG-IFN-alfa; ABX-1800 adefovir y PEG-IFN-alfa; e INO-9112 (INO-9112 y 203adefovir).

Otros Fármacos para HBV

[0180] Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del HBV incluyen alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, CCC-0975, elvicitabina, ezetimiba, ciclosporina A, gentiopicrina (gentiopicróside), JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotide, mivotilate, feron, GST-HG-131, levamisole, Ka Shu Ning, alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfe, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picoside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, UB-551, y ZH-2N, y los compuestos divulgados en US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) y US2015031687A (Roche).

15 *Vacunas contra el HBV*

[0181] Las vacunas contra el HBV incluyen vacunas profilácticas y terapéuticas. Algunos ejemplos de vacunas profilácticas contra el HBV son Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, vacuna DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacuna DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica contra la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX ^B, vacuna recombinante contra la hepatitis B (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura Hansenula polymorpha, intramuscular, Hualan Biological Engineering), vacuna recombinante contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksim DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvac, vacuna DTP-Hib-HBV, vacuna DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacuna DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, vacuna rhHBsAG y vacuna DTaP-rHB-Hib.

[0182] Ejemplos de vacunas terapéuticas contra el HBV incluyen el complejo HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenosa), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/vacuna antigénica, Mega-CD40L-vacuna adyuvada, HepB-v, RG7944 (INO-1800), vacuna terapéutica recombinante basada en VLP (infección por HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 y Lm HBV.

35 *Inhibidores de la ADN polimerasa del HBV*

[0183] Algunos ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa del HBV son adefovir (HEPSERA[®]), emtricitabina (EMTRIVA[®]), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD[®]), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarato, tenofovir octadeciloxietil ester, CMX-157, besifovir, entecavir (BARACLUDE[®]), entecavir maleato, telbivudina (TYZEKA[®]), pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV[®]), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartato, tenofovir disoproxil orotato y HS-10234.

45 *Inmunomoduladores*

[0184] Ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-12, INO-9112, polietilenimina polimérica (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-68717653 y IR-103.

Moduladores de los Receptores de tipo Toll (TLR)

[0185] Los moduladores de TLR incluyen moduladores de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13. Algunos ejemplos de moduladores de TLR3 son rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON[®], Apoxsim, RIBOXXIM[®], IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

[0186] Ejemplos de moduladores de TLR7 incluyen GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795 y los compuestos descritos en los documentos US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences).

[0187] Ejemplos de moduladores de TLR8 incluyen motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, y los compuestos divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585

(Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics).

- 5 **[0188]** Algunos ejemplos de moduladores de TLR9 son BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), litemimod y CYT-003-QbG10.

Ligandos del Receptor de Interferón Alfa

10

15

20

25

[0189] Ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS®), interferón pegilado alfa-1b, interferón alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (interferón recombinante supercompuesto), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), interferón beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), Alfaferone, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón alfa 2 (CJ), Laferonum, VIEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), interferón alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), ropeginterferón alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusión intereferón alfa 2a de albúmina sérica humana recombinante), rHSA-IFN alfa 2b, interferón alfa humano recombinante (1b, 2a, 2b), peginterferón alfa-2b (Amega), peginterferón alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Instituto de Productos Biológicos de Changchun), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216, e Interapo (Interapa).

Inhibidores de la Hialuronidasa

[0190] Ejemplos de inhibidores de hialuronidasa incluyen astodrimer.

30

Inhibidores del Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (HBsAg)

35

[0191] Ejemplos de inhibidores de HBsAg incluyen HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 y REP-006, y REP-9AC'.

[0192] Entre los ejemplos de inhibidores de la secreción de HBsAg se incluye el BM601.

Inhibidores de la Proteína 4 Asociada a los Linfocitos T Citotóxicos (ipi4)

40

[0193] Ejemplos de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab y JHL-1155.

Inhibidores de la Ciclofilina

45

[0194] Ejemplos de inhibidores de ciclofilina incluyen CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, y los compuestos divulgados en US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), y US20130344029 (Gilead Sciences).

Inhibidores de Entrada Viral de HBV

50

[0195] Ejemplos de inhibidores de la entrada viral del HBV incluyen Myrcludex B.

Oligonucleótido Antisentido de Marcación del ARNm Viral

55

[0196] Ejemplos de oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral incluyen ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404.

ARN de Interferencia Corto (ARNsi) y ddARNi.

60

[0197] Ejemplos de ARNsi incluyen TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nARN, y ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

[0198] Ejemplos de ARN de interferencia dirigido al ADN (ddARNi) incluyen BB-HB-331.

65

Moduladores de Endonucleasas

[0199] Entre los ejemplos de moduladores de endonucleasas se incluye el PGN-514.

Inhibidores de la Ribonucleótido Reductasa

5 **[0200]** Ejemplos de inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

Inhibidores del Antígeno E del HBV

10 **[0201]** Entre los ejemplos de inhibidores del antígeno E del HBV se incluye la wogonina.

Inhibidores del ADN Circular Covalentemente Cerrado (ADNccc)

[0202] Ejemplos de inhibidores de cccADN incluyen BSBI-25, y CHR-101.

15 *Agonista del receptor X farnesoide*

[0203] Ejemplo de agonista del receptor farnesoide x como EYP-001.

Anticuerpos HBV

20

[0204] Ejemplos de anticuerpos HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, y terapia de anticuerpos monoclonales totalmente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed).

25 **[0205]** Algunos ejemplos de anticuerpos contra el HBV, incluidos anticuerpos monoclonales y policlonales, son Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de la hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por HBV, Shanghai RAAS Blood Products) y Fovepta (BT-088).

30 **[0206]** Anticuerpos monoclonales totalmente humanos como el HBC-34.

Antagonistas de la Quimiocina CCR2

[0207] Ejemplos de antagonistas de la quimiocina CCR2 incluyen el propagermano.

35

Agonistas de la Timosina

[0208] Ejemplos de agonistas de timosina incluyen Timalfasina, timosina alfa 1 recombinante (Gene Science).

40 *Citocinas*

[0209] Ejemplos de citoquinas incluyen IL-7 recombinante, CYT-107, interleuquina-2 (IL-2, Immunex), interleuquina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24, y celmoleuquina.

45 *Moduladores de Nucleoproteínas*

[0210] Los moduladores de nucleoproteínas pueden ser inhibidores de la proteína del núcleo o de la cápside del HBV. Algunos ejemplos de moduladores de nucleoproteínas son AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, JNJ-379 y DVR-23. Inhibidores del ensamblaje de la cápside como el AB-423.

50

[0211] Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen los compuestos divulgados en US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

55

60 *Estimuladores del Gen 1 Inducible por Ácido Retinoico*

[0212] Ejemplos de estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico incluyen SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 y ORI-7170, RGT-100.

65 *Estimuladores NOD2*

[0213] Ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen SB-9200.

Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-Quinasa (PI3K)

5 **[0214]** Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, orotato CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, 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, TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxalisib y CLR-1401.

Inhibidores de la Vía de la Indolamina-2, 3-dioxigenasa (IDO)

15 **[0215]** Ejemplos de inhibidores de IDO incluyen epacadostat (INCB24360), resminostat (4SC-201), indoximod, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218, y los compuestos divulgados en US20100015178/0015178 (Incyte), US2016137652/137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) y WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Inhibidores de PD-1

20 **[0216]** Ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, y mDX-400.

Inhibidores de PD-L1

25 **[0217]** Ejemplos de inhibidores de PD-L1 incluyen atezolizumab, avelumab, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, y BMS-936559.

Timosina Alfa-1 Recombinante

30 **[0218]** Ejemplos de timosina alfa-1 recombinante incluyen NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada.

Inhibidores de Tirosina Quinasa de Bruton (BTK)

35 **[0219]** Ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, y los compuestos divulgados en los documentos US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) y US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inhibidores de KDM

40 **[0220]** Ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos divulgados en el documento WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432, US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice), WO2014164708 (Quantice).

50 **[0221]** Ejemplos de inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos divulgados en US9186337B2 (Oryzon Genomics), y GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Inhibidores de la replicación del HBV

55 **[0222]** Ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie.

Inhibidores de Arginasa

60 **[0223]** Ejemplos de inhibidores de arginasa incluyen CB-1158, C-201, y resminostat.

Terapia Combinada para HIV

65 **[0224]** En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina

(TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®). En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®). En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 *Terapia Combinada con Inhibidores de la ADN Polimerasa del HBV*

[0225] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del HBV. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinada con un inhibidor de la ADN polimerasa del HBV y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de TLR, ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, compuestos dirigidos contra el HBcAg, inhibidores de la ciclofilina, vacunas contra el HBV, inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores del NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el ARNm viral, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, moduladores de endonucleasas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas SRA recombinantes, inhibidores de la quinasa src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNssh, anticuerpos contra el HBV, incluidos anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y "similares a anticuerpos proteínas terapéuticas (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares al TCR), antagonistas de la quimiocina CCR2, agonistas de la timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la arginasa, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD 4, inhibidores de la proteína 1 asociada a linfocitos T citotóxicos (CD160), inhibidores de ipi4, inhibidores del receptor similar a la lectina de células asesinas subfamilia G miembro 3, inhibidores de TIM-1, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, inhibidores de CD137, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-CD305, PEG-Interferón Lambda, timosina alfa-4 recombinante, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de L1, moduladores de SIRPalpha, moduladores de ICOS, moduladores de CD47, moduladores de CD27, moduladores de CD70, modificadores epigenéticos, moduladores de OX40, moduladores de Tim-4, moduladores de NKG2D-B7, moduladores de H4-B7, moduladores de H3, moduladores de GITR, moduladores de CD 160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD 161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores de genes como CRISPR (incluido CRISPR NKG2A), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), inhibidores de IAPs, miméticos de SMAC, inhibidores de CD160, inhibidores de IDO e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

[0226] En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del HBV, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV incluyendo anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y "similares a anticuerpos" proteínas terapéuticas (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos del HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

[0227] En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del HBV y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV, incluidos los anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DART). (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.

[0228] En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del HBV y al menos un segundo agente

terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: Inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos del HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (inhibidores de las proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

5

Terapia Combinada de Fármacos para HBV

[0229] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-HBV®), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores TLR, ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de la hialuronidasa, IL-7 recombinante, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, compuestos dirigidos contra el HBcAg, inhibidores de la ciclofilina, vacunas contra el HBV, inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores del NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el ARNm viral, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, moduladores de endonucleasas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas SRA recombinantes, inhibidores de la quinasa src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNssh, anticuerpos contra el HBV, incluidos los anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y "similares a anticuerpos proteínas terapéuticas (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab y anticuerpos similares a TCR), antagonistas de quimioquinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de IDO, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de arginasa, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de ipi4, inhibidores de CD305, inhibidores del receptor similar a la lectina de células asesinas subfamilia G miembro 137, inhibidores de TIM-1, inhibidores del atenuador de linfocitos B y T, modificadores epigenéticos, inhibidores de L1, inhibidores de PD-3, inhibidores de PD-CD47, PEG-Interferon Lambda, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD27, moduladores de SIRPa, moduladores de ICOS, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de B7, moduladores de Tim-1, moduladores de H4-B7, moduladores de H3-NKG2A, moduladores de CD160, moduladores de GITR, moduladores de CD161, moduladores de HEVEM, moduladores de CD 4, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores o editores de genes como CRISPR (incluido CRISPR Ax1), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), inhibidores de IAPs, miméticos de SMAC, inhibidores de Cas9 e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

[0230] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON®), MULTIFERON®, interferón alfa 1b (HAPGEN®), interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS®), interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), ribavirina, interferón beta-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferone, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Feron, interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zyudus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Instituto de Productos Biológicos de Changchun), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmoleucina.

[0231] En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®), o lamivudina (EPIVIR-HBV®), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores TLR, inhibidores del HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje del HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV, incluidos los anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "proteínas terapéuticas similares a anticuerpos (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.

65

[0232] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se

combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®), y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

[0233] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®); uno, dos o tres agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo formado por inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV, incluidos anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "proteínas terapéuticas similares a anticuerpos (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos del HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

[0234] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®); uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo formado por inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV, incluidos anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "proteínas terapéuticas similares a anticuerpos (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2; y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

[0235] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en adefovir (HEPSERA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, entecavir (BARACLUDE®), telbivudina (TYZEKA®) o lamivudina (EPIVIR-HBV®); y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, moduladores de TLR7, moduladores de TLR8, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el HBV, anticuerpos contra el HBV, incluidos los anticuerpos contra el HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y "similares a anticuerpos" proteínas terapéuticas (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO, estimuladores de NOD2 inhibidores de la entrada viral del HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, ARNsi, agentes de terapia génica ARNm, ARNssh, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del HBV).

[0236] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos como los divulgados en Publicación de EE.UU. n.º 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2009/0047249 (Gilead Sciences), Patente de EE.UU. n.º 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0045849 (Janssen), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de EE.UU. n.º 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de EE.UU. n.º 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de EE.UU. n.º 2010/0029585 (Ventrix Pharma), Publicación de EE.UU. n.º 2011/0092485 (Ventrix Pharma), US2011/0118235 (Ventrix Pharma), Publicación de EE.UU. n.º 2012/0082658 (Ventrix Pharma), Publicación de EE.UU. n.º 2012/0219615 (Ventrix Pharma),

Publicación de EE.UU. n.º 2014/0066432 (Ventrix Pharma), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0088085 (Ventrix Pharma), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de EE.UU. n.º 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente de EE.UU. n.º 8513184 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de EE.UU. n.º 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación de EE.UU. No. 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324 (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), Publicación de EE.UU. n.º 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE.UU. n.º 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE.UU. N.º 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), y otros medicamentos para el tratamiento del HBV, y combinaciones de los mismos.

[0237] En ciertas realizaciones, un compuesto como el aquí divulgado (por ejemplo, cualquier sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida) puede combinarse con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación de los compuestos aquí divulgados (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de cualquier sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida).

[0238] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. Un compuesto como el aquí descrito (p. ej., una sal y/o un cocrystal de tenofovir alafenamida) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumerara específica e individualmente.

[0239] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-150; 100-200; 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir. Un compuesto como el aquí descrito (p. ej., una sal y/o un cocrystal de tenofovir alafenamida) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosis del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumerara específica e individualmente.

[0240] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

Datos XRPD

[0241] En ciertas realizaciones, las formas cristalinas se caracterizan por los intervalos entre planos de red determinados por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD). El difractograma de XRPD se representa típicamente mediante un diagrama que traza la intensidad de los picos frente a la ubicación de los picos, es decir, el ángulo de difracción 2θ (dos-theta) en grados. Los picos característicos de un XRPD determinado pueden seleccionarse en función de la ubicación de los picos y de su intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de otras.

[0242] Los patrones XRPD se recogieron en un difractómetro PANalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales bajo los siguientes ajustes experimentales: 45 KV, 40 mA, $K\alpha_1=1,5406 \text{ \AA}$, rango de escaneo 2 a 40° , tamaño de paso 0,0084 ó 0,0167°, tiempo de medición: 5 min.

[0243] Los expertos en la materia reconocen que las mediciones de las ubicaciones y/o intensidad de los picos XRPD para una forma cristalina dada del mismo compuesto variarán dentro de un margen de error. Los valores de grado 2θ permiten márgenes de error adecuados. Normalmente, los márgenes de error se representan con " \pm ". Por ejemplo, el grado 2θ de aproximadamente " $8,7\pm 0,3$ " denota un rango de aproximadamente $8,7+0,3$, es decir, aproximadamente 9,0, a aproximadamente $8,7-0,3$, es decir, aproximadamente 8,4. Dependiendo de las técnicas de preparación de muestras, las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos, la variación operativa humana, etc., los expertos en la materia reconocen que el error de márgenes apropiado para un DRX puede ser de $\pm 0,5$; $\pm 0,4$; $\pm 0,3$; $\pm 0,2$; $\pm 0,1$; $\pm 0,05$; o menos. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error XRPD es de $\pm 0,05$. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error XRPD es $\pm 0,1$. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error XRPD es de $\pm 0,2$. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error XRPD es de $\pm 0,5$.

[0244] Detalles adicionales de los métodos y equipos utilizados para el análisis XRPD se describen en la sección Ejemplos.

[0245] Los picos XRPD para Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) están abajo en la Tabla 1A.

Tabla 1A: Picos XRPD para Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [2θ]	Intensidad Relativa [%]
7.4	17
8.4	22
10.6	32
11.2	19
13.1	11
13.8	9
14.8	96
15.8	21
17.4	35
19.0	41
20.1	38
21.0	24
22.3	100
23.8	37
25.7	39
28.8	12
30.6	10
32.9	9

[0246] Los picos XRPD para Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) están abajo en la Tabla 1B.

Tabla 1B: Picos XRPD para Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2 θ]	Intensidad Relativa [%]
5.5	100
10.9	5
16.2	5
22.1	14
23.2	7
24.1	3
27.6	2
29.0	4

[0247] Los picos XRPD para la Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina se muestran a continuación en la Tabla 1C.

Tabla 1C: Picos XRPD para Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma I Sebacato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2 θ]	Intensidad Relativa [%]
5.3	14
6.6	100
9.4	70
9.6	76
10.5	5
11.7	29
12.6	10
14.0	6
14.8	41
15.7	38
16.9	9
18.7	51
19.3	44
19.8	57
20.9	11
21.6	7
22.1	38
22.9	7
23.4	22
23.8	22
25.3	7
26.2	18
26.5	9
27.4	7
28.2	12
28.7	5
29.0	11
33.3	6
37.9	6

[0248] Los picos de XRPD para la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) se muestran a continuación en la Tabla 1D.

Tabla 1D: Picos XRPD para Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma I Napsilato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2 θ]	Intensidad Relativa [%]
3.9	50
7.8	94
9.8	26
10.3	13
11.6	9
13.2	25
13.6	49
15.3	52
15.5	32
16.5	21
17.8	24
18.2	6
19.2	100
19.4	60
19.8	65
20.1	19
20.6	43
23.0	36
23.3	19
23.8	49
24.1	42
24.5	19
26.0	36
27.2	99
28.3	16
29.5	6
32.2	20
34.3	5
35.2	16
36.9	9
38.2	6
39.2	13

[0249] Los picos XRPD para Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) están abajo en la Tabla 1E.

Tabla 1E: Picos XRPD para Forma I de Oroato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma I Orotato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2θ]	Intensidad Relativa [%]
3.0	100
3.5	21
5.9	6
8.9	21
11.8	7
14.8	2
16.0	3
17.7	3
18.7	4
21.5	3
27.2	2
28.7	2
31.5	2

[0250] Los picos XRPD para Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) están abajo en la Tabla 1F.

Tabla 1F: Picos XRPD para Forma II de Oroato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma II Oroato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2θ]	Intensidad Relativa [%]
3.4	100
3.8	31
6.9	13
10.3	28
13.8	42
15.4	16
17.3	10
18.4	7
19.0	8
21.6	4
22.8	9
29.0	7

[0251] Los picos XRPD para Forma III de Oroato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) se muestran a continuación en la Tabla 1G.

Tabla 1G: Picos XRPD para Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina

Forma III Orotato de Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [2θ]	Intensidad Relativa [%]
3.8	100
6.9	9
8.3	12
9.4	14
12.4	20
15.7	28
16.4	14
19.0	27
22.8	7
24.5	11
26.6	11
27.6	5
28.9	14

[0252] Los picos XRPD para el Vanillato de Tenofovir Alafenamida cristalino (Ejemplo de Referencia) están abajo en la Tabla 1H.

Tabla 1H: Picos XRPD para Vanilato de Tenofovir Alafenamida cristalino

Vanilato Tenofovir Alafenamida	
Posición del pico [°2 θ]	Intensidad Relativa [%]
6.6	53
8.1	10
9.3	37
10.8	20
12.3	19
13.0	14
14.2	29
15.2	99
15.9	28
18.4	50
19.0	75
19.8	49
21.6	24
22.1	47
22.8	100
25.0	30
26.2	14
27.1	16
27.7	18
29.1	7
30.2	8
31.6	6
32.4	38
34.7	2
36.6	8
37.2	10
39.1	7

[0253] Los picos XRPD para el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino (Ejemplo de Referencia) se muestran a continuación en la Tabla 1I.

Tabla 1I: Picos XRPD para Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino

Bis-Xinafoato Tenofovir Alafenamida	
Pos. [°2 θ .]	Int. Rel. [%]
4.5	8
6.4	3
7.7	5
8.9	12
11.2	18
12.7	4
13.4	7
14.4	100
14.7	23
15.4	72
15.7	8
17.0	6
18.3	9
18.8	21
21.7	32
21.9	16
23.3	3
24.1	4
25.5	17
25.9	14
27.5	4
29.5	4
32.9	11
33.8	5
36.5	7
38.1	4

Preparación de Formas Cristalinas

[0254] Un método para sintetizar tenofovir alafenamida ha sido descrito previamente en la Publicación PCT n.º WO2002/008241, presentada el 20 de julio de 2001.

[0255] Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida. En otro aspecto, se proporciona otro método para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados.

[0256] La elección de un disolvente particular o combinación de disolventes o método de combinación de disolventes

afecta a la formación favoreciendo una forma cristalina de tenofovir alafenamida sobre otra. Los disolventes adecuados para la formación de cristales pueden incluir, por ejemplo: tetrahidrofurano, acetona, etanol, acetonitrilo, alcohol isopropílico, metiletilcetona, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, metil terc-butil éter, tolueno, agua y cualquier mezcla de los mismos.

[0257] La presencia de impurezas puede afectar la formación favoreciendo una forma cristalina de tenofovir alafenamida sobre otra. En algunas realizaciones, la forma se prepara mediante un proceso que comprende tenofovir alafenamida con impurezas. En otra realización, la forma se prepara mediante un proceso que comprende tenofovir alafenamida sustancialmente puro.

[0258] En otro aspecto, se proporcionan también una o más formas cristalinas de tenofovir alafenamida producidas según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En otro aspecto, se proporciona también una o más formas cristalinas de una sal y/o cocrystal de tenofovir alafenamida producida según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0259] Debe entenderse que los métodos para preparar las formas cristalinas aquí descritas pueden producir diferencias de cantidad y calidad en comparación con los métodos para preparar tenofovir alafenamida producida a escala de laboratorio.

Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0260] En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar hemipanoato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido pamoico. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar hemipanoato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido pamoico y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar hemipanoato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido pamoico y tetrahidrofurano a aproximadamente 50 a 60 °C. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar hemipanoato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido pamoico y tetrahidrofurano a aproximadamente 50 a 60 °C en un vial abierto con evaporación natural.

Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida

[0261] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida Hemipamoato con un disolvente. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, comprende combinar hemipamoato de tenofovir alafenamida con un disolvente seleccionado entre agua, etanol, acetonitrilo, acetona, alcohol isopropílico, metiletilcetona, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, metil-*terc-butil* éter y tolueno, y cualquier mezcla de los mismos.

[0262] Se proporciona Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido combinando Tenofovir Alafenamida Hemipamoato y un disolvente. Se proporciona Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido mediante la combinación de Tenofovir Alafenamida Hemipamoato y un disolvente, en el que el disolvente se selecciona entre agua, etanol, acetonitrilo, acetona, alcohol isopropílico, metiletilcetona, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, metil terc-butil éter y tolueno, y cualquier mezcla de los mismos.

Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida

[0263] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina, en el que el método comprende combinar Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Tenofovir Alafenamida Hemipamoato con diclorometano.

[0264] Se proporciona Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido mediante la combinación de Tenofovir Alafenamida Hemipamoato y un disolvente. Se proporciona Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido combinando Tenofovir Alafenamida Hemipamoato y diclorometano.

Sebacato de Tenofovir Alafenamida

[0265] En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de sebacato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido sebácico. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de sebacato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido sebácico y acetona. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de sebacato de tenofovir alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido sebácico y acetona en un vial abierto con evaporación natural.

Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida

[0266] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina, en el que el método comprende combinar Sebacato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Sebacato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano y heptano, y cualquier mezcla de los mismos.

[0267] Se proporciona Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido mediante la combinación de Sebacato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente. Se proporciona Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido mediante la combinación de Sebacato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano y heptano, y cualquier mezcla de los mismos.

Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0268] En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar Napsilato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 2-naftalenosulfónico. En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar Napsilato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 2-naftalenosulfónico y acetona.

Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida

[0269] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 2-naftalenosulfónico y acetona en un vial abierto con evaporación natural.

[0270] Se proporciona Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido combinando Tenofovir Alafenamida con ácido 2-naftalenosulfónico y acetona en un vial abierto con evaporación natural.

Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0271] En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar Orotato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido orótico. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Orotato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido orótico y acetona.

Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida

[0272] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido orótico y acetona.

[0273] Se proporciona Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina producida combinando Tenofovir Alafenamida con ácido orótico y acetona.

Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida

[0274] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde el método comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente. En algunas realizaciones, el método de producción de una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente seleccionado entre alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, o combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente en el que el disolvente es alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, el método de producción de una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente en el que el disolvente es tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente en el que el disolvente es acetato de etilo. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente en el que el disolvente es tolueno.

[0275] Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente. Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido mediante la combinación de Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente seleccionado entre

alcohol isopropílico, tetrahidrohuano, acetato de etilo, tolueno, o una combinación de los mismos. Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente en el que el disolvente es alcohol isopropílico. Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente en el que el disolvente es tetrahidrofuán. Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente en el que el disolvente es acetato de etilo. Se proporciona Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente en el que el disolvente es tolueno.

10 Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida

[0276] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina, donde el método comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente. En algunas realizaciones, el método para producir una composición que comprende Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina comprende combinar Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida con un disolvente en el que el disolvente es agua.

[0277] Se proporciona Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalina producido combinando Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un solvente. Se proporciona Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido mediante la combinación de Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida y un disolvente en el que el disolvente es agua.

Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0278] En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Vanilato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido vanílico. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Vanilato de Tenofovir Alafenamida en el que el método comprende la combinación de tenofovir alafenamida con ácido vanílico y acetona. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Vanilato de Tenofovir Alafenamida en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido vanílico y acetona a una temperatura de unos 50°C.

Vanilato de Tenofovir Alafenamida

[0279] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Vanillato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido vanílico y un disolvente. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Vanillato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido vanílico y acetona.

[0280] Aquí se proporciona Vanillato de Tenofovir Alafenamida cristalino producido combinando Tenofovir Alafenamida con ácido vanílico y acetona.

Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0281] En algunas realizaciones, se proporciona un método para preparar Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida, en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y un disolvente. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de bis-xinafoato de tenofovir alafenamida en el que el método comprende combinar ácido 1-hidroxi-2-naftoico de tenofovir alafenamida en tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico en tetrahidrofurano y en el que el tetrohidrofurano se evapora y se sustituye por un segundo disolvente. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico en tetrahidrofurano y en el que el tetrohidrofurano se evapora y se sustituye por diclorometano. En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida en el que el método comprende combinar tenofovir alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico en tetrahidrofurano (THF), en el que el tetrohidrofurano se evapora y se sustituye por diclorometano, y en el que el diclorometano se evapora.

Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida

[0282] En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y un disolvente o una mezcla de disolventes. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y THF. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y THF, seguido de evaporación de

THF. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y THF, evaporar el THF, añadir diclorometano y evaporar el diclorometano. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende un primer paso de combinación de Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y THF, un segundo paso de evaporación del THF, un tercer paso de adición de diclorometano, y un cuarto paso de evaporación del diclorometano. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende crear un cristal semilla de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida combinando tenofovir alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico en THF, en el que el cristal semilla de bis-xinafoato de tenofovir alafenamida se utiliza a continuación para sembrar una solución de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, acetona, isopropanol, metil isobutil cetona (MIBK), acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y acetona. En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida cristalino, en el que el método comprende combinar Tenofovir Alafenamida con ácido 1-hidroxi-2-naftoico y acetona, seguido de evaporación de la acetona.

Usos en la Fabricación de Medicamentos

[0283] Se proporciona también un uso de las formas cristalinas aquí descritas en la fabricación de un producto farmacéutico. Una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento) pueden utilizarse en el proceso de fabricación para producir el medicamento. Una o varias de las formas cristalinas descritas en el presente documento (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento) pueden utilizarse como intermedios en el proceso de fabricación para producir el medicamento.

[0284] En ciertas realizaciones, se utilizan sales cristalinas y/o co-cristales de tenofovir alafenamida en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En ciertas realizaciones, Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo.

[0285] En ciertas realizaciones, Vanilato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En determinadas realizaciones, Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida se utiliza en la fabricación de un principio activo farmacéutico.

Artículos de Fabricación y Kits

[0286] Las composiciones que comprenden una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento) y formuladas en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables u otros ingredientes pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. En consecuencia, también se contempla un artículo de fabricación, tal como un envase que comprende una forma de dosificación de una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso de los compuestos).

[0287] En algunas realizaciones, el artículo de fabricación es un envase que comprende una forma de dosificación de una o más de las formas cristalinas descritas aquí, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables u otros ingredientes. En algunas realizaciones de los artículos de fabricación aquí descritos, la forma de dosificación es una solución.

[0288] También se contemplan los kits. Por ejemplo, un kit puede comprender una forma de dosificación de una composición farmacéutica y un prospecto que contenga instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento de una afección médica. En otra realización, un kit puede comprender múltiples formas de dosificación individuales, cada una de las cuales comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento, e instrucciones para su administración a un ser humano que lo necesite. Cada una de las formas de dosificación individuales puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente eficaz. Las formas de dosificación individuales pueden ser, por ejemplo, una solución, un comprimido, una píldora, una cápsula, un sobre, un medicamento sublingual, un polvo liofilizado, un polvo secado por pulverización o una composición líquida para administración oral, parenteral o tópica. Las instrucciones de uso del kit pueden ser para el tratamiento de una infección por el virus *HIV*. Las instrucciones pueden dirigirse a cualquiera de las infecciones víricas y métodos aquí descritos. Las

instrucciones pueden ser para la profilaxis o el tratamiento de una infección vírica existente.

[0289] En ciertas realizaciones, las formas cristalinas o salinas aquí descritas pueden potencialmente exhibir propiedades mejoradas. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las formas cristalinas o salinas aquí descritas pueden presentar potencialmente una estabilidad mejorada. Dicha estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación de los compuestos aquí descritos, como por ejemplo ofrecer la capacidad de almacenar intermedios del proceso durante largos periodos de tiempo. La mejora de la estabilidad también podría beneficiar potencialmente a una composición o composición farmacéutica de los compuestos aquí descritos. En ciertas realizaciones, el cristalino o la sal descritos en el presente documento también pueden dar lugar potencialmente a un rendimiento mejorado de los compuestos descritos en el presente documento, o dar lugar potencialmente a una mejora de la calidad de los compuestos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las formas cristalinas, salinas y solvatadas descritas en el presente documento también pueden presentar propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o una biodisponibilidad potencialmente mejorada.

Métodos

Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0290] Tenofovir Alafenamida (aproximadamente 1 g) se mezcló con ácido pamoico (aproximadamente 0,4 g) y tetrahydrofuran (aproximadamente 10 mL) a aproximadamente 50 a 60 °C. La solución se introdujo en un vial de vidrio con la tapa abierta y se dejó evaporar. La muestra se volvió a secar en un horno. El sólido se mezcló con acetonitrilo. La Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación. También se descubrió que el acetonitrilo puede sustituirse por etanol, acetona, acetato de isopropilo, metiletilcetona, tetrahydrofurano o tolueno para formar la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida.

[0291] En otro método para producir Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida, se combinaron tenofovir alafenamida (aproximadamente 10 g), ácido pamoico (aproximadamente 4 g) y tetrahydrofurano (aproximadamente 150 mL) a aproximadamente 70 °C. La solución se filtró y se evaporó. Los sólidos se disolvieron en acetona (unos 100 mL) a unos 40 °C y se enfriaron a temperatura ambiente. Se añadieron semillas de Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida. La Forma I de Hemipamoato de Alafenamida de Tenofovir se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0292] Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (aproximadamente 100 mg) se mezcló con diclorometano (aproximadamente 1 mL). La Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida

[0293] Tenofovir alafenamida (aproximadamente 1 g) se mezcló con ácido sebácico (aproximadamente 0,4 g) y acetona (aproximadamente 10 mL). La solución se introdujo en un vial de vidrio con la tapa abierta y se dejó evaporar. La Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0294] Tenofovir Alafenamida (aproximadamente 1 g) se mezcló con ácido 2-naftalenosulfónico (aproximadamente 0,4 g) y acetona (aproximadamente 10 mL). La solución se introdujo en un vial de vidrio con la tapa abierta y se dejó evaporar. La Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0295] Tenofovir Alafenamida (aproximadamente 1 g) se mezcló con ácido orótico (aproximadamente 0,3 g) y acetona (aproximadamente 10 mL). La solución se introdujo en un vial de vidrio con la tapa abierta y se dejó evaporar. La Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0296] Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida se mezcló con acetato de isopropilo a temperatura ambiente durante no menos de 12 horas. La Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida fue aislado y caracterizado como se discute a continuación. También se descubrió que el acetato de isopropilo puede sustituirse por tetrahydrofurano, acetato de etilo o tolueno para formar Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida.

Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

[0297] Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida se mezcló con agua a temperatura ambiente durante no menos de

12 horas. La Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida se aisló y caracterizó como se explica a continuación.

Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

5 [0298] Se disolvió 1 g de base libre de tenofovir alafenamida en 10 mL de acetona a 50 °C, se filtró y se mezcló con 0,35 g (1 equivalente) de ácido vanílico para obtener una solución. La solución se agitó a unos 21 °C durante la noche para formar una pasta. La suspensión se aisló por filtración y se secó a 50 °C al vacío.

Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia)

10 [0299] Se mezclaron 4 g de base libre de tenofovir alafenamida con 1,5 eq de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en 10 mL de THF para formar una solución, que se secó hasta formar espuma en un rotovapor a unos 50 °C. De 200 mg a 500 mg de los sólidos resultantes se agitaron en 1 mL de DCM a unos 21 °C. La muestra se evaporó con la tapa abierta y se convirtió en un jarabe espeso. El jarabe se evaporó a 57 °C y cristalizó durante 16 horas. Este material cristalino se utilizó para sembrar soluciones de tenofovir alafenamida con 1,5 eq de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en disolventes como metanol, etanol, acetona, isopropanol, MIBK, acetato de etilo, acetato de isopropilo y tolueno, y todas cristalizaron de la misma forma.

15 [0300] Alternativamente, se disolvieron 4 g de base libre de tenofovir alafenamida en 40 mL de acetona a 50 °C, se filtraron, se cargaron con 3,16 g de ácido 1-hidroxi-naftoico (2 eq.) para formar una solución. La solución se secó en un rotavapor a 50 °C hasta formar espuma, y se redisolvió en 40 mL de IPAc (acetato de isopropilo). La solución se sembró con cristales de Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida, se sonicó y poco después se formó una papilla espesa. La suspensión se diluyó con 16 mL de IPAc, se filtró y se secó en la estufa de vacío a 50 °C durante tres días.

20 [0301] Las formas cristalinas de la presente invención se caracterizaron mediante diversas técnicas analíticas, incluyendo difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA), utilizando los procedimientos descritos a continuación.

25 [0302] *Difracción de rayos X en polvo (XRPD)*: Los patrones XRPD se recogieron en un difractómetro PANalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales con los siguientes ajustes experimentales: 45 KV, 40 mA, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, rango de escaneo 2 a 40°, tamaño de paso 0,0084 ó 0,0167°, tiempo de medición: 5 min.

30 [0303] El patrón XRPD para la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 1.

35 [0304] El patrón XRPD para la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 3.

[0305] El patrón XRPD para Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida se representa en la FIG. 5.

40 [0306] El patrón XRPD para la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida cristalina (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 7.

45 [0307] El patrón XRPD para Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 9.

[0308] El patrón XRPD para Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 11.

50 [0309] El patrón XRPD para Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 13.

[0310] El patrón XRPD para Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 15.

55 [0311] El patrón XRPD para Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 17.

60 [0312] Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Los termogramas DSC se recogieron en un sistema TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración para la energía y la temperatura se realizó utilizando indio certificado. Típicamente, 1 - 5 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con agujeros de alfiler, se calentó a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min sobre la muestra durante toda la medición. El inicio de la endoterma de fusión se registró como punto de fusión.

65 [0313] El DSC para la Forma I de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 2.

[0314] El DSC para la Forma II de Hemipamoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la

FIG. 4.

[0315] El DSC para Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida se representa en la FIG. 6.

5 [0316] El DSC para la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 8.

[0317] El DSC para la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 10.

10 [0318] El DSC para Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 12.

[0319] El DSC para la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 14.

15 [0320] El DSC para Vanilato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 16.

[0321] El DSC para Bis-Xinafoato de Tenofovir Alafenamida (Ejemplo de Referencia) se representa en la FIG. 18.

Ensayo de solubilidad

20

[0322] En un vial que contiene una cantidad previamente pesada de sólido, se añadió agua desionizada en pequeños incrementos a aproximadamente 22°C. La mezcla sólido/líquido se agitó con un mezclador vortex y se mantuvo a temperatura ambiente. Se siguió añadiendo agua desionizada y se repitió la mezcla hasta que el sólido se disolvió por completo. Las solubilidades de diversas sales se midieron mediante el procedimiento anterior y los valores se reflejan en la Tabla 2 siguiente.

25

Tabla 2

30

Forma Salina	Solubilidad
TAF Hemipomoato	0.15 mg/mL
TAF Sebacato	0.7 mg/mL
TAF Napsilato	7 mg/mL
TAF Orotato	1.7 mg/mL
TAF Vanilato	1.6 mg/mL
TAF Bis-xinafoato	0.2 mg/mL
TAF Hemifumarato (Control)	20 mg/mL

35

40

45

50

[0323] La menor solubilidad de las formas salinas (en comparación con el Hemifumarato) proporciona una mayor duración de la liberación correspondiente a una formulación de acción prolongada.

55

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de Sebacato de Tenofovir Alafenamida, donde la forma cristalina es Forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida, **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos a 5,3°, 6,6°, 9,4°, 9,6°, y 19,8° 2- θ \pm 0,2° 2- θ
5
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tiene picos adicionales a 14,8°, 15,7°, 18,7°, 19,3° y 22,1° 2- θ \pm 0,2° 2- θ .
3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tiene picos adicionales a 11,7°, 12,6°, 20,9°, 23,4°, 23,8°, 26,2°, 28,2° y 29,0° 2- θ \pm 0,2° 2- θ .
10
4. La forma cristalina de cualquier reivindicación precedente, **caracterizada por** un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se establece en la FIG. 5.
15
5. La forma cristalina de cualquier reivindicación precedente, **caracterizada por** un patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se establece en la FIG. 6.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende además de uno a tres agentes terapéuticos adicionales.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que los agentes terapéuticos adicionales son cada uno activo contra el HIV.
25
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la composición farmacéutica se presenta en una forma farmacéutica unitaria.
30
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación unitaria es una inyección subcutánea.
11. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para tratar una infección causada por el HIV.
35

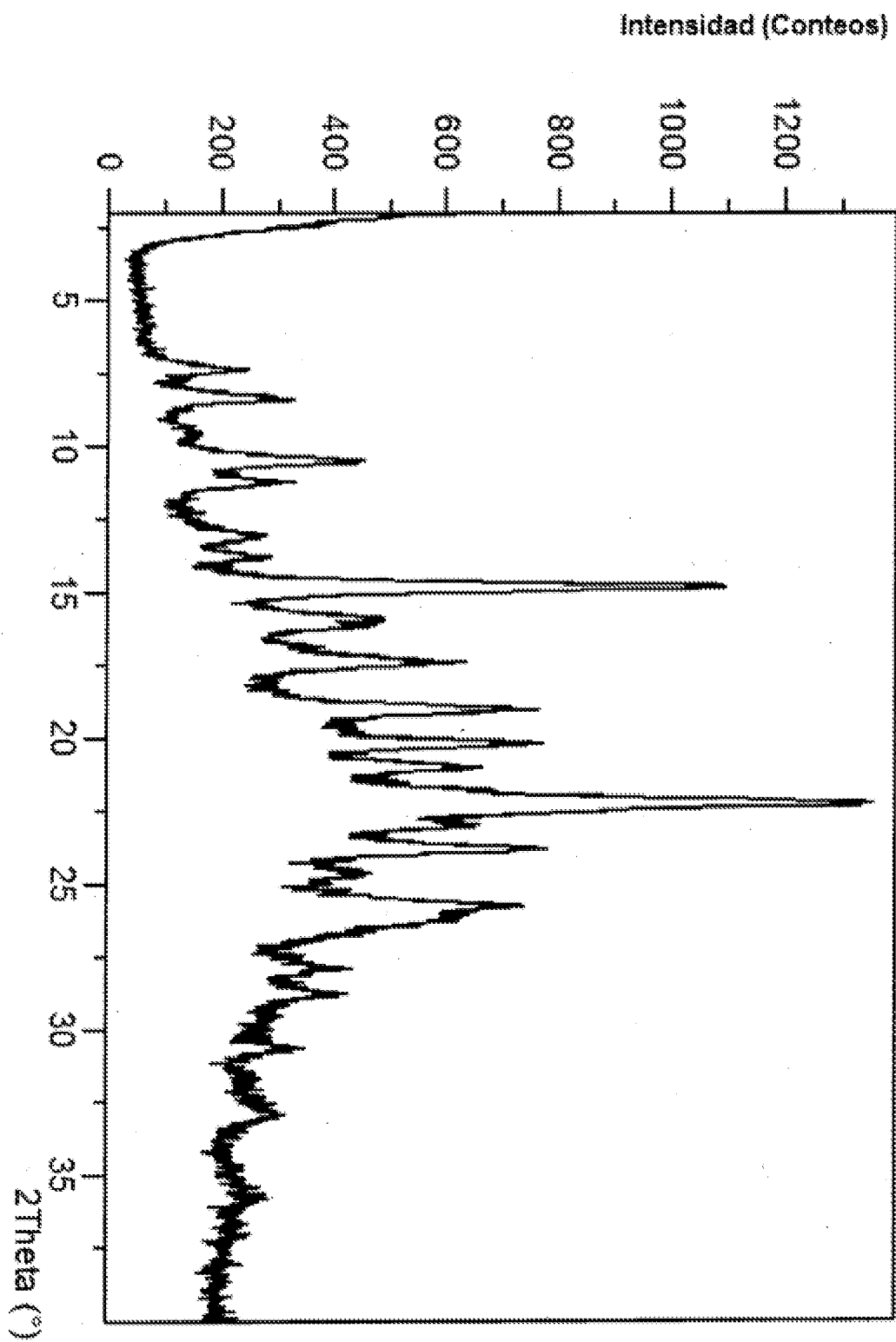


FIG. 1: Patrón de XRPD para la forma I de Hemipirato de Tenofovir Alafenamida

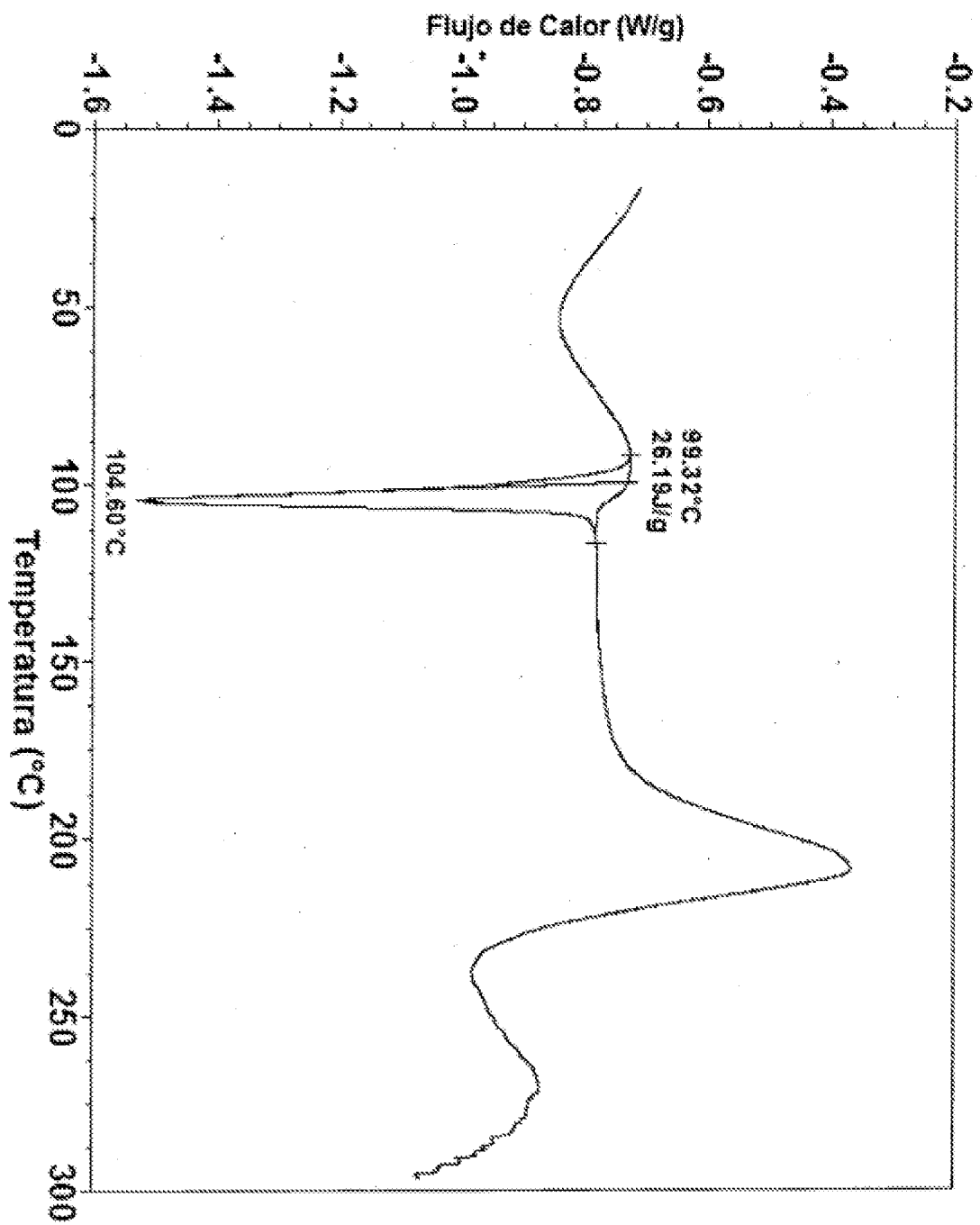


FIG. 2: DSC para la Forma I de Hemipiratoato de Tenofovir Alafenamida

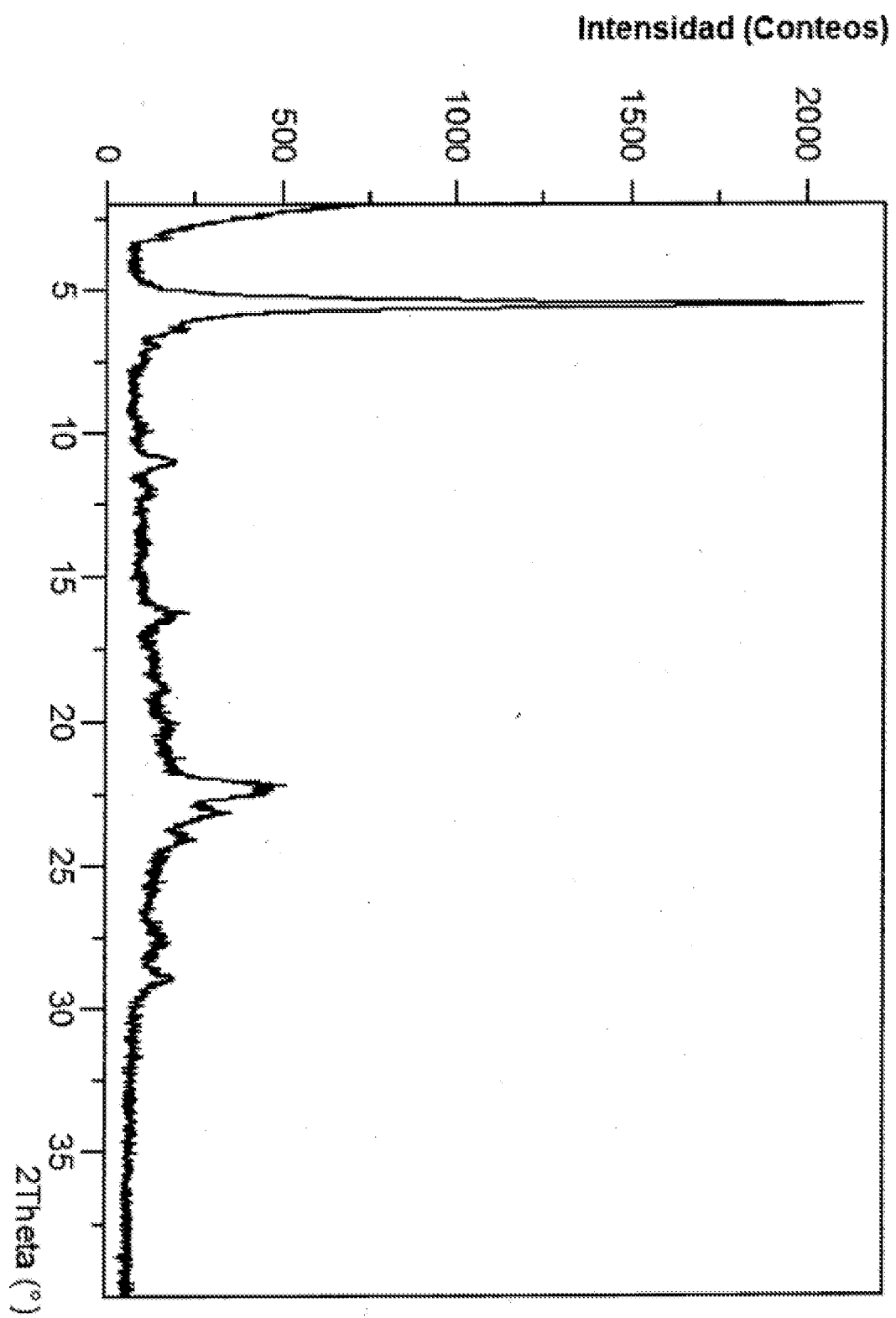


FIG. 3: Patrón de XRPD para la forma II de Hemifarmaco de Tenofovir Alafenamida

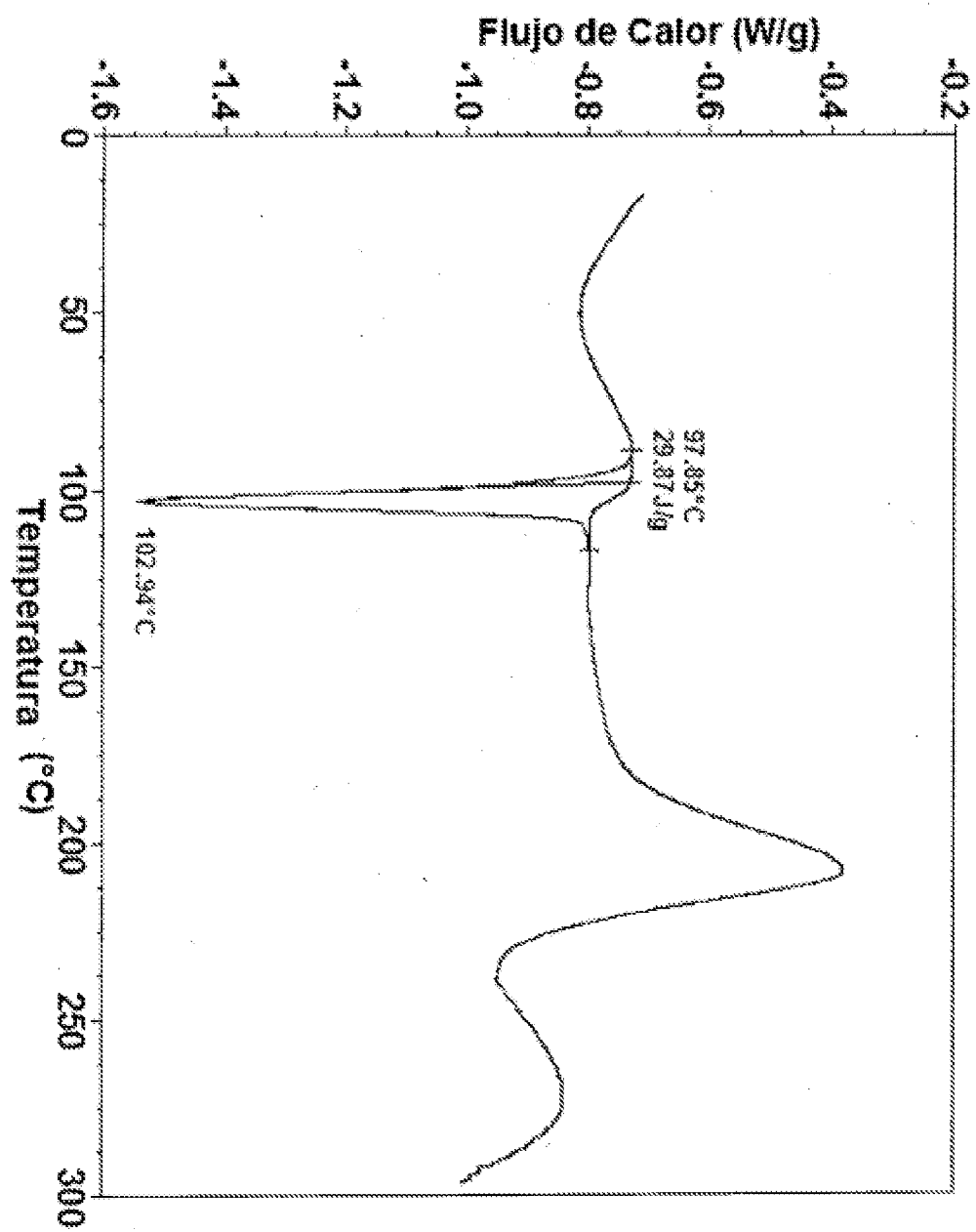


FIG. 4: DSC para la forma II de Hemiparacetato de Tenofosvir Alafenamida

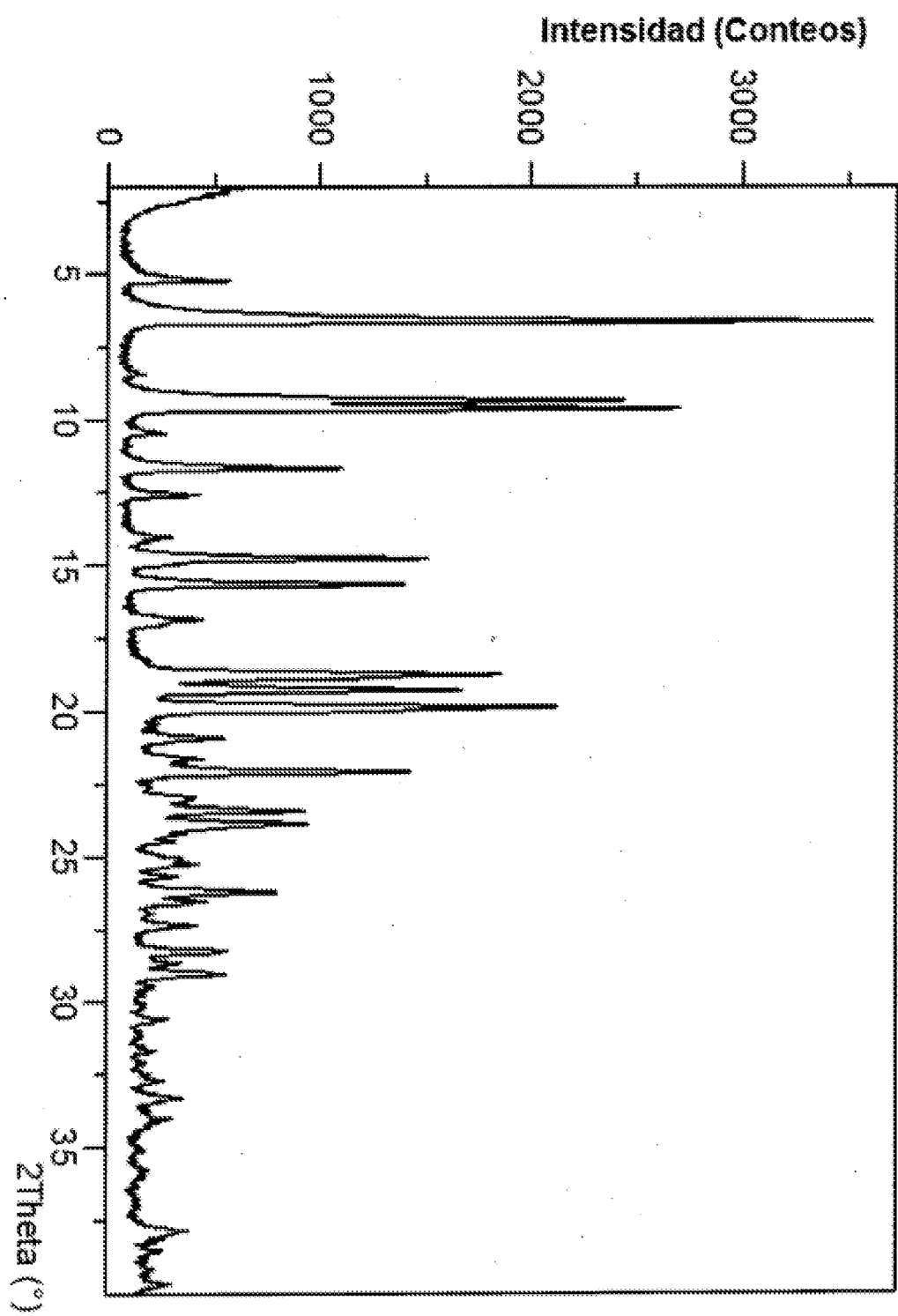


FIG. 5: Patrón de XRPD para la forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida

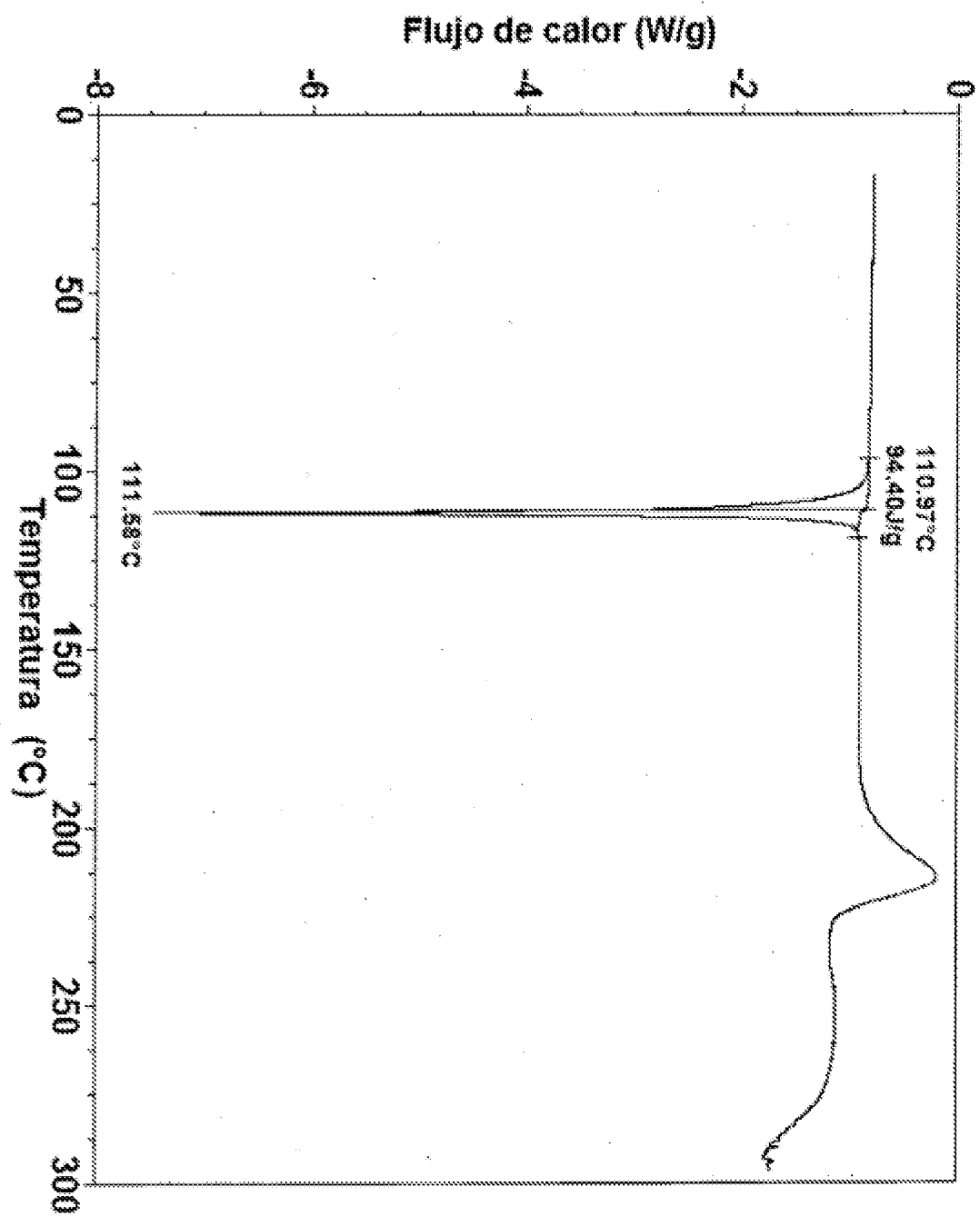


FIG. 6: DSC para la forma I de Sebacato de Tenofovir Alafenamida

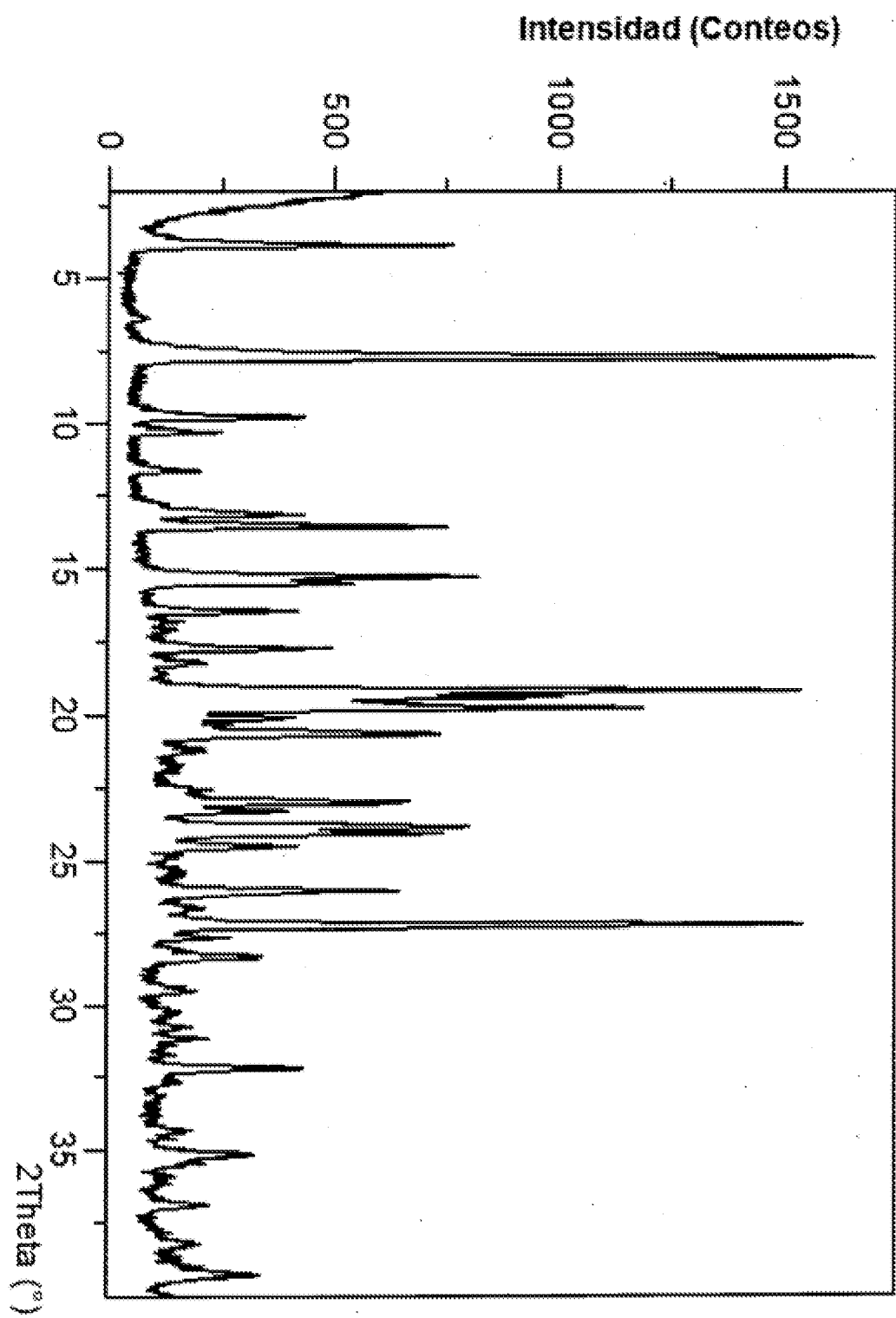


FIG. 7: Patrón de XRPD para la forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida

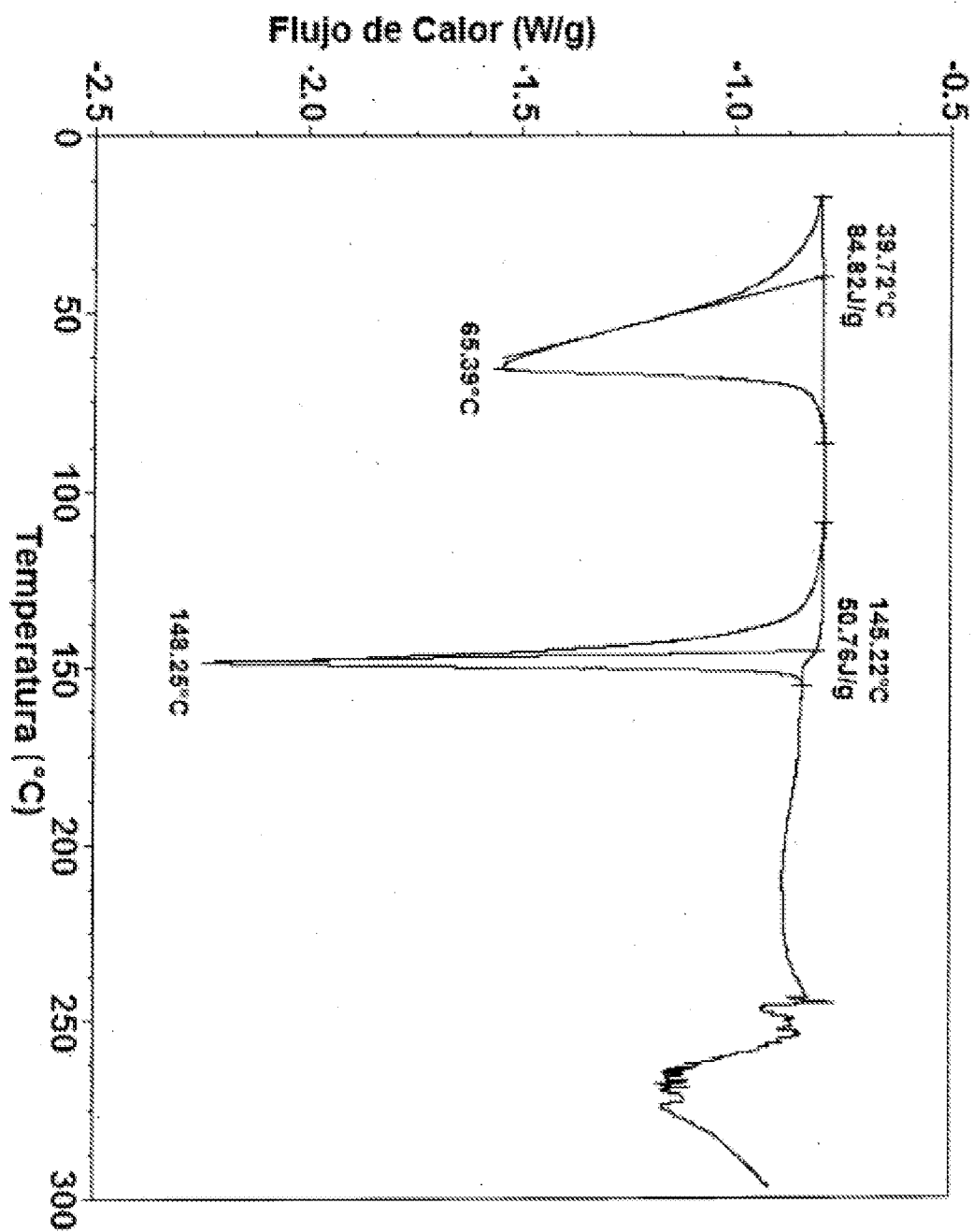


FIG. 8: DSC para la Forma I de Napsilato de Tenofovir Alafenamida

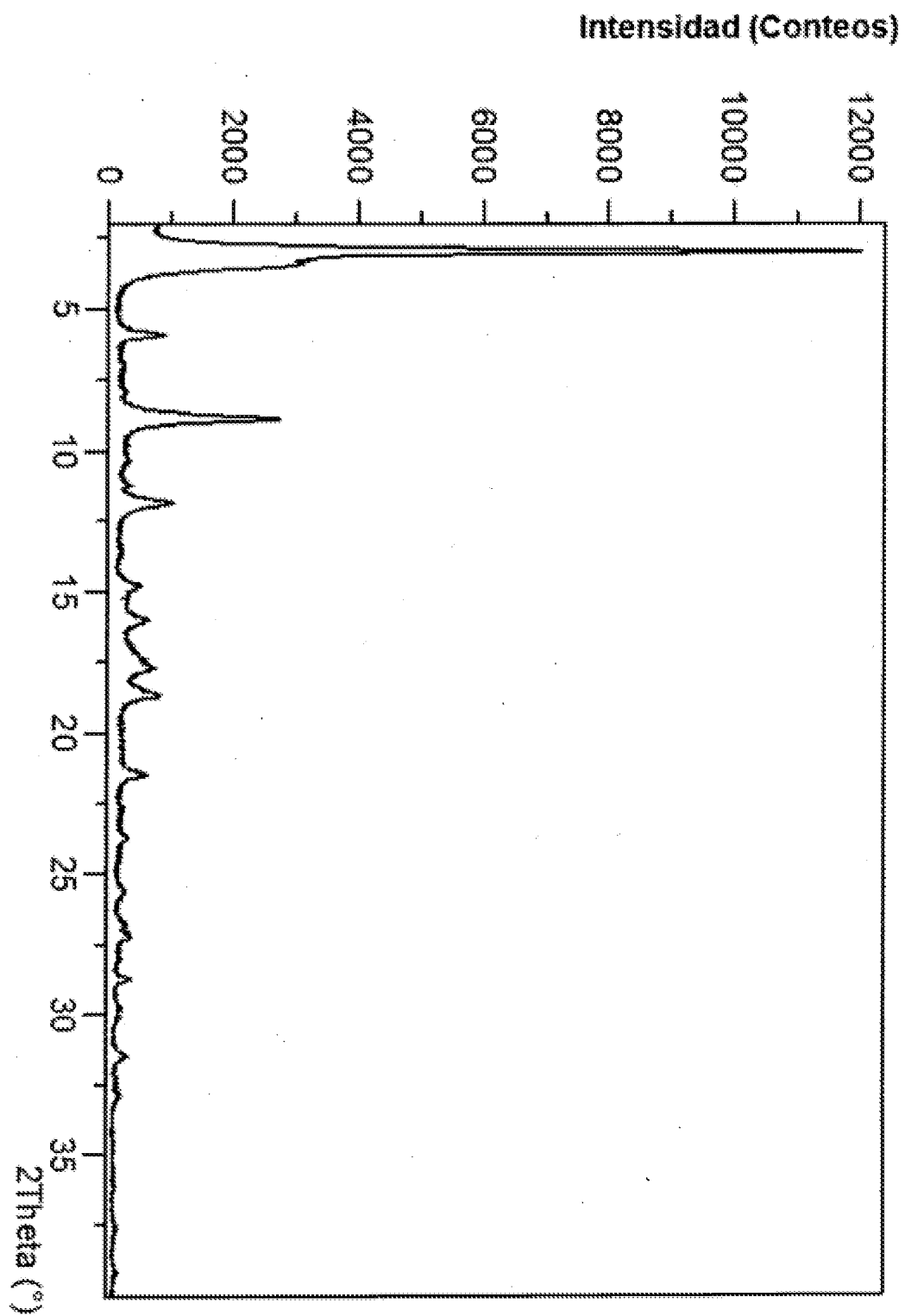


FIG. 9: Patrón de XRPD para la Forma I de Orotato de Tenofovir Alafenamida

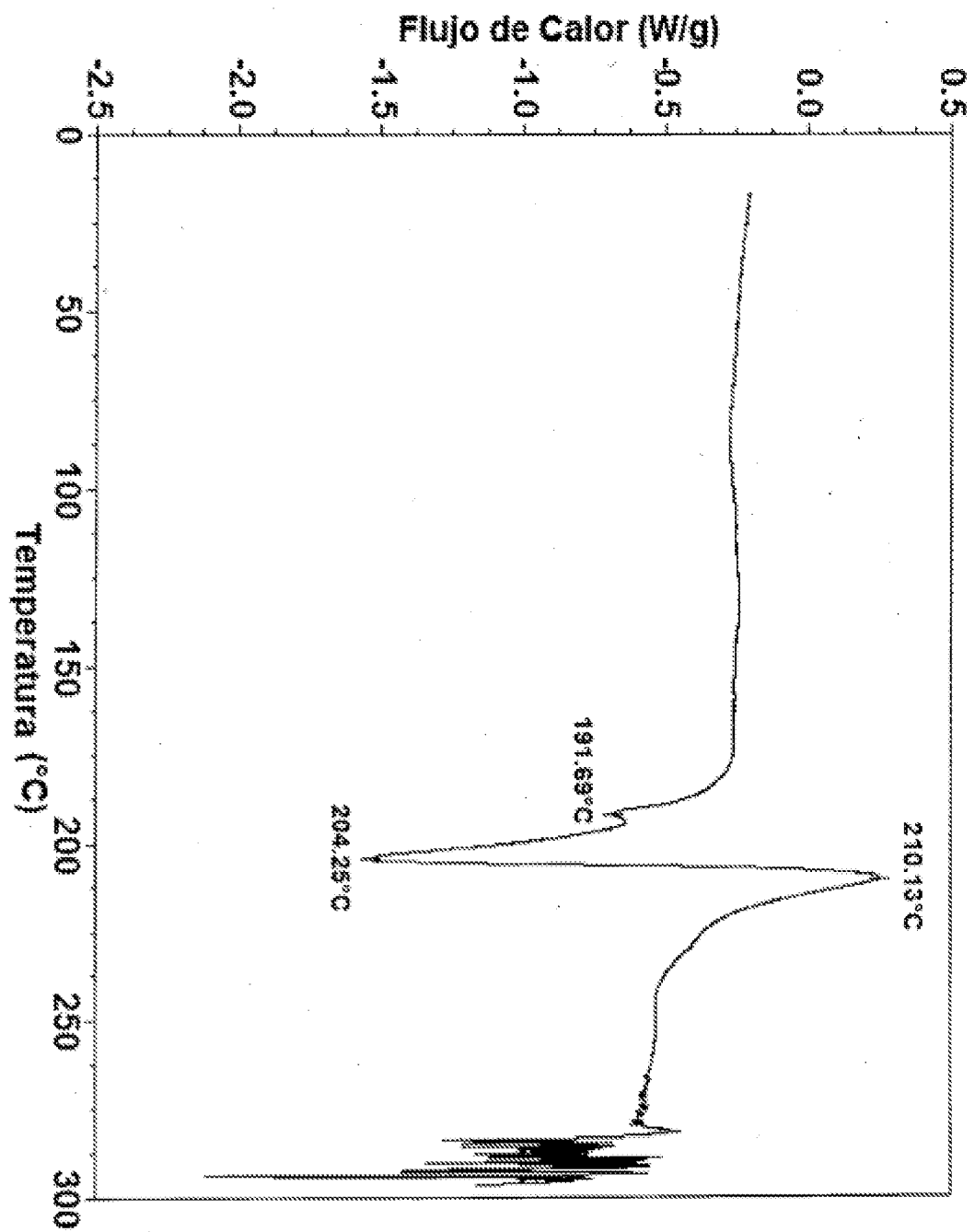


FIG. 10: DSC para la Forma I de Tenofosvir Alafenamida

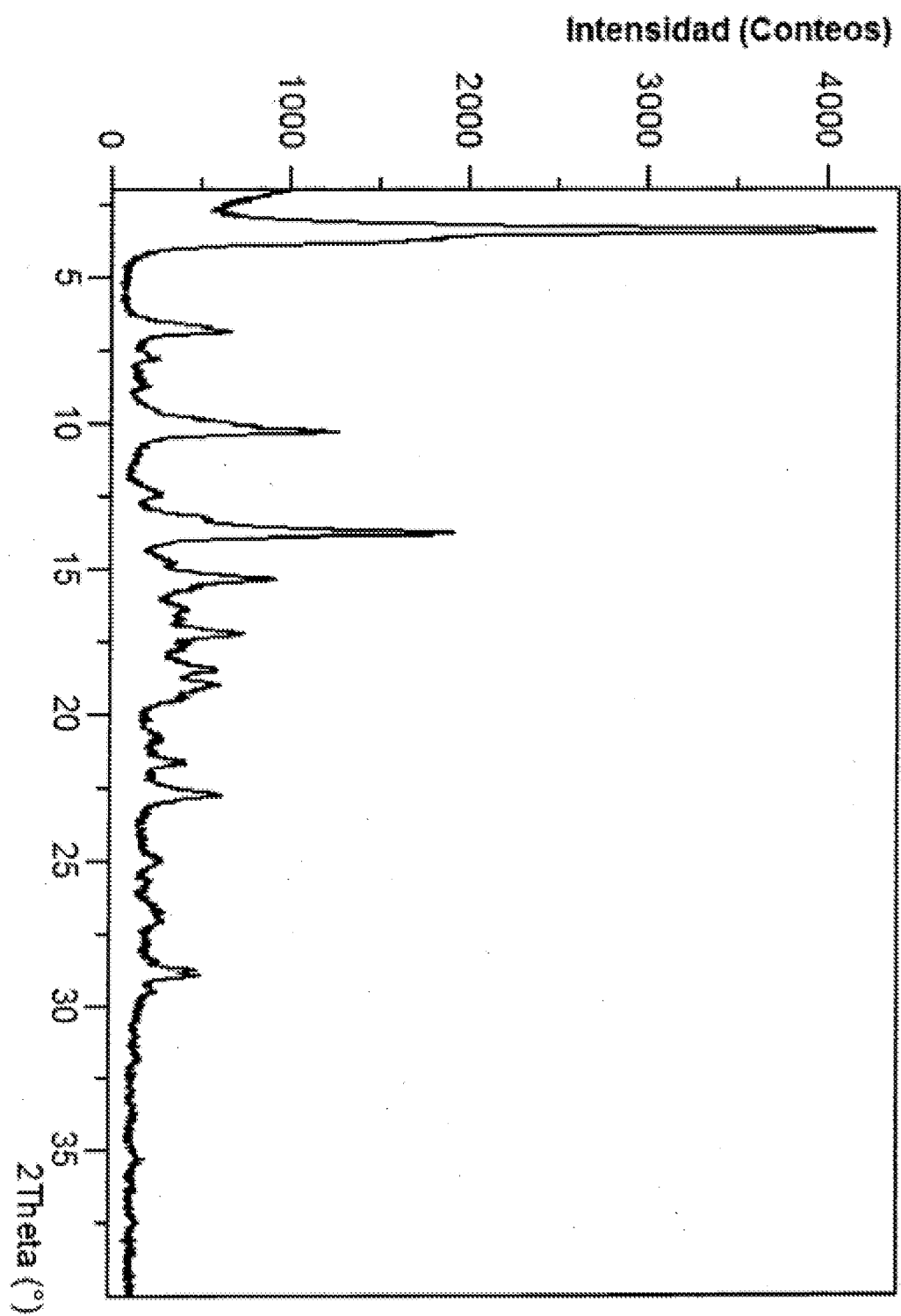


FIG. 11: Patrón de XRPD para la Forma II de Orotato de Tenofovir Alafenamida

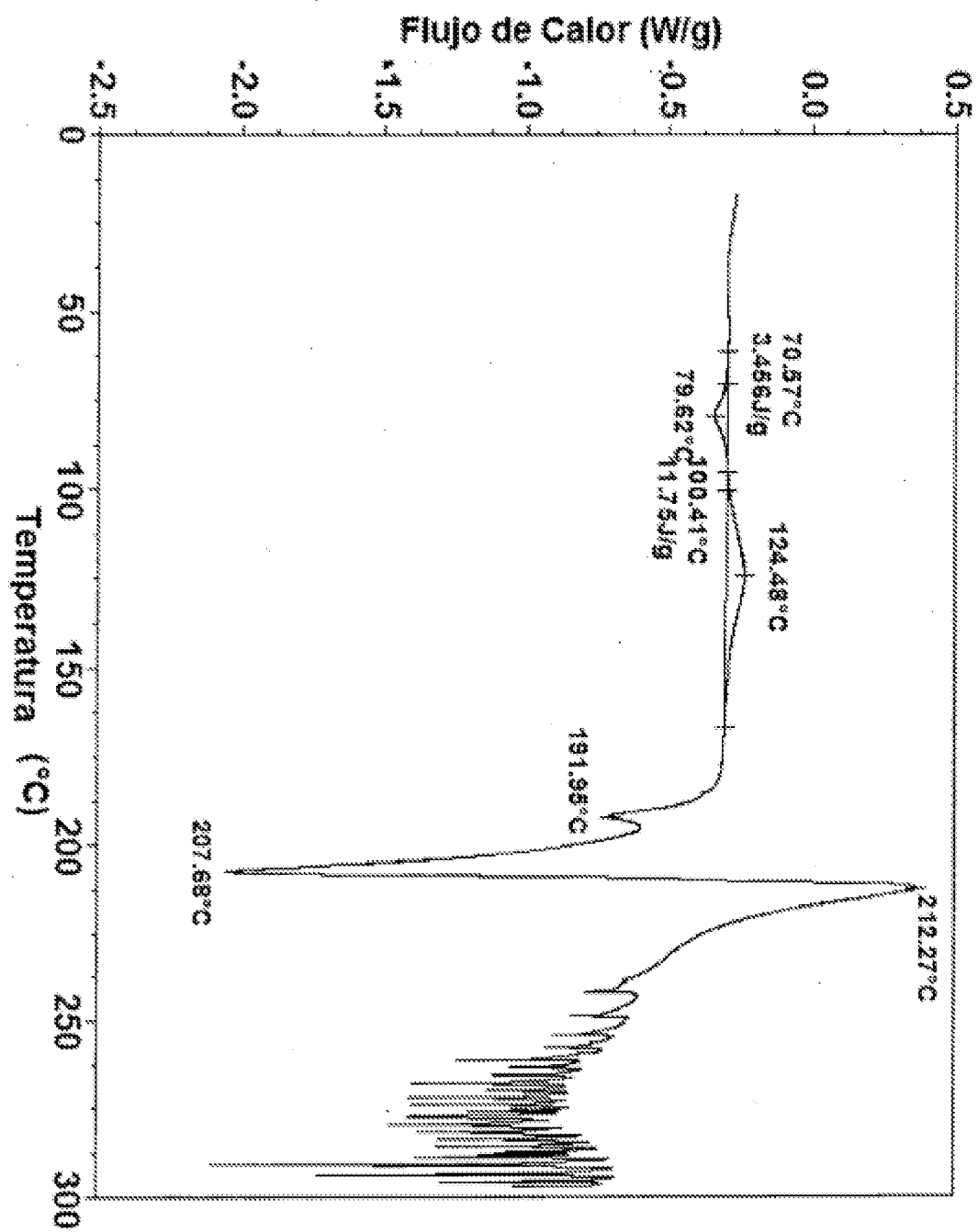


FIG. 12: DSC para la Forma II de Crotameter Alafenamida

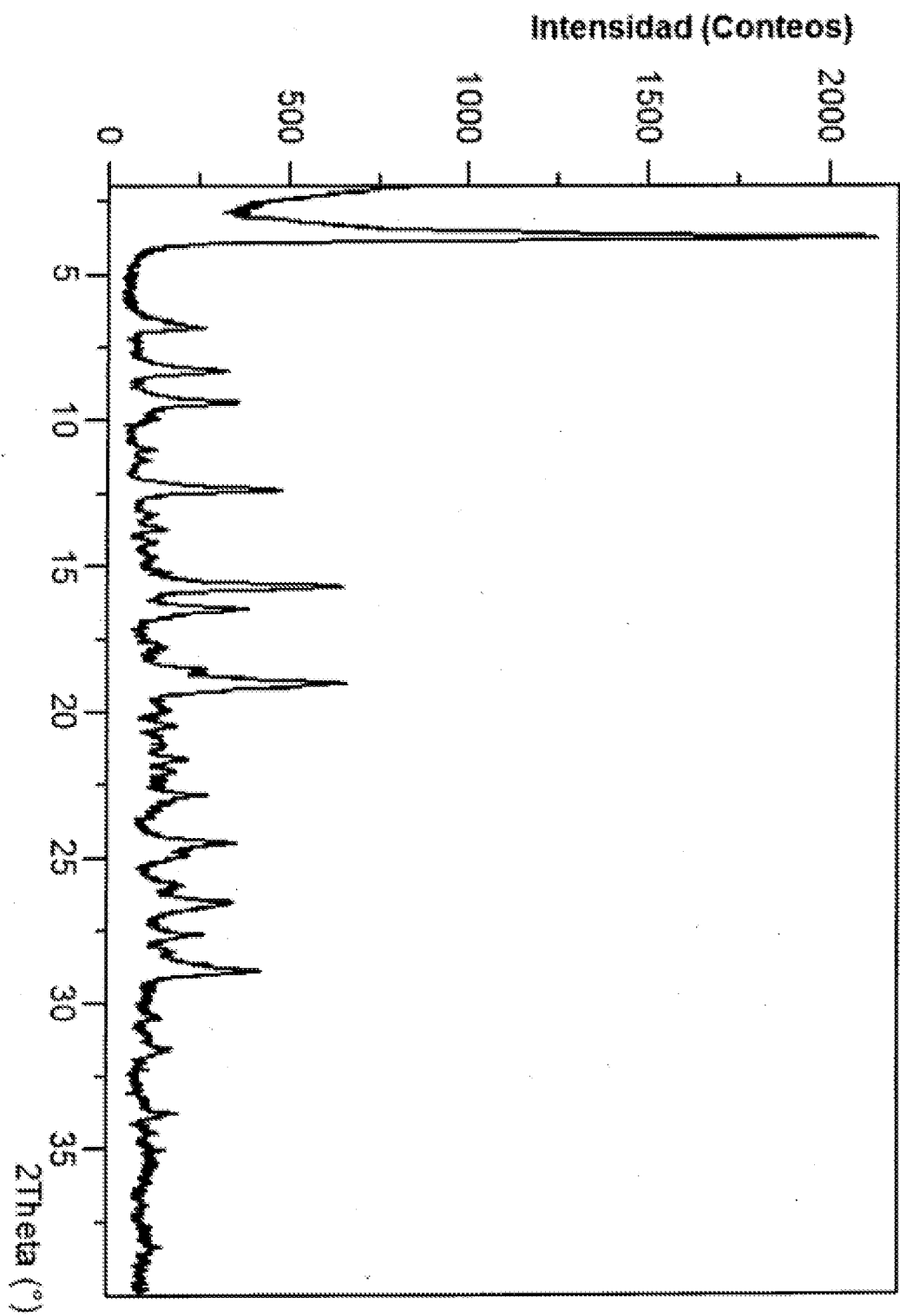


FIG. 13: Patrón de XRPD para la Forma III de Orotato de Tenofovir Alafenamida

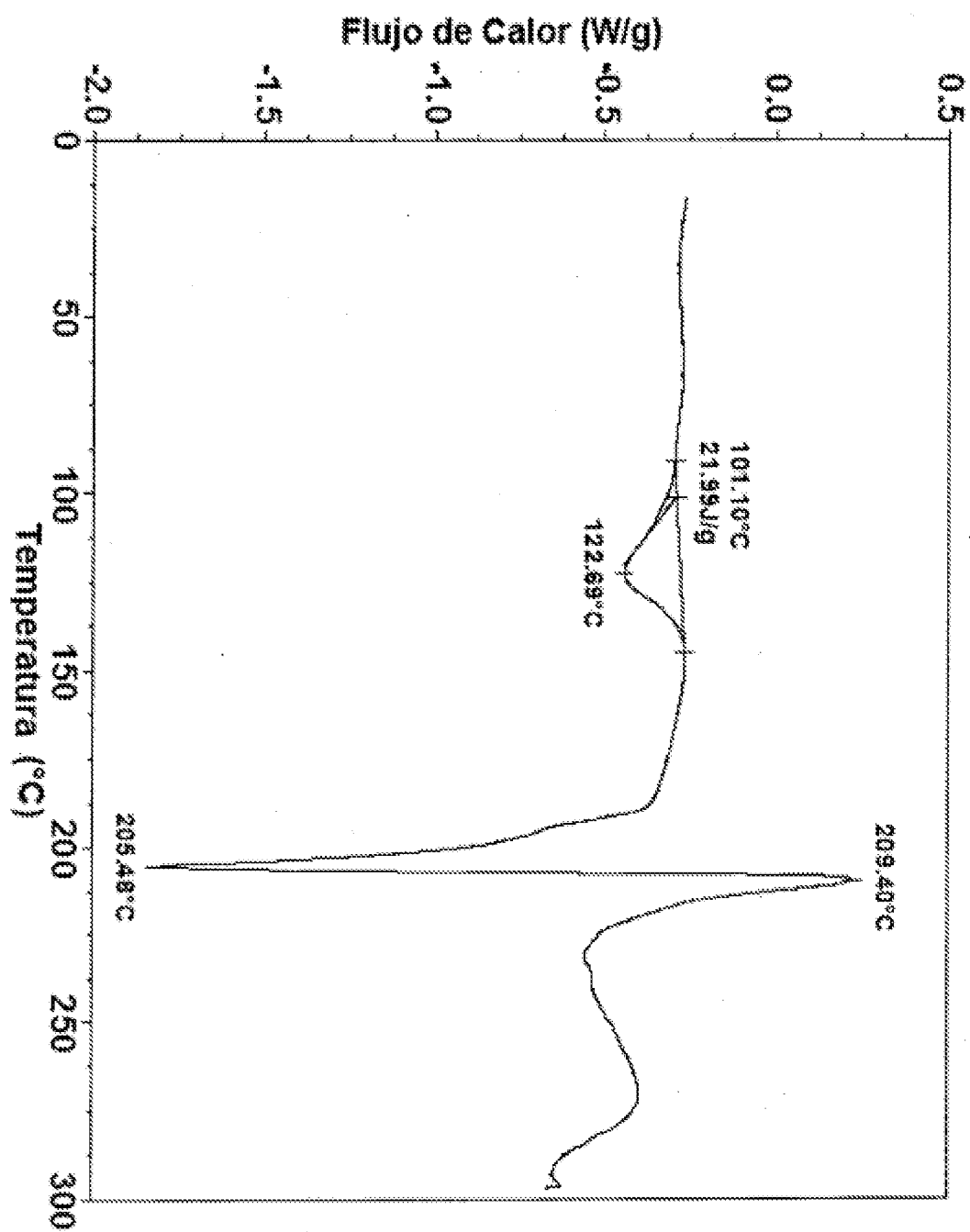


FIG. 14: DSC para la Forma III de Orofato de Tenofovir Alafenamida

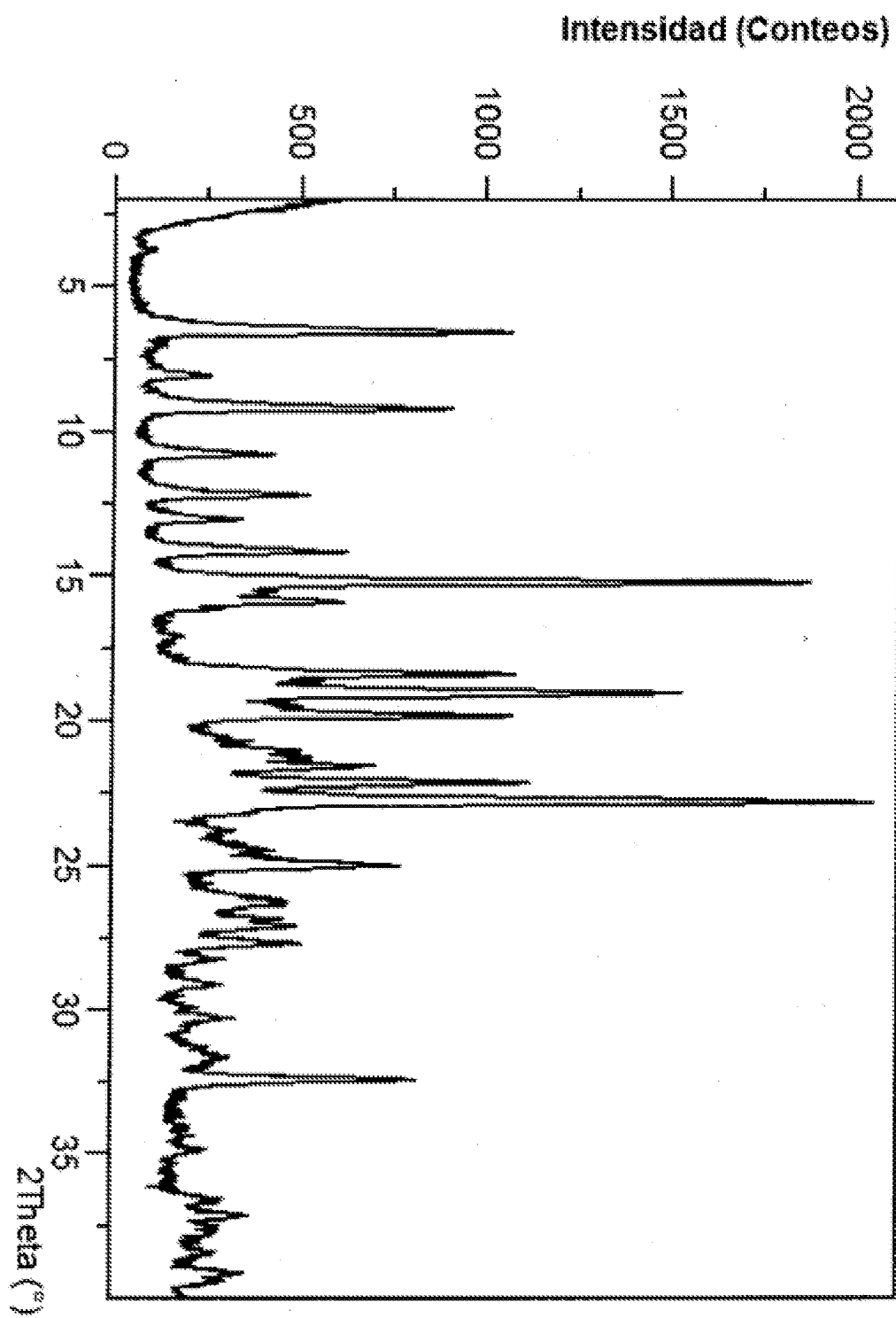


FIG. 15: Patrón de XRPD de Vanilato de Tenofovir Alafenamida

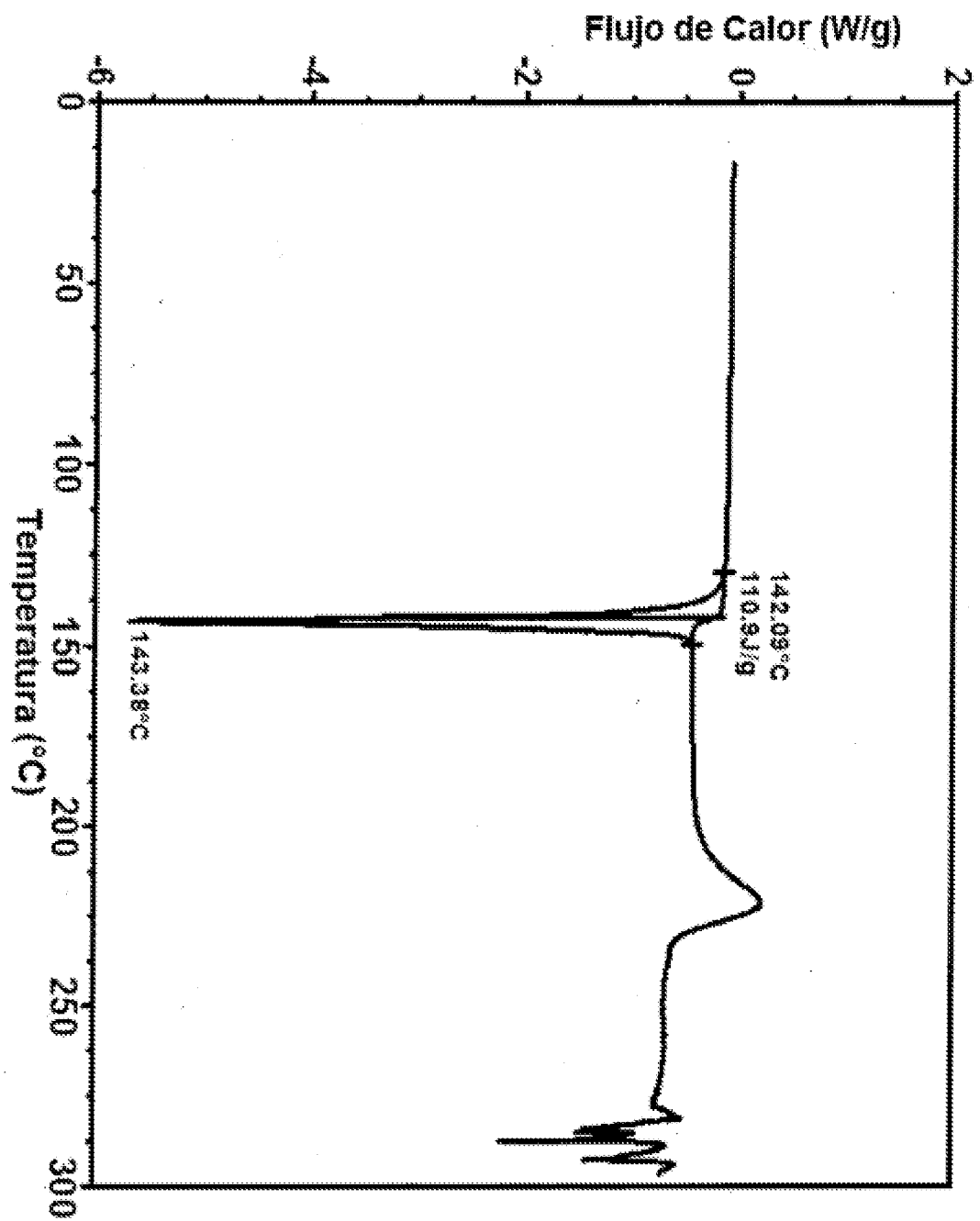


FIG. 16: DSC para el Vainillato de Tenotóvir Alafenamida

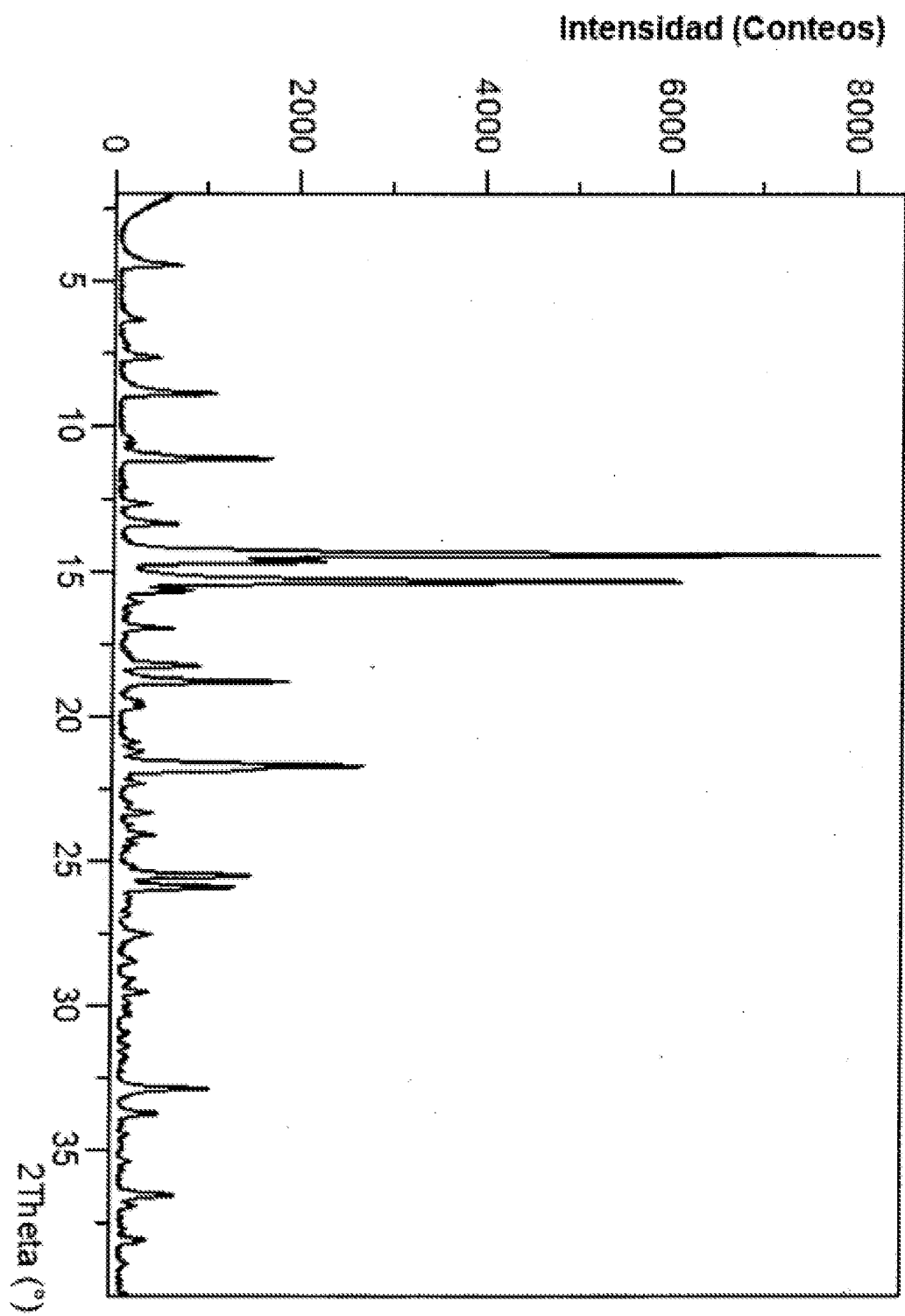


FIG. 17: Patrón de XRPD para el Bis-Xinafoato de Tenofovir Alfaenarida

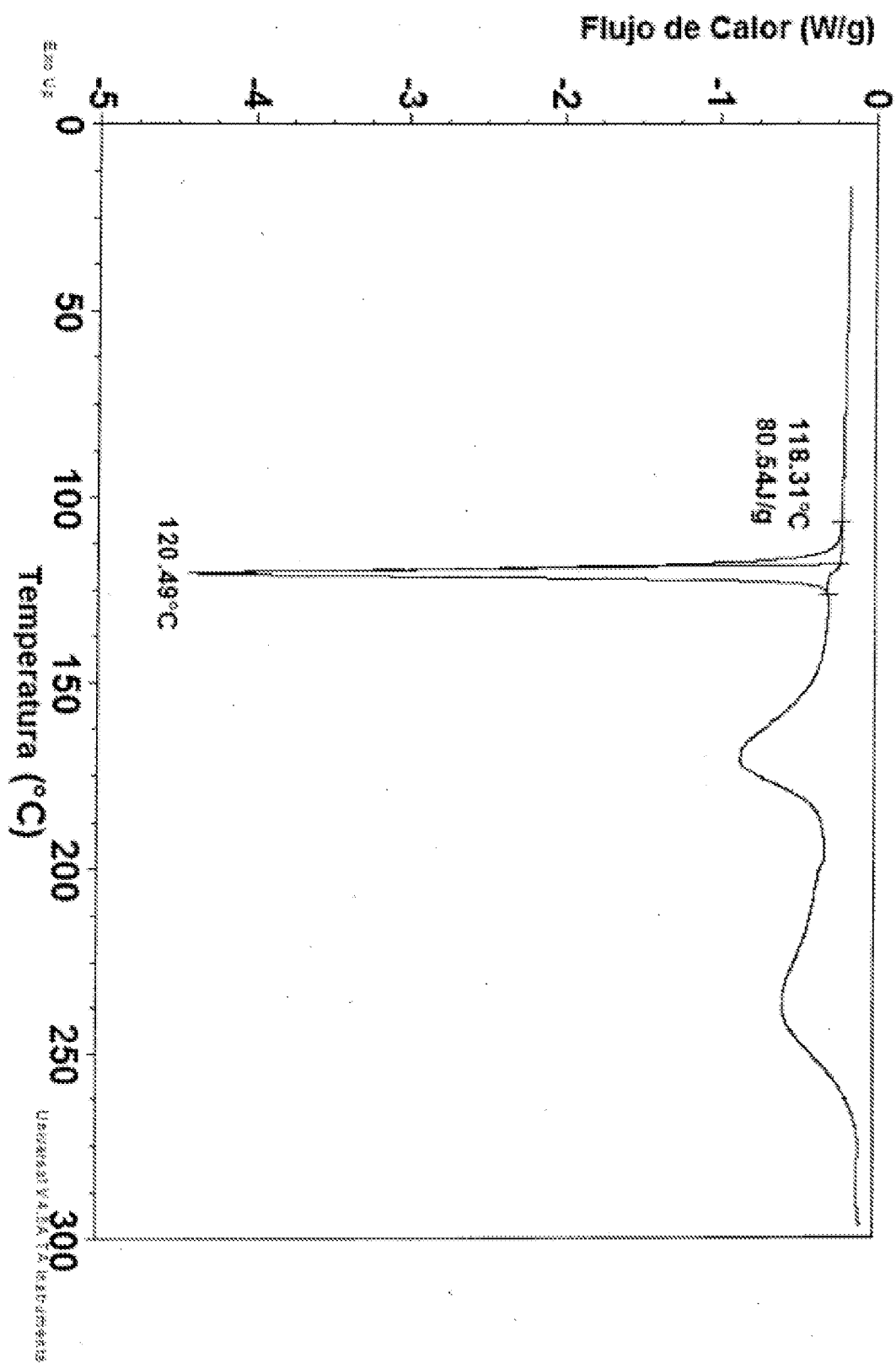


FIG. 18: DSC para el Bis-Xinacato de Tenotovir Alafenamida