

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 892 402**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01) **C07H 19/20** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2018 PCT/US2018/044415**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019 WO19027920**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2018 E 18755368 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021 EP 3661937**

(54) Título: **Formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo para tratar infecciones virales**

(30) Prioridad:

01.08.2017 US 201762539822 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**LAPINA, OLGA VIKTOROVNA;
SHI, BING y
WANG, SILAS**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 892 402 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 ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo para tratar infecciones virales

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº de Serie 62/539.822 presentada el 1 de agosto de 2017.

10

CAMPO

15

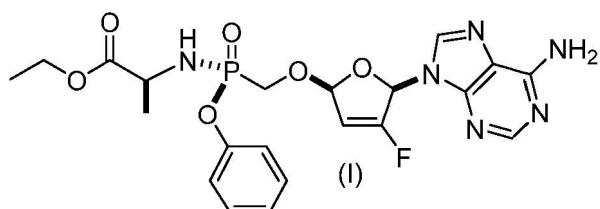
La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo y las formulaciones farmacéuticas de las mismas, y su uso en métodos para tratar una infección por VIH.

ANTECEDENTES

20

Como se analiza en las Patentes de Estados Unidos Nº 7.871.991, 9.381.206, 8.951.986 y 8.658.617, el ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo es un inhibidor de la transcriptasa inversa que bloquea la replicación de los virus del VIH, *in vivo* e *in vitro*, y tiene efectos secundarios indeseables limitados cuando se administra a seres humanos. Este compuesto tiene un perfil de resistencia *in vitro* favorable con actividad contra mutaciones de resistencia al inhibidor de nucleósido RT (NRTI), como M184V, K65R, L74V y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) TAM (mutaciones del análogo de timidina). Tiene la siguiente fórmula (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 7.871.991), a la que se hace referencia como Fórmula I:

30



35

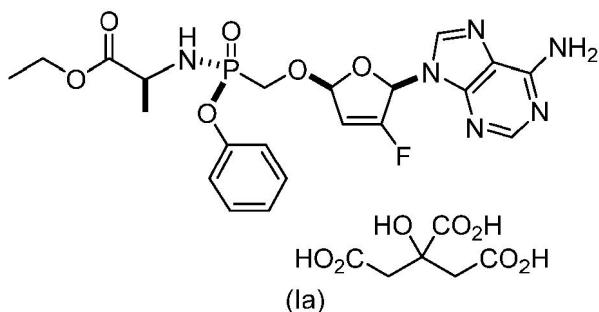
40

El ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo es difícil de aislar, purificar, almacenar durante un período prolongado y formular como composición farmacéutica.

45

El compuesto de fórmula I se identificó con anterioridad como la forma más estable químicamente del ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo. Ver, por ejemplo, la WO 2010/005986, las Patentes de Estados Unidos Nº 8.658.617, 8.951.986 y 9.381.206. Sin embargo, se observó un aumento de degradación total del 2,6% cuando el compuesto de fórmula I se almacenó a 25°C/60% de HR durante 6 meses. Por lo tanto, el compuesto de fórmula I requiere refrigeración para el almacenamiento a largo plazo.

50



55

60

Por consiguiente, hay una necesidad de formas estables del compuesto de Fórmula I con estabilidad química y física adecuadas para la formulación, uso terapéutico, fabricación y almacenamiento del compuesto. Además, las nuevas formas pueden proporcionar una mejor estabilidad de la sustancia farmacéutica activa en una formulación farmacéutica.

SUMARIO

En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a nuevas formas de un compuesto de Fórmula I. Estas nuevas formas son útiles, por ejemplo, para tratar pacientes humanos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (cepas de VIH-1 o VIH-2) que provoca SIDA. Las nuevas formas cristalinas de la presente invención también son útiles, por ejemplo, para preparar un medicamento para tratar el VIH o un trastorno asociado al VIH. Las nuevas formas de la presente invención también son útiles, por ejemplo, para inhibir la replicación de los virus del VIH *in vitro* y, por lo tanto, pueden usarse en ensayos biológicos como compuesto de control para identificar otros inhibidores de la transcriptasa inversa o para investigar el mecanismo de acción de la transcriptasa inversa del VIH y su inhibición.

La presente invención está dirigida a formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo.

En una realización, la presente invención está dirigida a la Forma I de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I Forma I).

En otra realización, la presente invención está dirigida a la Forma II de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I Forma II).

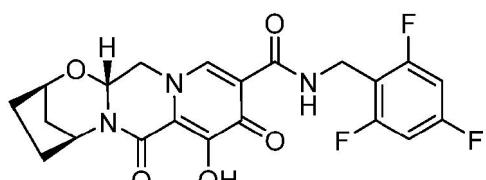
En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a la Fórmula I Forma II o la Fórmula I Forma I proporcionadas en la presente para su uso en métodos para tratar una infección por VIH

En algunas realizaciones, se divulgan en la presente composiciones y formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos) que comprenden nuevas formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I Forma I y/o Fórmula I Forma II) y por lo menos un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, se divulgan en la presente composiciones y formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos) que comprenden:

(i) nuevas formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I Forma I y/o Fórmula I Forma II)

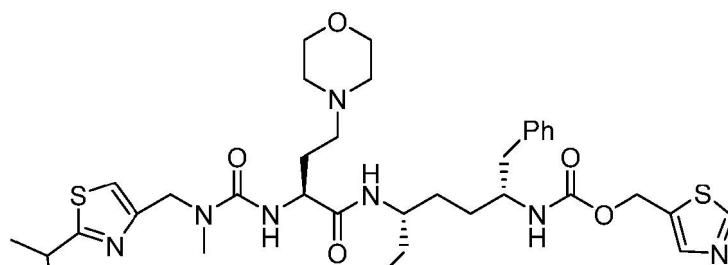
(ii) un compuesto de Fórmula II



(II)

;

(iii) un compuesto de Fórmula III



(III)

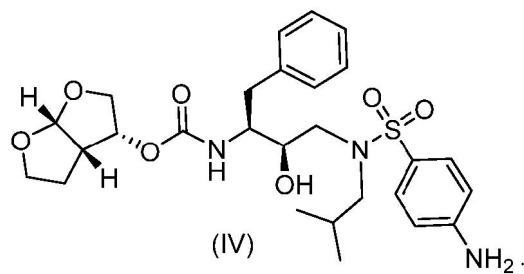
;

65 y

(iv) un compuesto de Fórmula IV

5

10

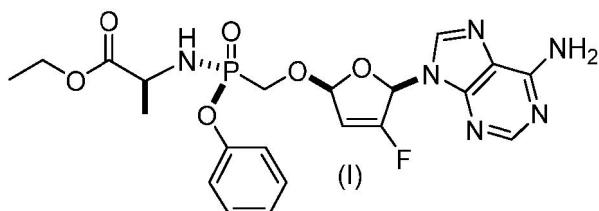


15 o cualquier sal, farmacéuticamente aceptable cocristal o solvato de los anteriores.

Las composiciones y formas de dosificación oral de la presente incluyen un compuesto de Fórmula I, ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil-L-alaninato de etilo, que tiene la siguiente estructura:

20

25

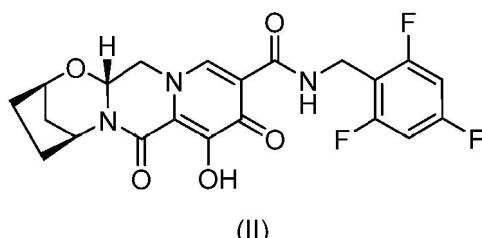


30 en donde el compuesto de Fórmula I es la Fórmula I Forma I o la Fórmula I Forma II.

En algunas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación oral de la presente incluyen un compuesto de Fórmula II, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (bictegravir), que tiene la siguiente estructura:

35

40

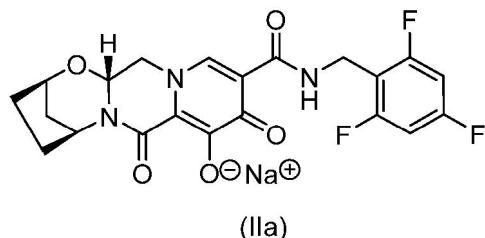


45 o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato de las mismas.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es un compuesto de Fórmula IIa, (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato sodio, que tiene el siguiente estructura:

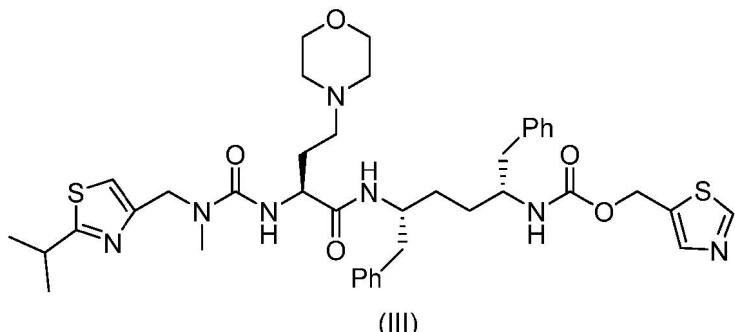
50

55



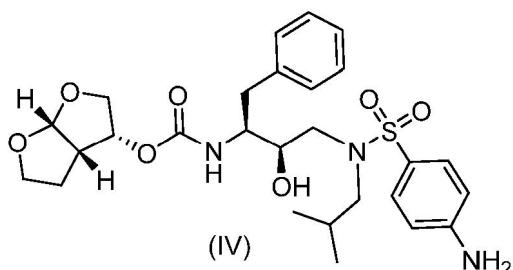
60 En algunas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación oral de la presente incluyen un compuesto de Fórmula III, 1,3-tiazol-5-ilmetil[(2R,5R)-5-[(2S)2-[(metil[[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-il)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato (cobicistat), que tiene la siguiente estructura:

65



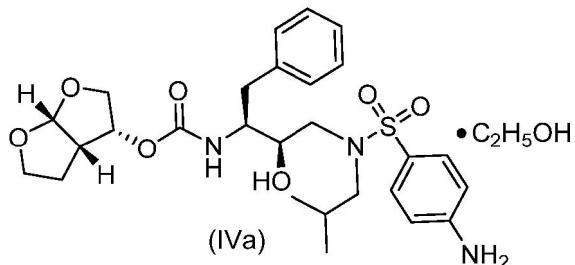
15 o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo.

15 En algunas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación oral de la presente incluyen un compuesto de Fórmula IV, (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster del ácido [(1S,2R)-3-[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico (darunavir), que tiene la siguiente estructura:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo.

35 En algunas realizaciones, el solvato es un compuesto de Fórmula IVa, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il éster monoetanolato del ácido [(1S,2R)-3-[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico, que tiene la siguiente estructura:



50 En algunas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende: (a) la Fórmula I Forma I o la Fórmula I Forma II, (b) el compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) el compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) el compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo.

55 Los inventores han descubierto que el uso de una combinación de dosis fija puede ayudar a lograr los parámetros farmacocinéticos apropiados y/o la estabilidad de comprimidos adecuada. Además, el uso de un comprimido de una sola capa y/o multicapa como un tipo particular de combinación de dosis fija también puede proporcionar beneficios farmacocinéticos y/o de estabilidad. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona un comprimido de combinación de dosis fija que comprende (a) la Fórmula I Forma I o la Fórmula I Forma II (b) el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) darunavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo. Adicionalmente, un comprimido multicapa que comprende (a) la Fórmula I Forma I o la Fórmula I Forma II (b) el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) darunavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, el

cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, es amorfo. En algunas realizaciones, el cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, es cristalino.

En algunas realizaciones, el cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, se adsorbe sobre partículas de dióxido de silicio (por ejemplo, dióxido de silicio ahumado). En algunas realizaciones, puede cargarse típicamente hasta aproximadamente el $60\% \pm 10\%$ (p/p) de cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, sobre las partículas de dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, con respecto a las partículas de dióxido de silicio es del $20\text{--}30\% \pm 15\%$. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, con respecto a las partículas de dióxido de silicio es del $45\text{--}50\% \pm 15\%$. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso del cobicistat, o una sal, cocristal, o solvato del mismo, con las partículas de dióxido de silicio es del $47\text{--}56\% \pm 10\%$. En algunas realizaciones, el (peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) dividido por el (peso de las partículas de dióxido de silicio) en una composición es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,9. En algunas realizaciones, el (peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) dividido por el (peso de las partículas de dióxido de silicio) en una composición es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5. En algunas realizaciones, el (peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) dividido por el (peso de las partículas de dióxido de silicio) en una composición es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2. En algunas realizaciones, el (peso del cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) dividido por el (peso de las partículas de dióxido de silicio) en una composición es de aproximadamente $1,0 \pm 0,5\%$.

En algunas realizaciones, se proporciona un kit que comprende: (i) un comprimido que comprende un compuesto de la Fórmula I Forma I o la Fórmula I Forma II, un compuesto de Fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal, o solvato del mismo), cobicistat (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) y darunavir (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo); y (ii) un desecante (por ejemplo, gel de sílice).

La forma de dosificación oral sólida divulgada en la presente es adecuada para su uso en medicina y, en particular, para tratar o prevenir infecciones virales como el VIH.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La **FIG. 1** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I.
 La **FIG. 2** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I.
 La **FIG. 3** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I.
 La **FIG. 4** muestra una isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I.
 La **FIG. 5** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma II.
 La **FIG. 6** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II.
 La **FIG. 7** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II.
 La **FIG. 8** muestra una isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma II.
 La **FIG. 9** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de vainillato.
 La **FIG. 10** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de vainillato.
 La **FIG. 11** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de vainillato.
 La **FIG. 12** muestra una isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I de vainillato.
 La **FIG. 13** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma II de vainillato.
 La **FIG. 14** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II de vainillato.
 La **FIG. 15** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II de vainillato.
 La **FIG. 16** muestra una isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma II de vainillato.
 La **FIG. 17** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato.
 La **FIG. 18** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato.
 La **FIG. 19** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato.
 La **FIG. 20** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato.
 La **FIG. 21** muestra un termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato.
 La **FIG. 22** muestra un termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato.
 La **FIG. 23** muestra un patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo.
 La **FIG. 24** muestra el perfil de solubilidad de la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II.
 Las **FIGS. 25A-B** muestran estudios de exposición de la Fórmula I Forma I y el Compuesto de Fórmula Ia en perros en ayunas ($n=4$) que fueron pretratados con pentagastrina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de varias realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles. La descripción a continuación de varias realizaciones se

realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una exemplificación de la materia reivindicada y no se pretende que limite las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta divulgación se proporcionan por conveniencia solamente y no deben interpretarse que limitan las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

Definiciones

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la misma, como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como "incluyendo, pero no limitado a".

La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que una función, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en por lo menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de la frase "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refiere necesariamente todas a la misma realización. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Las realizaciones que hacen referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "un compuesto" incluyen las formas cristalina, salina, cocristalina y solvato de las fórmulas y/o compuestos divulgados en la presente. Por tanto, la apariencia de la frase "un compuesto de Fórmula I" comprende la Fórmula I Forma I; Fórmula I Forma II; Fórmula I Forma I de vainillato ; Fórmula I Forma II de vainillato; Fórmula I Forma I de fosfato; Fórmula I Forma I de xinafoato; y Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo .

También se pretende que la invención divulgada en la presente abarque todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmula I que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en 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 sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. 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 fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media in vivo puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por tanto, en algunas circunstancias pueden preferirse isótopos más pesados.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos, como se expone a continuación, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente y/o emulsionante, o una combinación de uno o más de los anteriores que ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del

compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente con necesidad de ello, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados patológicos, afecciones o trastornos para los que los compuestos tiene utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema de tejido, o paciente que busca un investigador o practicante clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, fármacos usados en combinación con los compuestos de la invención o coincidentemente con ellos, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta divulgación.

"Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente:

(1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto o predisposto a la enfermedad pero que aún no ha experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y
 (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente 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 un humano, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos) y/o animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos). En algunas realizaciones, el sujeto (o el paciente) es un humano. "Humano (o paciente) con necesidad de ello" se refiere a un ser humano que puede tener o se sospecha que tiene enfermedades o afecciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, de ser tratados con los compuestos divulgados en la presente de acuerdo con la presente solicitud.

El término "agente antiviral", como se usa en la presente, significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo pero no limitados a, agentes que interfieren con cualquiera de los mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en la presente, se pretende que signifique un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro por se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

"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 que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

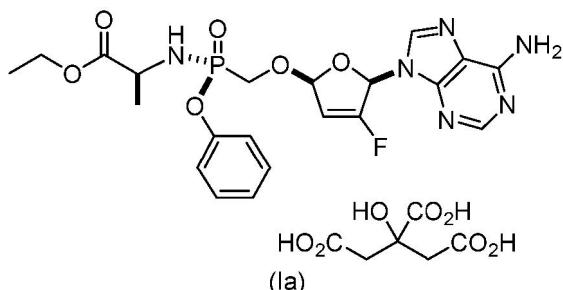
Las "formas de dosificación unitarias" son unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos (por ejemplo, sujetos humanos y otros mamíferos), cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado,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

El término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere, por ejemplo, a un patrón de XRPD, un termograma DSC, una isoterma DVS o un termograma TGA, incluye un patrón, termograma o espectro que no es necesariamente idéntico a los representados en la presente, pero que cae dentro de los límites de error o desviaciones experimentales cuando lo considera un experto en la técnica.

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, incluyendo otras formas cristalinas y/o impurezas. En ciertas realizaciones, "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de" se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluyendo otras formas cristalinas y/o impurezas. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos o reactivos sobrantes de reacciones químicas, contaminantes, productos de la degradación, otras formas cristalinas, agua y solventes.

Formas cristalinas de Fórmula I

El compuesto de fórmula la se ha identificado anteriormente como la forma más estable químicamente del ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 8.658.617, 8.951.986 y 9.381.206. Sin embargo, se observó un aumento de degradación total del 2,6% cuando el compuesto de fórmula (la) se almacenó a 25º C/60% de HR durante 6 meses. Por lo tanto, el compuesto de fórmula la requiere refrigeración para almacenamiento a largo plazo.



Por consiguiente, hay una necesidad de formas estables del compuesto de Fórmula I con estabilidad química y física adecuadas para la formulación, uso terapéutico, fabricación y almacenamiento del compuesto.

Además, es deseable desarrollar una forma cristalina de Fórmula I que pueda ser útil en la síntesis de la Fórmula I. Una forma cristalina de una Fórmula I puede ser un producto intermedio de la síntesis de la Fórmula I. Una forma cristalina puede tener propiedades como biodisponibilidad, estabilidad, pureza y/o capacidad de fabricación en ciertas condiciones que pueden ser adecuadas para usos médicos o farmacéuticos.

Las formas cristalinas de Fórmula I, incluyendo las formas sustancialmente puras, pueden proporcionar la ventaja de biodisponibilidad y estabilidad, adecuadas para su uso como ingrediente 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 capacidad de fabricación (por ejemplo, facilidad de manejo, capacidad para preparar consistentemente dosis de concentración conocida) y estabilidad (por ejemplo, estabilidad térmica, 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 dosificación o administración, como soluciones o formas de dosificación oral sólidas que incluyen comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas como las formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar higroscopidad, controles del tamaño de partícula, velocidad de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, capacidad de fabricación, rendimiento y/o control del proceso deseados o adecuados. Por tanto, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula I pueden proporcionar ventajas como mejorar: el proceso de fabricación del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una forma de producto farmacéutico del compuesto, la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una sustancia farmacéutica del compuesto y/o la biodisponibilidad y/o estabilidad del compuesto como agente activo.

Se ha descubierto que el uso de ciertos solventes y/o procesos producen diferentes formas cristalinas del compuesto de Fórmula I descrito en la presente que pueden mostrar una o más características favorables descritas anteriormente. Los procesos para la preparación de las formas cristalinas describas en la presente y la caracterización de estas formas cristalinas se describen con detalle a continuación.

Un experto en la técnica entenderá que una estructura del compuesto puede nombrarse o identificarse usando sistemas de nomenclatura y símbolos comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede nombrarse o identificarse con nombres comunes, nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y los símbolos que se reconocen comúnmente en la técnica química incluyen, pero no se limitan a, el Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Por consiguiente,

la estructura del compuesto de fórmula I proporcionado anteriormente también puede nombrarse o identificarse como ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo en IUPAC y como éster étilico de N-[{(S)-[[[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidro-2-furanil]oxi]metil]fenoxifosfinil]-, de acuerdo con CAS; Número de Registro CAS 912809-27-9.

5 En realizaciones particulares, se divultan nuevas formas cristalinas de Fórmula I.

Fórmula I Forma I

10 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma I cristalina), en donde la estructura cristalina muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. La Fórmula I Forma I cristalina puede mostrar un termograma de calorimetria diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. La Fórmula Forma I cristalina puede mostrar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. La Fórmula Forma I cristalina puede mostrar una isoterma de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

20 En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma I cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres o todos de los siguientes (a)-(d): (a) La Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; (b) la Fórmula I Forma I cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (c) la Fórmula I Forma I cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; (d) la Fórmula I Forma I cristalina tiene una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

25 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos, por lo menos tres o por lo menos cuatro las propiedades siguientes:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1
- (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2
- 30 (c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3
- (d) una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4

35 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.

40 En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $15,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $15,2^\circ$ y uno, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $21,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $21,4^\circ$ y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$ y $24,6^\circ$.

45 En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $20,3^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $20,3^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $15,2^\circ$, $18,5^\circ$ y $21,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $20,3^\circ$ y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,2^\circ$, $18,5^\circ$ y $21,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $20,3^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,2^\circ$, $18,5^\circ$ y $21,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $21,4^\circ$ y una o más reflexiones de grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$ y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$ y $21,4^\circ$ y dos reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones cualquiera de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de

XRPD que comprende seis reflexiones cualquiera de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, $15,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ y $24,6^\circ$.

Fórmula I Forma II

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma II cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 5. La Fórmula I Forma II cristalina puede presentar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. La Fórmula I Forma II cristalina puede presentar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 7. La Fórmula I Forma II cristalina puede presentar una isoterma de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma II cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres o todos de los siguientes (a)-(d): (a) la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5; (b) la Fórmula I Forma II cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6; (c) la Fórmula I Forma II cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 7; (d) la Fórmula I Forma II cristalina tiene una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos, por lo menos tres o por lo menos cuatro las propiedades siguientes:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5
 - (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 6
 - (c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 7
 - (d) una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 8

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 5.

En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,1^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,1^\circ$ y $22,4^\circ$ y uno o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,2^\circ$, $18,1^\circ$ y $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,1^\circ$ y $22,4^\circ$ y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,2^\circ$, $18,1^\circ$ y $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,1^\circ$ y $22,4^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,2^\circ$, $18,1^\circ$ y $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,10^\circ$, $18,10^\circ$, $20,7^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $18,1^\circ$, $20,7^\circ$ y $22,4^\circ$ y una o más reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,0^\circ$, $19,2^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $18,1^\circ$, $20,7^\circ$ y $22,4^\circ$ y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,0^\circ$, $19,2^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $18,1^\circ$, $20,7^\circ$, y $22,4^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,0^\circ$, $19,2^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $18,1^\circ$, $20,7^\circ$ y $22,4^\circ$ y tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $15,0^\circ$, $19,2^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones cualquiera de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende seis reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$.

Fórmula I Forma de vainillato I (no de acuerdo con la invención)

65 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma I de

vainillato cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. La Fórmula I Forma I de vainillato cristalina puede presentar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. La Fórmula I Forma I de vainillato cristalina puede presentar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. La Fórmula I Forma I de vainillato cristalina puede presentar una isoterma de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres o todos de los siguientes (a)-(d): (a) la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9; (b) la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10; (c) la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; (d) la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un espectro DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos, por lo menos tres o todas las propiedades siguientes:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9
- (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10
- (c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 11
- (d) una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 12

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9.

En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $9,0^\circ$ y $11,8^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $9,0^\circ$ y $11,8^\circ$ y una o más reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $3,0^\circ$, $10,7^\circ$ y $15,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,91$, $9,01$ y $11,8^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $10,7^\circ$ y $15,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,91$, $9,01$ y $11,8^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,01$, $10,71$ y $15,2^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $9,0^\circ$, $10,7^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,2^\circ$ y una o más reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $20,4^\circ$ y $24,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $9,0^\circ$, $10,7^\circ$, $11,8^\circ$, $15,2^\circ$, $20,4^\circ$ y $24,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende seis reflexiones de grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $9,0^\circ$, $10,7^\circ$, $11,8^\circ$, $15,2^\circ$, $20,4^\circ$ y $24,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $9,0^\circ$, $10,7^\circ$, $11,8^\circ$, $15,2^\circ$, $20,4^\circ$ y $24,5^\circ$.

50 **Fórmula I Forma II de vainillato (no de acuerdo con la invención)**

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma II de vainillato cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. La Fórmula I Forma II de vainillato cristalina puede presentar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. La Fórmula I Forma II de vainillato cristalina puede presentar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 15. La Fórmula I Forma II de vainillato cristalina puede presentar una isoterma de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres, o todos de los siguientes (a)-(d): (a) la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13; (b) la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14; (c) la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15; (d) la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos, por lo menos tres o todas las propiedades siguientes:

- 5 (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13
(b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14
(c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15
(d) una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 16

10 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13.

15 En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,5^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $3,0^\circ$, $10,9^\circ$ y $14,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,5^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $10,9^\circ$ y $14,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,5^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $10,9^\circ$ y $14,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$ y $15,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$ y $15,5^\circ$ y uno o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $19,3^\circ$, $20,8^\circ$ y $24,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$ y $15,5^\circ$ y dos reflexiones de grado 2θ ($+0,2$ grados 2θ) a $19,3^\circ$, $20,8^\circ$ y $24,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$, $15,5^\circ$, $19,3^\circ$, $20,8^\circ$ y $24,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende seis reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$, $15,5^\circ$, $19,3^\circ$, $20,8^\circ$ y $24,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) en $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $10,9^\circ$, $11,8^\circ$, $14,7^\circ$, $15,5^\circ$, $19,3^\circ$, $20,8^\circ$ y $24,4^\circ$.

40 **Fórmula I Forma I de fosfato (no de acuerdo con la invención)**

45 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma I de fosfato cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. La Fórmula I Forma I de fosfato cristalina puede presentar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. La Fórmula I Forma I de fosfato cristalina puede presentar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 19.

50 En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos o todos de los siguientes (a)-(c): (a) la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; (b) la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18; (c) la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 19.

55 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos o todas las propiedades siguientes:

60 (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17
(b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18
(c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 19

65 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17.

En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,2^\circ$ y $18,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,2^\circ$ y $18,5^\circ$ y una o más reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $9,3^\circ$ y $16,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,2^\circ$ y $18,5^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $9,3^\circ$ y $16,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $13,2^\circ$ y $18,5^\circ$ y dos reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $9,3^\circ$ y $16,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$ y $18,5^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$ y $18,5^\circ$ y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$ y $18,5^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$ y $18,5^\circ$ y dos reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,3^\circ$, $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende seis reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de $3,3^\circ$, $3,3^\circ$, $5,60$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,1$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,05$ grados 2θ) a $3,3^\circ$, $5,6^\circ$, $7,7^\circ$, $9,3^\circ$, $13,2^\circ$, $16,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$ y $22,4^\circ$.

30 **Fórmula I Forma I de xinafoato (no de acuerdo con la invención)**

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 20. La Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina puede presentar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 21. La Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina puede presentar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 22.

40 En algunas realizaciones de la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina, se aplican por lo menos uno, por lo menos dos o todos de los siguientes (a)-(c): (a) la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 20; (b) la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 21; (c) la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 22.

45 En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene por lo menos una, por lo menos dos o todas las propiedades siguientes:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 20
- (b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 21
- 50 (c) un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 22

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 20.

60 En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $15,1^\circ$ y $24,8^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $15,1^\circ$ y $24,80$ y una o más de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $12,4^\circ$, $17,2^\circ$ y $18,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $15,1^\circ$ y $24,8^\circ$ y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $12,4^\circ$, $17,2^\circ$ y $18,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,9^\circ$, $15,1^\circ$ y $24,8^\circ$ y dos reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $12,4^\circ$, $17,2^\circ$ y $18,0^\circ$. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un

patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,9°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0° y 24,8°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,9°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0° y 24,8° y una o más reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 10,2°, 19,0° y 23,6°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,9°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0° y 24,8° y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 10,2°, 19,0° y 23,6°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,9°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0° y 24,8° y dos de las reflexiones de grado 2θ (+0,2 grados 2θ) a 10,2°, 19,0° y 23,6°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de 6,9°, 10,2°, 12,4°, 15,10, 17,2°, 18,0°, 19,0°, 23,6° y 24,8°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende seis reflexiones de grado 2θ cualquiera ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de 6,9°, 10,2°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0°, 19,0°, 23,6° y 24,8°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,9°, 10,2°, 12,4°, 15,1°, 17,2°, 18,0°, 19,0°, 23,6° y 24,8°.

Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina), en el que la estructura cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 23.

En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que muestra por lo menos dos, por lo menos tres, por lo menos cuatro, por lo menos cinco, por lo menos seis, por lo menos siete, por lo menos ocho o por lo menos nueve de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 23.

En ciertas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y una de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y una de las reflexiones de grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y una o más de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y dos reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones cualquiera de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de 3,0°, 4,9°, 6,7°, 13,2°, 14,4°, 16,0°, 18,5°, 20,0° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 4,9°, 6,7°, 13,2°, 14,4°, 16,0°, 18,5°, 20,0°, 22,7° y una de las reflexiones de grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 4,9°, 6,7°, 13,2°, 14,4°, 16,0°, 18,5°, 20,0°, 22,7° y una o más de las reflexiones de grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°.

Composiciones farmacéuticas

Para los propósitos de administración, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se administran como un producto químico bruto o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula I está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés. Un experto en la técnica puede determinar la actividad de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo, como se describe en la presente. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las concentraciones y dosificaciones apropiadas terapéuticamente eficaces. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 10-48 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 20-40 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de

aproximadamente 25-35 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 30 mg.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 30-90 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 60-90 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 90 mg.

10 La administración de los compuestos de la invención en forma pura, o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir 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 preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, 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 forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, como dispersiones sólidas y soluciones sólidas. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. En una realización específica, la composición farmacéutica es un comprimido. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Se conocen métodos reales para preparar tales formas de dosificación, o resultará evidente para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a 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.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a administrarse mediante inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un surfactante u otro excipiente solubilizante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los surfactantes son compuestos que interaccionan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

40 En otras realizaciones, puede prepararse una composición farmacéutica sólida destinada a la administración oral mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una composición de preformulación sólida, que luego puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria 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 Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a terapia. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse solos 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, mientras el paciente esté infectado, infectado de forma latente o para prevenir una infección (por ejemplo, durante varios años, meses, semanas o días).

60 También se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I como se describe en la presente. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende uno de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende dos de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende tres de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende cuatro de los compuestos de Fórmula I descritos en la presente. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente pueden comprender formas cristalinas sustancialmente puras o pueden estar sustancialmente libres de otras formas cristalinas y/o impurezas.

En algunas realizaciones, la composición comprende una forma cristalina de Fórmula I. En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones que comprenden una forma cristalina como se describe en la presente, en donde la Fórmula I dentro de la composición es sustancialmente pura (es decir, Fórmula I Forma I; Fórmula I Forma II; Fórmula I Forma I de vainillato; Fórmula I Forma II de vainillato; Fórmula I Forma I de fosfato; Fórmula I Forma I de xinaoato; y Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo sustancialmente pura descritas en la presente). En realizaciones particulares de composiciones que comprenden una forma cristalina de Fórmula I, por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 85%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 96%, por lo menos aproximadamente el 97%, por lo menos aproximadamente el 98%, o por lo menos aproximadamente el 99% de la Fórmula I presente en la composición es una de las formas cristalinas divulgadas en la presente. En ciertas realizaciones, la composición incluye por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 85%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente por lo menos aproximadamente el 96%, por lo menos aproximadamente el 97%, por lo menos aproximadamente el 98% o por lo menos aproximadamente el 99% de una de las formas cristalinas de Fórmula I.

En otras realizaciones de composiciones que comprenden una forma cristalina divulgada en la presente, 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 Fórmula I presente en la composición son otras formas amorphas o cristalinas de Fórmula I y/o impurezas.

En otras realizaciones más de composiciones que comprenden las formas cristalinas divulgadas en la presente, las impurezas constituyen menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2% o menos de aproximadamente el 1% de la masa total con respecto a la masa de las formas cristalinas presentes. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos de la síntesis de la Fórmula I, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, formas amorphas, agua y solventes. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen subproductos del proceso de síntesis de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen contaminantes del proceso de síntesis de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen productos de degradación de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen otras formas cristalinas de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen otras formas cristalinas de Fórmula I y/o formas amorphas de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las impurezas incluyen agua o solvente. En ciertas realizaciones de composiciones que comprenden una forma cristalina divulgada en la presente, las impurezas se seleccionan del grupo que consiste en subproductos de la síntesis de Fórmula I, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, formas amorphas, agua, solventes y combinaciones de los mismos.

Terapia de combinación

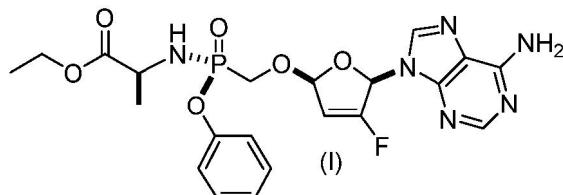
En algunas realizaciones, en la presente se divultan formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos) que comprenden nuevas formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I Forma I y/o Fórmula I Forma II) y por lo menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral divulgadas en la presente comprenden nuevas formas cristalinas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I Forma I y/o Fórmula I Forma II) y uno, dos o tres agentes terapéuticos adicionales.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral divulgadas en la presente comprenden cuatro ingredientes farmacéuticos activos: el compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo), el compuesto de Fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo), el compuesto de Fórmula III (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo) y el compuesto de Fórmula IV (o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo).

((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo

El ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I), es un profármaco de un inhibidor de la transcriptasa inversa (RT) del VIH. Este compuesto tiene un perfil de resistencia in vitro favorable con actividad contra mutaciones de resistencia al inhibidor RT de nucleósido (NRTI), como M184V, K65R, L74V y una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) TAM (mutaciones de análogo de timidina). Tiene la siguiente fórmula (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 7.871.991):

5



10 En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 5-50 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 7-40 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 10-30 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo.

15 En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 50-90 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 60-90 mg del compuesto de

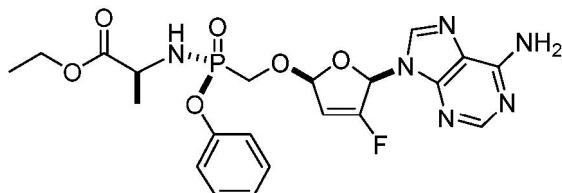
20 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 60 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas sólidas de dosificación oral que contienen 90 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo.

25 En algunas realizaciones, las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente incluyen una nueva forma de Fórmula I. En algunas realizaciones, la nueva forma de Fórmula I es amorfía. En algunas realizaciones, la nueva forma de Fórmula I es cristalina. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es el compuesto de Fórmula I Forma I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es el compuesto de Fórmula I Forma II.

30 En algunas realizaciones, las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente incluyen el compuesto de Fórmula I, habitualmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato. El compuesto de Fórmula I puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a la "Fórmula I" incluyen ambas formas.

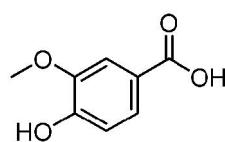
35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es la vainillato (es decir, Fórmula Ia), que tiene la siguiente estructura:

40



45

50

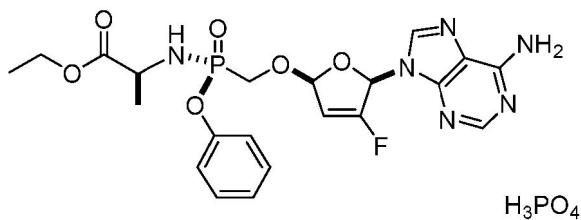


55

En algunas realizaciones, la Fórmula Ib es la Fórmula I Forma I de vainillato. En algunas realizaciones, la Fórmula Ib es la Fórmula I Forma II de vainillato.

60 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es el fosfato (es decir, Fórmula Ic), que tiene la siguiente estructura:

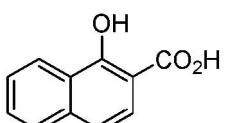
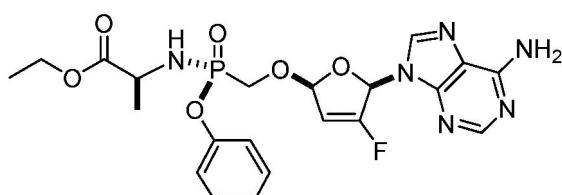
65



(Ic).

15 En algunas realizaciones, la Fórmula Ic es la Fórmula I Forma I de fosfato.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es el xinafoato (es decir, Fórmula Id), que tiene la siguiente estructura:



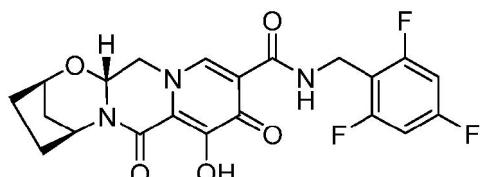
(Id).

35 En algunas realizaciones, la Fórmula Id es la Fórmula I Forma I de xinafoato.

40 En algunas realizaciones, la nueva forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo es un solvato. En algunas realizaciones, el solvato es ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo solvato de fosfato de acetonitrilo Forma I (es decir, Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo).

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

45 La (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (Fórmula II), es un potente inhibidor de la integrasa del VIH con actividad in vitro contra el VIH-1 de tipo salvaje. Tiene la siguiente fórmula (ver WO2014/100323)



(II)

60 Su nombre IUPAC es (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida. Su nombre CAS es 2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorofenil)methyl-, (2R,5S,13aR). Al compuesto de Fórmula II también se hace referencia como bictegravir.

65 Las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente incluyen el compuesto de Fórmula II,

habitualmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula II puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a la "Fórmula II" incluyen ambas formas. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula II está en la forma del compuesto de Fórmula IIa, que tiene la fórmula siguiente:

5

10



(IIa)

15

Un nombre para el compuesto de Fórmula (IIa) es (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

Cobicistat

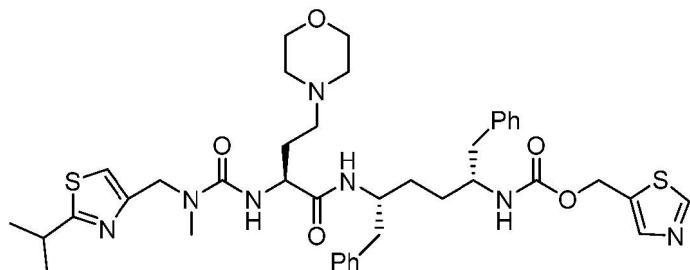
20

El cobicistat se describe en la WO 2008/010921, y se ha demostrado que es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas CYP3A, CYP3A4 y CYP3A5, con mayor especificidad que ritonavir. Xu et al., ACS Med. Chem. Lett. (2010), 1, págs. 209-13. La estructura del cobicistat se muestra a continuación (Fórmula III):

25

30

35



(III)

40

El cobicistat se refiere a 1,3-tiazol-5-ilmetil (2R,5R)-(5-{{(2S)-2-[(metil{[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}carbamoil)amino]}-4-(morfolin-4-il)butanamido}-1,6-difenilhexan-2-il)carbamato). Actualmente está autorizado como parte de productos como TYBOST® (cobicistat 150 mg), STRIBILD® (emtricitabina 200 mg, cobicistat 150 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, elvitegravir 150 mg), GENVOYA® (emtricitabina 200 mg, cobicistat 150 mg, tenofovir alafenamida 10 mg, elvitegravir 150 mg) y PREZCOBIX® (darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg).

45

Las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente incluyen cobicistat. El cobicistat puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "cobicistat" incluyen ambas formas.

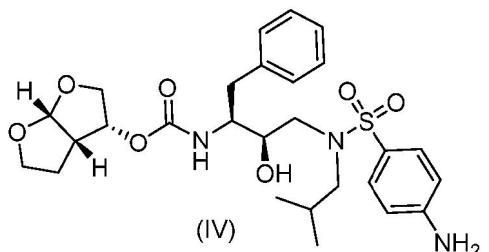
Darunavir

50

El darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que tiene la fórmula siguiente (Fórmula IV) (ver, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.248.775):

55

60



(IV)

65

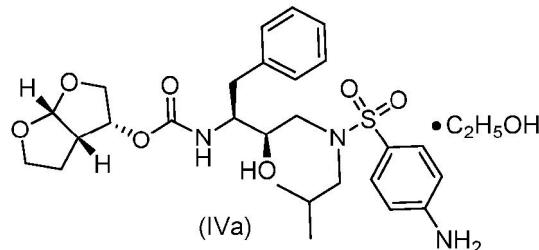
El darunavir se refiere al éster monoetanolato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo del ácido [(1S,2R)-3-{{(4-aminofenil)sulfonil}(2-metilpropil)amino}-2-hidroxi-1-(fenilmethyl)propil]-carbámico. Actualmente está autorizado como parte de productos como PREZCOBIX® (darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg) y PREZISTA®

(darunavir 75 mg, 150 mg, 600 mg y 800 mg).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es un solvato. En algunas realizaciones, el solvato del compuesto de Fórmula IV es el compuesto de Fórmula IVa, que tiene la fórmula siguiente:

5

10



15

Las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente incluyen darunavir, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo. El darunavir puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "darunavir" incluyen ambas formas.

20

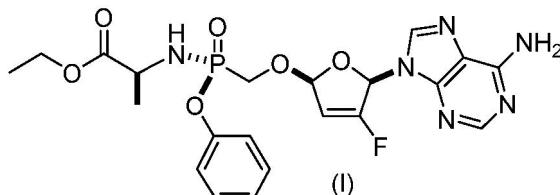
Formas de dosificación oral sólidas

En algunas realizaciones, en la presente se divulga una forma de dosificación oral sólida que comprende:

25

(a) un compuesto de Fórmula I:

30



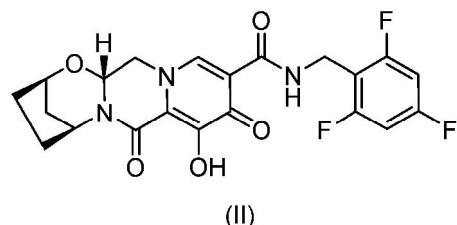
35

o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo (por ejemplo, el vainillatoto de Fórmula Ia, el fosfato de Fórmula Ib, el xinafoato de Fórmula Ic y/o el solvato de fosfato de acetonitrilo de Fórmula I);

40

(b) un compuesto de Fórmula II:

45



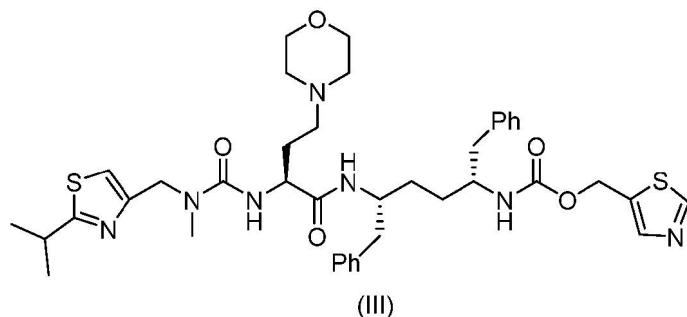
50

o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo;

55

(c) un compuesto de Fórmula III:

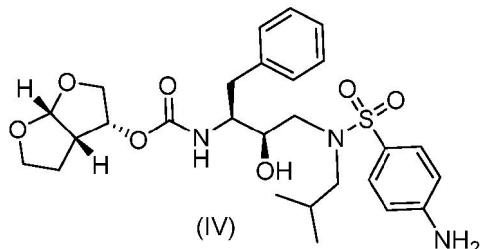
60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo;

(d) un compuesto de Fórmula IV:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo.

15 En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende una forma amorfá de Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende una forma cristalina de Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es la Fórmula I Forma I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es Fórmula I Forma II. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Fórmula I Forma de vainillato. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Fórmula I Forma II de vainillato. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es Fórmula I Forma defosfato I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es Fórmula I Forma I de xinaoato. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo .

25 En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende además una pluralidad de partículas de dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III se adsorbe sobre las partículas de dióxido de silicio.

30 Las formas sólidas de dosificación oral divulgadas en la presente están destinadas a uso farmacéutico en sujetos humanos. Por consiguiente, deben tener un tamaño y peso apropiados para la administración oral a humanos (por ejemplo, deben tener un peso total de menos de aproximadamente 1,8 g, menos de aproximadamente 1,5 g o menos de aproximadamente 1,0 g), además de ser terapéuticamente eficaces.

35 En algunas realizaciones, se divulga en la presente un comprimido que comprende: (a) el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (b) el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) darunavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un comprimido de una sola capa que comprende (a) el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (b) el compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) darunavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo. Además, se proporciona un comprimido multicapa que comprende (a) el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (b) el compuesto de Fórmula II, o una sal, farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, (c) cobicistat, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, y (d) darunavir, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo.

45 En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

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

55 60 65 En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto

divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

5 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una 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 VIH.

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

20 *Administración de la terapia de combinación para el VIH*

25 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente 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.

30 La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos divulgados en la presente antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto divulgado en la presente puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguido en 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, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente en segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente, seguido, después de un período de 40 horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente 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 la administración oral.

50 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 VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, estos comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

Terapia de combinación para el VIH

60 En algunas realizaciones, la invención proporciona la Fórmula I Forma I y/o la Fórmula I Forma II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para prevenir o tratar una infección por VIH, el método comprendiendo administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alóstérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunitarias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13 moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de disulfuro isomerasa de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa de ADN, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 dendrítica que capturan ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa del ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica para el VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de genes, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas autodirigidas, nucleasas sintéticas, TALEN) y terapias celulares como células TR del receptor del antígeno químérico, CAR-T (por ejemplo, YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel)) y receptores de células T modificados, TCR-T.

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

En una realización particular, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH y combinaciones de los mismos.

Fármacos de combinación contra el VIH

Los ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPPLERA®; 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 disoproxil 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 VIH

Ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-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.

5 *Inhibidores de la proteasa del VIH*

Ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH 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.

10 *Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH*

Ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, ACC-007, AIC-292, KM-023 y VM-1500.

Ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen 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, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

25 *Inhibidores de la integrasa del VIH*

Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercentina, derivados de quercentina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de dicetoquinolin-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 estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

35 Ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

40 *Inhibidores de entrada del VIH*

45 Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

Ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, viceriviroc, 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).

50 Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biomejor, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

55 Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina a base de bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068

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

60 *Inhibidores de la maduración del VIH*

65 Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de reversión de latencia

65 Ejemplos de agentes de reversión de la latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC),

inhibidores de proteasomas como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de bromodomínio 4 BET (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, anticuerpos moduladores de IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina como análogos de largazol y GSK-343.

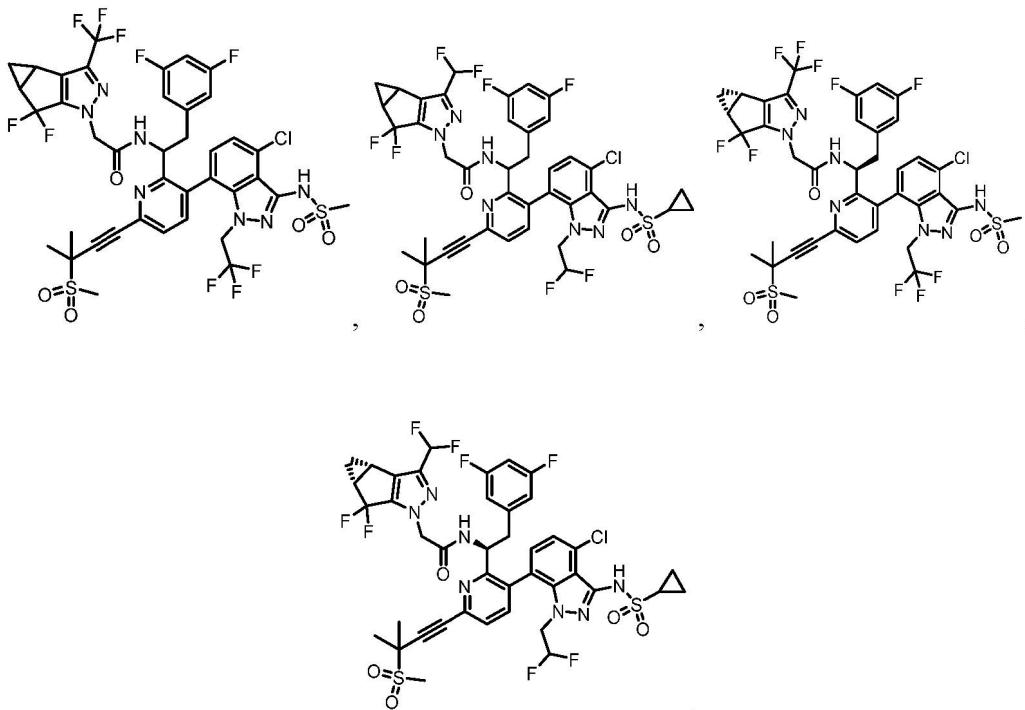
Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

10 Inhibidores de la cápside

Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside del VIH o compuestos que alteran la cápside del VIH, inhibidores de la nucleocápsida p7 del VIH (NCp7) como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, la serie AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la cápside se seleccionan del grupo que consiste de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Terapias de base inmunitaria

Ejemplos de terapias de base inmunitaria 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 1 muerte celular programada (Pd-1); moduladores del ligando 1 de muerte programada (Pd-L1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado de 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, moduladores de STING, moduladores de RIG-I, moduladores de NOD2, e IR-103.

60 Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666,

RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

5 Ejemplos de antagonistas de integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metilo y vedolizumab.

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

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

20 Ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores farmacocinéticos

25 Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

30 Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en la WO 2004/096286 (Gilead Sciences), la WO 2006/015261 (Gilead Sciences), la WO 2006/110157 (Gilead Sciences), la WO 2012/003497 (Gilead Sciences), la WO 2012/003498 (Gilead Sciences), la WO 2012/145728 (Gilead Sciences), la WO 2013/006738 (Gilead Sciences), la WO 2013/159064 (Gilead Sciences), la WO 2014/100323 (Gilead Sciences), la US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), la US 2014/0221378 (Japan Tobacco), la US 2014/0221380 (Japan Tobacco), la WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), la WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), la WO 2013/006792 (Pharma Resources), la US 2014/0221356 (Gilead Sciences), la US 2010/0143301 (Gilead Sciences) y la WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

40 Ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de péptidos derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 del VIH-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-Q Pennvax-GP, vacuna VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNAHIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.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 pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT del VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, 55 vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 del VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítopo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag de VIH con vector de HCMV deficiente en pp71, vacuna de péptidos recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna del VIH rgp160, vacuna del VIH con RNAActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, 60 vacuna polipeptídica de gp120 variante, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

Terapia de combinación contra el VIH

65 En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, 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 disoproxilo; 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; prolaftina; 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; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

Un experto en la técnica apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. No se pretende que las clases particulares limiten la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

En una realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido o nucleótido del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido e la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con por lo menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, 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.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de 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 de emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5 a 30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, 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 tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosificaciones se hubiese enumerado específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, 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 tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se hubiese enumerado específica e individualmente.

En una realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la integrasa del VIH. En otra realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la proteasa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la integrasa del VIH y un inhibidor de la proteasa del VIH.

Datos XRPD

En ciertas realizaciones, las formas cristalinas se caracterizan por los intervalos de los planos de entramados determinados por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD). El difractograma de XRPD se representa típicamente mediante un diagrama que representa la intensidad de los picos frente a la localización de los picos, es decir, el ángulo de difracción 2θ (dos theta) en grados. Los picos característicos de un XRPD dado se pueden seleccionar de acuerdo con las localizaciones de los picos y su intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de otras.

Los patrones de XRPD se recogieron en un difractómetro PANanalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales bajo las siguientes configuraciones experimentales: 45 KV; 40 mA, $K\alpha_1 = 1.5406 \text{ \AA}$; rango de escaneo 2 a 40° ; tamaño de paso 0,0084 o $0,0167^\circ$; tiempo de medición: 5 minutos. Los patrones de XRPD se recogieron a temperatura ambiente.

Los expertos en la técnica reconocen que las mediciones de las localizaciones y/o la intensidad de los picos de 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 apropiados. Típicamente, los márgenes de error están representados por " \pm ". Por ejemplo, el grado 2θ de aproximadamente "8,7 \pm 0,3" indica un intervalo 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 la muestra, las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos, la variación operativa humana, etc., los expertos en la técnica reconocen que el error apropiado de los márgenes para un XRPD puede ser $\pm 0,5$; $\pm 0,4$; $\pm 0,3$; $\pm 0,2$; $\pm 0,1$; $\pm 0,05$; o menos. En ciertas realizaciones, el margen de error de XRPD es de $\pm 0,05$. En ciertas realizaciones, el margen de error de XRPD es de $\pm 0,1$. En ciertas realizaciones, el margen de error de XRPD es de $\pm 0,2$. En ciertas realizaciones, el margen de error de XRPD es de $\pm 0,5$.

Los detalles adicionales de los métodos y equipos usados para el análisis XRPD se describen en la sección de Ejemplos.

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma I cristalina se muestran a continuación en la Tabla 1A.

60 **Tabla 1A:** Picos de XRPD para Fórmula I Forma I cristalina

Fórmula I Forma I	
Posición pico [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
7,7	20
11,2	37

(continuación)		
	Fórmula I Forma I	
	Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
5	11,5	18
	12,0	5
	12,9	19
10	15,2	20
	16,5	15
	18,5	60
	18,7	21
15	20,3	100
	21,4	79
	21,8	32
	22,3	26
20	22,6	10
	22,8	29
	23,8	13
	24,6	34
25	24,9	8
	25,2	14
	25,7	17
	26,1	20
30	26,8	22
	27,6	12
	28,0	9
	28,8	6
	29,3	11
35	31,2	6
	32,5	5
	33,0	6
	33,3	7
40	34,2	6
	35,8	6

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma II cristalina se muestran a continuación en la Tabla 1B.

45		
	Fórmula I Forma II	
	Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
50	5,6	17
	10,2	8
	11,2	25
	11,5	6
55	12,2	15
	12,8	18
	13,1	43
	13,5	13
60	15,0	11
	16,8	8
	17,1	18
	17,3	6
	18,1	37
65	18,6	25

(continuación)		
Fórmula I Forma II		
	Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
5	19,2	30
	20,4	12
	20,7	41
10	21,6	9
	21,8	15
	22,4	100
	22,9	34
15	26,3	11
	26,6	10
	26,9	8
	27,1	5
20	28,1	24
	30,8	9

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina se muestran a continuación en la Tabla 1C.

Tabla 1C: Picos de XRPD para Fórmula I Forma I de vainillato cristalina

Fórmula I Forma I de vainillato		
	Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
30	3,0	26
	5,9	32
	8,1	10
	9,0	29
35	9,4	7
	10,7	37
	11,2	11
	11,8	100
40	13,4	8
	14,7	17
	15,2	45
	15,8	20
	16,3	12
45	16,9	8
	17,4	16
	18,5	7
	19,2	6
50	20,0	9
	20,4	50
	21,1	12
	22,3	8
55	23,9	6
	24,5	28
	25,0	6
	25,8	6
60	26,8	19
	30,6	7
	31,9	9

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina se muestran a continuación en la

Tabla 1D.

Tabla 1D: Picos de XRPD para Fórmula I Forma II de vainillato cristalina

Fórmula I Forma II de vainillato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
3,0	33
5,9	33
9,2	9
10,9	17
11,8	100
14,7	19
15,5	25
18,6	8
19,3	16
20,1	9
20,8	18
24,2	7
24,4	20
26,7	7

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina se muestran a continuación en la Tabla

1E.

Tabla 1E: Picos de XRPD para Fórmula I Forma I de fosfato cristalina

Fórmula I Forma I de fosfato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
2,1	20
3,3	50
5,6	36
7,7	23
9,3	29
11,2	29
12,9	46
13,2	73
13,7	38
14,0	51
16,0	77
16,3	14
16,7	73
17,1	36
17,6	23
17,8	23
18,5	100
18,9	61
19,9	26
20,3	53
21,4	18
22,1	49
22,4	74
22,7	64
23,2	14
23,5	17
24,5	38
26,0	16

(continuación)

Fórmula I Forma I de fosfato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
27,0	49
31,0	15

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina se muestran a continuación en la Tabla

1F.

10

Tabla 1F: Picos de XRPD para Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina

Fórmula I Forma I de xinafoato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
6,9	27
9,8	5
10,2	11
11,1	5
12,4	17
13,8	7
15,1	40
15,8	8
16,6	7
17,2	21
18,0	21
18,8	8
19,0	14
20,5	8
22,3	7
23,6	22
24,2	6
24,8	100
26,0	5
30,4	7

Los picos de XRPD para la Fórmula I Forma I de Solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina se muestran a continuación en la Tabla 1G

40

Tabla 1G: Picos de XRPD para Fórmula I Forma I de Fosfato Acetonitrilo Solvato cristalina

Fórmula I Forma I de Fosfato Acetonitrilo Solvato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
2,4	10
3,0	68
4,9	29
5,8	9
6,7	22
8,7	16
9,0	19
10,5	13
11,3	33
11,6	22
13,2	52
14,4	35
16,0	43
17,8	49

45

50

55

60

65

(continuación)

Fórmula I Forma I de Fosfato Acetonitrilo Solvato		
	Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
5	18,0	26
	18,5	100
	18,8	59
10	20,0	98
	21,1	34
	21,7	43
	22,2	43
15	22,7	62
	23,3	22
	24,6	28
	25,8	13
20	27,0	12
	34,6	13

Preparación de formas cristalinas

Un método para sintetizar ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, Fórmula I) se ha descrito con anterioridad en la Patente de Estados Unidos Nº 7.871.991, presentada el 26 de julio de 2005. Esta se refiere a la síntesis de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo. Otro método para sintetizar ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo se ha descrito previamente en la Patente de Estados Unidos Nº 8,987,437, presentada el 18 de mayo de 2012.

Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas de Fórmula I, en donde el método comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas del compuesto de Fórmula I. En otro aspecto, se proporciona otro método para producir una composición que comprende una o más formas cristalinas de Fórmula I, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con un solvente o una mezcla de solventes adecuados.

La elección de un solvente o combinación de solventes particular o método de combinación de solventes afecta a la formación favoreciendo una forma cristalina de Fórmula I sobre otra. Los solventes adecuados para la formación de cristales pueden incluir, por ejemplo: éter diisopropílico, agua, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil terc-butil éter, tolueno, etanol, n-heptano, acetona, metiletilcetona, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, éter isopropílico y cualquier mezcla de los mismos.

La presencia de impurezas puede afectar a la formación favoreciendo una forma cristalina de Fórmula I sobre otra. En algunas realizaciones, la forma se prepara mediante un proceso que comprende la Fórmula I que tiene impurezas. En otra realización, la forma se prepara mediante un proceso que comprende la Fórmula I sustancialmente pura.

En otro aspecto, se proporciona también una o más formas cristalinas de Fórmula I producidas de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente.

Debe entenderse que los métodos para preparar las formas cristalinas descritas en la presente pueden producir diferencias de cantidad y calidad en comparación con los métodos para preparar un compuesto de Fórmula I producido a escala de laboratorio.

Fórmula I Forma I

En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I (por ejemplo, la Fórmula I amorfá) con un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I cristalina. En algunas realizaciones, el solvente se selecciona entre éter diisopropílico, agua, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil terc-butil éter, tolueno, etanol, n-heptano, acetona, metiletilcetona, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, o éter isopropílico, o cualquier mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente se selecciona de un sistema de solventes mixtos que consiste de etanol/n-heptano, acetona/n-heptano,

metil terc-butil éter/n-heptano, 2-metiltetrahidrofurano/n-heptano y acetonitrilo/éter isopropílico.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I cristalina, en donde el solvente es acetonitrilo y éter isopropílico. En algunas realizaciones, la proporción de acetonitrilo y éter isopropílico es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, el método comprende combinar acetonitrilo y éter isopropílico con las semillas de la Fórmula I Forma I cristalina.

10 **Fórmula I Forma II**

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma II cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I (por ejemplo, Fórmula I amorf a y/o Fórmula I, Forma I) con un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma II cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es acetato de isopropilo. En varias realizaciones, se añade tolueno a una mezcla de Fórmula I Forma I y acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el método comprende combinar las semillas de la Fórmula I Forma I cristalina con una solución de la Fórmula I en un solvente (por ejemplo, acetato de isopropilo) para producir la Fórmula I Forma II cristalina. En algunas realizaciones, el método comprende combinar las semillas de la Fórmula I Forma II cristalina con una solución de la Fórmula I en un solvente para producir la Fórmula I Forma II cristalina.

Fórmula I Forma I de vainillato (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con ácido vanílico y un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de vainillato cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo.

Fórmula I Forma II de vainillato (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina, en donde el método comprende combinar una solución de ácido vanílico (por ejemplo, en un sistema solvente de acetonitrilo/THF) y una solución de Fórmula I (por ejemplo, en acetonitrilo) para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma II de vainillato cristalina. En algunas realizaciones, la mezcla puede sembrarse con la Fórmula I Forma I de vainillato.

Fórmula I Forma I de fosfato (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con ácido fosfórico y un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de fosfato cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo.

Fórmula I Forma I de xinafoato (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con ácido xinafoico (es decir, ácido 1-hidroxi-2-naftoico) y un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de xinafoato cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo.

Fórmula I Forma I de Solvato de fosfato de acetonitrilo (no de acuerdo con la invención)

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina, en donde el método comprende combinar la Fórmula I con ácido fosfórico y un solvente para producir una composición que comprende la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo cristalina. En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo.

Usos en la fabricación de productos farmacéuticos

En algunas realizaciones, también se proporciona un uso de las formas cristalinas descritas en la presente en la fabricación de un producto farmacéutico. La una o más de las formas cristalinas descritas en la presente (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I descritos en la presente) pueden usarse en el proceso de fabricación para producir el producto farmacéutico. La una o más de las formas cristalinas descritas en la presente (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I descritos en la presente) pueden usarse como producto intermedio en el proceso de fabricación para producir el producto farmacéutico.

En algunas realizaciones, los compuestos cristalinos de Fórmula I se usan en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de vainillato se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma II de vainillato se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de fosfato se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de xinafoato de se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I amorfa, o una sal farmacéuticamente aceptable, cocristal o solvato del mismo, se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo.

Artículos de fabricación y kits

Las composiciones que comprenden una o más de las formas cristalinas descritas en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I descrito en la presente) y formuladas en uno o más excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada, como el VIH. Por consiguiente, también se contempla un artículo de fabricación, como un recipiente que comprende una forma de dosificación de una o más de las formas cristalinas descritas en la presente y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso del compuesto o compuestos.

En algunas realizaciones, el artículo de fabricación es un recipiente que comprende una forma de dosificación de una o más de las formas cristalinas descritas en la presente, y uno o más excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones de los artículos manufacturados descritos en la presente, la forma de dosificación es una solución.

También se contemplan kits. Por ejemplo, un kit puede comprender una forma de dosificación de una composición farmacéutica y un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento de una afección médica. En otra realización, un kit puede comprender múltiples formas de dosificación individuales, cada una comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente, e instrucciones para su administración a un humano con necesidad de ello. Cada una de las formas de dosificación individuales puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente eficaz. Las formas de dosificación individuales pueden estar en forma de, por ejemplo, una solución, un comprimido, una píldora, una cápsula, una oblea, 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 tratar una infección por el virus del VIH. Las instrucciones pueden estar dirigidas a cualquiera de las infecciones virales y métodos descritos en la presente. Las instrucciones pueden ser para la profilaxis o el tratamiento de una infección viral existente.

En algunas realizaciones, un kit comprende: un comprimido que comprende un compuesto de Fórmula I (o una farmacéuticamente aceptable sal o solvato del mismo), un compuesto de Fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cobicistat (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y darunavir (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas realizaciones, el kit comprende además un desecante (por ejemplo, gel de sílice).

En ciertas realizaciones, las formas cristalinas, salinas y/o de solvato descritas en la presente pueden presentar potencialmente propiedades mejoradas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las formas cristalinas y/o salinas descritas en la presente pueden presentar potencialmente una estabilidad mejorada. Tal estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del compuesto de Fórmula I como, por ejemplo, ofrecer la capacidad de almacenar producto intermedio del proceso durante períodos de tiempo prolongados. La estabilidad mejorada también podría beneficiar potencialmente a una composición o composición farmacéutica del compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas, salinas y/o de solvato descritas en la presente también pueden potencialmente dar como resultado un rendimiento mejorado del compuesto de Fórmula I, o en un mejora de la calidad del compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas, salinas y/o de solvato descritas en la presente también pueden presentar propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o una biodisponibilidad potencialmente mejorada.

Métodos

Fórmula I Forma I

Se agitó la Fórmula amorfa I (aproximadamente 100 mg) en aproximadamente 10 volúmenes de éter diisopropílico mediante una barra de agitación magnética durante aproximadamente de 16 h a 18 h a

aproximadamente 22º C. Se formó una suspensión cristalina y los sólidos se aislaron por filtración y se secaron a aproximadamente 50º C al vacío. La Fórmula I Forma I se caracterizó como se analiza en la presente.

En métodos alternativos, la Fórmula I Forma I puede obtenerse suspendiendo la Fórmula I amorfa (aproximadamente 100-200 mg) en un solvente (aproximadamente 1 ml) con semillas de la Fórmula I, Forma I. En algunas realizaciones, el solvente puede ser, por ejemplo, agua, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil terc-butíl éter o tolueno. En varias realizaciones, el solvente puede ser un sistema de solventes mixto como etanol/n-heptano, acetona/n-heptano, metiletilcetona/n-heptano, 2-metiltetrahidrofurano/n-heptano o acetonitrilo/éter isopropílico.

En algunas realizaciones, las semillas de Fórmula I, Forma I que se usan en este procedimiento pueden prepararse a partir de la Fórmula I amorfa de acuerdo con el método anterior (es decir, agitando la Fórmula I amorfa en éter diisopropílico durante aproximadamente 16 a 18 horas para formar sólidos que se aislaron por filtración y se secaron al vacío).

Fórmula I Forma II

Se sembró una solución de Fórmula I (22,7 g) en acetato de isopropilo (210 ml) con la Fórmula I Forma I (aproximadamente 60 mg). La mezcla se agitó a aproximadamente 20º C durante aproximadamente 12 h para formar una suspensión. Despues, la suspensión se calentó a aproximadamente 35º C durante aproximadamente 30 minutos y luego se añadió tolueno (150 ml) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20º C durante aproximadamente 5 horas. Luego, los sólidos se filtraron y enjuagaron con acetato de isopropilo/tolueno (aproximadamente 1:1, 150 ml) y se secaron a aproximadamente 40º C durante aproximadamente 16 a 18 h al vacío para producir una torta seca de Fórmula I Forma II. La Fórmula I Forma II se caracterizó como se describe en la presente.

Se sembró una solución de Fórmula I (aproximadamente 4,0 g) en acetato de etilo (210 ml) con la Fórmula I Forma II (aproximadamente 20 mg). La mezcla se agitó a aproximadamente 50º C durante aproximadamente 4 h para formar una suspensión. Luego, la suspensión se enfrió a aproximadamente 20º C durante aproximadamente 5 horas y se mantuvo a aproximadamente 20º C durante aproximadamente 10 horas. Luego se añadió tolueno (aproximadamente 60 ml) durante aproximadamente 60 min. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20º C durante aproximadamente 28 horas. Luego, los sólidos se filtraron y se enjuagaron con acetato de etilo/tolueno (aproximadamente 1:1, 30 ml) y se secaron a aproximadamente 40º C durante aproximadamente 16 a 18 h al vacío para producir una torta seca de Fórmula I Forma II. La Fórmula I Forma II se caracterizó como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, las semillas de Fórmula I Forma II pueden prepararse en procedimientos similares a los descritos en la presente.

Fórmula I Forma I de vainillato (no de acuerdo con la invención)

Se suspendió una mezcla de Fórmula I (108 mg) y 1,1 equivalentes de ácido vanílico (40 mg) en acetonitrilo (aproximadamente 2 ml) a aproximadamente 50º C durante aproximadamente 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para producir la Fórmula I Forma I de vainillato, que se caracterizó como se describe en la presente.

Fórmula I Forma I de vainillato (no de acuerdo con la invención)

Se cargó una solución de ácido vanílico (1,06 g) en acetonitrilo/tetrahidrofurano (10 ml, 1:1 v:v) en una solución de Fórmula I (2,9 g) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla se sembró con la Fórmula I Forma I de vainillato (5 mg), se agitó durante aproximadamente 16 h a 18 h, se filtró y se secó al vacío para proporcionar una mezcla de Fórmula I Forma I de vainillato y Fórmula I Forma II de vainillato.

Se suspendió una mezcla de la Fórmula I Forma I de vainillato y la Fórmula I Forma II de vainillato (0,8 g) en acetonitrilo (8 ml) a aproximadamente 50º C durante aproximadamente 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó aproximadamente de 16 a 18 h. La suspensión se filtró y los sólidos resultantes se secaron al vacío a aproximadamente 50º C para producir la Fórmula I Forma II de vainillato, que se caracterizó como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, las semillas de la Fórmula I Forma I de vainillato usadas en este procedimiento pueden prepararse agitando la Fórmula I amorfa en éter diisopropílico con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 16 h a 18 h a aproximadamente 22º C. Se formó una suspensión cristalina y los sólidos se aislaron por filtración y se secaron a aproximadamente 50º C al vacío. La Fórmula I Forma I se caracterizó como se describe en la presente.

Fórmula I Forma I de fosfato (no de acuerdo con la invención)

5 Se disolvió ácido fosfórico (1,1 equivalentes, aproximadamente 30 mg de ácido fosfórico acuoso al 85%) en acetonitrilo (aproximadamente 1 ml) y se añadió la Fórmula I (111 mg). La mezcla se agitó a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para producir la Fórmula I Forma I de fosfato, que se caracterizó como se analiza en la presente.

10 Fórmula I Forma I de xinafoato (no de acuerdo con la invención)

Una mezcla de Fórmula I (117 mg) y 1,1 equivalentes de ácido xinafoico (también llamado ácido 1-hidroxi-2-naftoico) (48 mg) se suspendió en acetonitrilo (aproximadamente 2 ml) a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 5 minutos. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para producir Fórmula I Forma I de xinafoato, que se caracterizó como se analiza en la presente.

Fórmula I Forma I de Solvato de fosfato de acetonitrilo (no de acuerdo con la invención)

20 Se disolvió ácido fosfórico (1,1 equivalentes, aproximadamente 30 mg de ácido fosfórico acuoso al 85%) en acetonitrilo (aproximadamente 1 ml), seguido de la adición de Fórmula I (111 mg) y se agitó a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 5 minutos. Luego, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos húmedos proporcionaron un patrón de XRPD que correspondía a un posible solvato de acetonitrilo de fosfato de Fórmula I, que se convirtió en la Fórmula I Forma I de fosfato después de secar al vacío a temperatura ambiente. Una ¹H NMR de Fórmula I Fosfato de solvato de acetonitrilo de fosfato mostró aproximadamente 0,3 equivalentes de acetonitrilo después del equilibrio en condiciones ambientales. La Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo se caracterizó como se analiza en la presente.

30 Las formas cristalinas de la presente invención se caracterizaron mediante varias técnicas analíticas, que incluyen difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y sorción dinámica de vapor (DVS) usando los procedimientos descritos a continuación.

35 *Difracción de rayos X en polvo (XRPD):* Los patrones de XRPD se recopilaron en un difractómetro PANalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales en las siguientes configuraciones experimentales: 45 KV, 40 mA, K α 1 = 1.5406 Å, rango de escaneo de 2 a 40°, tamaño de paso 0.0084 o 0.0167°, tiempo de medición: 5 minutos.

El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma I se representa en la Figura 1.

40 El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma II se representa en la Figura 5.

El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma I de vainillato se representa en la Figura 9.

45 El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma II de vainillato se representa en la Figura 13.

El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma I de fosfato se representa en la Figura 17.

50 El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma I de xinafoato se representa en la Figura 20.

55 El patrón de XRPD para la Fórmula I Forma I de solvato de fosfato de acetonitrilo se representa en la Figura 23.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Los termogramas DSC se recopilaron en un sistema TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración de energía y temperatura se realizó usando indio certificado. Típicamente, se calentó de 1 a 5 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio con orificios de alfiler, a 10° C/min desde 25° C hasta por lo menos 200° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min sobre la muestra durante la medición. El inicio de la endotermia de fusión se informó como el punto de fusión.

60 El termograma DSC para la Fórmula I Forma I se representa en la Figura 2.

El termograma DSC para Fórmula I Forma II se representa en la Figura 6.

65 El termograma DSC para la Fórmula I Forma I de vainillato se representa en la Figura 10.

- El termograma DSC para la Fórmula I Forma II de vainillato se representa en la Figura 14.
- El termograma DSC para la Fórmula I Forma I de fosfato se representa en la Figura 18.
- 5 El termograma de DSC para la Fórmula I Forma I de xinafoato se representa en la Figura 21.
- Análisis termogravimétrico (TGA): Los termogramas de TGA se recopilaron en un sistema TA Instruments Q5000, equipado con un muestreador automático de 25 posiciones. Típicamente, se cargó de 1 a 5 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio pretarada y se calentó a 10° C/min de 25° C a 350° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 25 ml/min sobre la muestra durante toda la medición.
- 10 El termograma TGA para la Fórmula I Forma I se representa en la Figura 3.
- 15 El termograma TGA para la Fórmula I Forma II se representa en la Figura 7.
- 15 El termograma TGA para la Fórmula I Forma I de vainillato se representa en la Figura 11.
- 20 El termograma TGA para la Fórmula I Forma II de vainillato se representa en la Figura 15.
- 20 El termograma de TGA para la Fórmula I Forma I de fosfato se representa en la Figura 19.
- 25 El termograma TGA para la Fórmula I de xinafoato I se representa en la Figura 22.
- Absorción dinámica de vapor (DVS): Los datos de DVS, que se usaron para determinar la higroscopidad de los sólidos, se recopilaron en un sistema TA Instruments Q5000SA. La cámara controlada por temperatura se ajustó a 25° C y se introdujo nitrógeno seco a un caudal de 10 ml/min. Se colocaron aproximadamente de 1 a 5 mg de cada muestra en un crisol de cuarzo semiesférico revestido con metal o en una bandeja de aluminio desechable. Se llevó a cabo un experimento de isoterma escalonado a 25°C controlando la humedad relativa (RH) en la cámara del 0% al 90%, luego hasta el 0%, en incrementos del 10% para lograr un ciclo completo de sorción/desorción.
- 30 La isoterma DVS para la Fórmula I Forma I se representa en la Figura 4.
- 35 La isoterma DVS para la Fórmula I Forma II se representa en la Figura 8.
- 35 La isoterma DVS para la Fórmula I Forma I de vainillato se representa en la Figura 12.
- 40 Estudios fisicoquímicos
- 40 Se examinaron las propiedades fisicoquímicas de ciertas formas sólidas del compuesto de Fórmula I descrito en la presente. Como se muestra en la Tabla 2, la Fórmula I Forma II de vainillato de, la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II son menos higroscópicas a 25°C en comparación con el compuesto de Fórmula (Ia).
- 45
- Tabla 2: Propiedades fisicoquímicas para ciertas formas sólidas del Compuesto de Fórmula I**
- | Propiedad fisicoquímica | Fórmula I | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | El compuesto de Fórmula (Ia) | Fórmula I Forma II de vainillato | Fórmula I Forma I | Fórmula I Forma II |
| Inicio de punto de fusión (°C) | 150 | 151 | 101 | 121 |
| Higroscopidad a 25°C (% de ganancia de peso del 0 al 80% de HR) | Ligeramente higroscópico (0.6%) | No higroscópico (0.15%) | No higroscópico (0.06%) | No higroscópico (0.14%) |
| Estabilidad Física* (almacenado a 40 °C/75% de HR abierto) | Estable hasta por lo menos 2 meses |
- 60 *No se detectó cambio de forma por XRPD

Estudios de estabilidad química

- 65 Los estudios de estabilidad química para ciertas varias formas sólidas del compuesto de Fórmula I descrito

en la presente se examinaron en condiciones de configuración de envase y recipiente abierto.

Para los estudios de estabilidad del recipiente abierto, se colocó una muestra de una forma sólida del compuesto de Fórmula Ia, Fórmula I Forma I de vainillato, Fórmula I Forma I y Fórmula I Forma II en un recipiente abierto en una cámara de estabilidad en: (i) 40° C y 75% de humedad relativa (HR); o (ii) 60° C (ver Tabla 3). Dependiendo de la muestra, la impureza total de la muestra se midió en el tiempo = 4 semanas y 8 semanas, en el tiempo = 2 semanas y 4 semanas, o en el tiempo = 15 semanas usando cromatografía líquida (LC). Las condiciones generales de LC fueron las siguientes.

10 Fases móviles

- Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,2% ("TFA") en agua
- Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,2% en acetonitrilo

15 Parámetros operativos

Muestra	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
El compuesto de Fórmula (Ia)	0,2% de TFA en agua	TFA al 0,2% en acetonitrilo
Fórmula I Forma II de vainillato	0,2% de TFA en agua	TFA al 0,2% en acetonitrilo
Fórmula I Forma I	0,2% de TFA en agua	TFA al 0,2% en acetonitrilo
Fórmula I Forma II	0,2% de TFA en agua	TFA al 0,2% en acetonitrilo

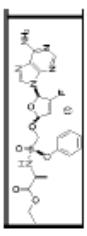
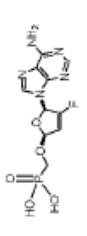
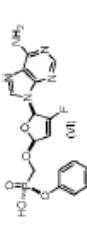
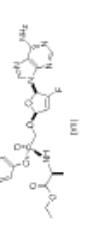
- Columna: ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm × 150 mm
- Caudal: 0,5 ml/min
- Detección: 260 nm
- Temperatura de la columna: 50° C.

Tabla de gradientes

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase Móvil B
0,0	100	0
0,6	100	0
10,6	84	16
12,4	84	16
25,0	71	29
26,0	5	95
27,0	100	0
30,0	100	0

Los resultados de la Tabla 3 muestran el porcentaje de degradación del compuesto de Fórmula Ia, Fórmula I Forma I de vainillato, Fórmula I Forma I y Fórmula I Forma II. Como puede verse, la Fórmula I Forma II de vainillato, la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II son más estables químicamente que el compuesto de Fórmula (Ia). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (Ia) mostró una degradación total de aproximadamente el 8% después de 8 semanas de estar sometido a condiciones de recipiente abierto a 40°C/75% de HR con respecto al valor del % de AN inicial. Por otro lado, se observó una degradación total más baja tanto para la Fórmula I Forma II de vainillato como para la Fórmula I Forma I en las mismas condiciones y duración. La Fórmula I Forma II presentó una degradación total de aproximadamente el 2% en las mismas condiciones de estrés, pero después de aproximadamente el doble de la duración de la exposición (es decir, 15 semanas). Estos resultados indican que la Fórmula I Forma II de vainillato, la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II tienen una estabilidad química superior sobre el compuesto de Fórmula (Ia).

Tabla 3: Datos de estabilidad química de recipiente abierto para las formas sólidas del Compuesto de Fórmula I

Muestra & Condiciones	El compuesto de Fórmula I(a)				Fórmula I Forma II de Vainillato				Fórmula I Forma I				Fórmula I Forma II				
	T=0		40°C/ 75% HR		60°C T=0		T=0		40°C/ 75% HR		60°C		T=0		40°C/ 75% HR		
	4sem	8sem	4sem	8sem	4sem	8sem	2sem	4sem	4sem	8sem	4sem	8sem	4sem	8sem	15sem	15sem	
<i>Pureza del Compuesto de Fórmula I (%AN)</i>																	
	98.0	94.8	89.9	96.6	95.7	98.3	98.1	97.9	98.2	98.2	99.1	98.8	98.2	98.9	98.7	96.6	98.7
<i>Productos de la degradación (%AN)</i>																	
	0.75	0.45	1.15	0.35	0.66	0.07	0.20	tr	tr	0.06	0.12	0.52	0.05	0.13	0.08	2.23	0.16
	0.48	2.15	6.54	1.09	1.97	0.10	0.22	0.26	0.30	0.27	0.10	0.26	0.41	0.26	0.33	-	-
	0.14	0.12	0.11	0.13	0.14	tr	0.05	0.05	tr	0.05					0.06	tr	0.06
<i>Impurezas desconocidas/Productos de la degradación * (%AN)</i>																	
RRT 0.10		1.23		0.90		0.07				0.15		0.06					
RRT 0.20				1.03		0.5			0.05			0.12		tr			
RRT 0.21				0.63		0.33			0.05			0.15		tr			
RRT 0.25					0.09												
RRT 0.32															tr		
RRT 0.34						tr										0.05	
RRT 0.36															0.69	0.62	0.67
RRT 0.43																	
RRT 0.46																0.07	

(continuación)

Impurezas desconocidas/Productos de la degradación* (%AN)									
RRT 0.49		0.66		0.29					
RRT 0.50			tr	0.1					tr 0.05 tr
RRT 0.55					tr				
RRT 0.61						tr		0.11	tr 0.05
RRT 0.62									
RRT 0.68					tr	tr 0.05	tr	0.2 tr	0.05
RRT 0.75					tr				
RRT 0.86								0.18	0.18 0.18
RRT 1.16								0.05	tr 0.05
RRT 1.19									tr
RRT 1.22	0.14	0.13	0.11	0.14	0.12	0.13	0.15	0.13	0.14 0.05 0.05
RRT 1.27	0.45	0.42	0.39	0.43	0.44	1.38	1.35	1.35	1.35 0.66 0.61 0.06
RRT 1.33		tr	0.09	0.07	0.08	0.07			tr tr
Impureza total/ producto de degradación	2.02	5.25	10.12	3.41	4.33	1.67	1.91	2.09	1.83 1.81 0.87 1.19 1.77 1.06 1.12 1.32 3.45 1.26

*La estructura del producto de degradación o impureza no se ha propuesto o confirmado mediante caracterización adicional

RRT = Tiempo de retención relativo de la impureza individual para el compuesto de Fórmula I en el chromatograma

%AN = Porcentaje de área del pico individual en el chromatograma con respecto a la cantidad total de picos chromatográficos en el chromatograma

Además, se realizaron estudios de estabilidad de la configuración del envasado de la Fórmula I Forma II (Tablas 4 y 5) y el compuesto de Fórmula Ia (Tabla 6).

Como se resume en las Tablas 4 y 5, una muestra de Fórmula I Forma II se colocó en una bolsa de polietileno doble que se selló en una bolsa de aluminio y se colocó en una botella de plástico de polietileno de alta densidad en ambientes de almacenamiento controlados a: (i) 30° C. y 75% de humedad relativa (HR) (ver Tabla 4) y (ii) 40° C y 75% de HR (ver Tabla 5). La impureza total de la muestra se midió en el tiempo = 0, 3, 6, 9 y 12 meses para la condición (i), y el tiempo = 0, 1 y 3 meses para la condición (ii) usando cromatografía líquida (LC). Las condiciones de LC fueron las siguientes:

Fases móviles

- Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua con cloruro de amonio 35 mM
- Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo

Parámetros operativos

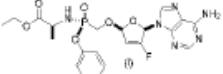
Muestra	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
Forma II	TFA al 0,1% en agua con 35 mM cloruro de amonio	TFA al 0,1% en acetonitrilo

- Columna: ACQUITY UPLC CSH Phenyl Hexyl, 1,7 rpm, 3,0 mm × 150 mm
- Caudal: 0,85 ml/min
- Detección: 260 nm
- Temperatura de la columna: 30

Tabla de gradientes

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0.0	99	1
12.4	84	16
25.0	71	29
30.0	50	50
35.0	5	95
36.0	99	1

Tabla 4: Datos de estabilidad química de configuración de envasado a 30° C/75% de HR para la Fórmula I Forma II

Muestra & Condiciones	30°C/75%HR				
	T = 0	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo
<i>Pueza del Compuesto de Fórmula I Forma II (%peso/peso)</i>					
	99.7	99.2	98.9	98.6	98.8

55

60

(continuación)

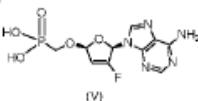
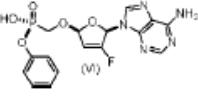
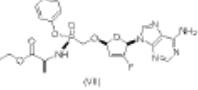
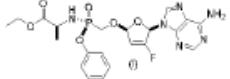
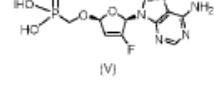
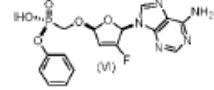
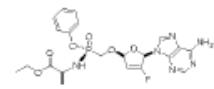
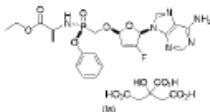
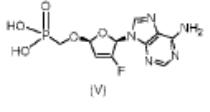
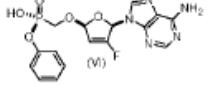
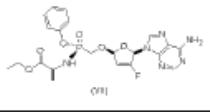
Productos de degradación (%peso/peso)					
	0.20	0.39	0.63	0.83	
					
					
Fenol	0.06				0.05
RRT 0.34		0.06	0.07	0.07	0.06
Impureza/producto degradación totales	0.1	0.3	0.5	0.7	1.0

Tabla 5: Datos de estabilidad química de la configuración de envasado a 40° C/75% de HR para la Fórmula Forma II

Muestra & Condiciones	40 °C/75% HR		
	T=0	1 Mo	3 Mo
<i>Peso del Compuesto de Fórmula I Forma II (%peso/peso)</i>			
	99.7	100.2	97.6
<i>Productos de degradación (%peso/peso)</i>			
		0.20	1.20
			
			
Fenol	0.06	0.06	0.08
RRT 0.28			
RRT 0.34			0.07
RRT 0.45			
Impureza/producto degradación totales	0.1	0.3	1.4

La Tabla 4 muestra el porcentaje de degradación de la Fórmula I Forma II a 30° C y 75% de humedad relativa (HR). La degradación total observada después de 12 meses de almacenamiento es del 1,0% (ver Tabla 4). La Tabla 5 muestra el porcentaje de degradación de la Fórmula I Forma II bajo la condición de estrés acelerado de 40° C/75% de HR. Como puede verse en la Tabla 5, la Fórmula I Forma II presenta una degradación química del 1,4% después de 3 meses.

Tabla 6: Estabilidad química de la configuración de envasado para el Compuesto de Fórmula (Ia) a 25º C/60% de HR y 40º C/75% de HR

Muestra & Condiciones	25 °C/60% HR				40 °C/75% HR		
	T=0	1 Mes	3 Meses	6 Meses	T=0	4 días	2 sem
<i>Pureza del Compuesto de Fórmula Ia (%peso/peso)</i>							
 (Ia)	97.8	97.7	98.0	97.1	97.8	97.5	97.0
<i>Productos de degradación (%peso/peso)</i>							
 (V)	0.09	0.31	0.59	0.89	0.09	0.42	0.71
 (VI)	0.09	0.21	0.44	0.75	0.09	0.15	0.31
 (VII)							
RRT 0.14				0.05			
RRT 0.38	0.14	0.16	0.16	0.15	0.14	0.15	0.15
RRT 0.42			0.06	0.06			
RRT 0.61	0.08	0.07	0.07	0.06	0.08	0.08	0.07
RRT 0.82		0.05	0.08				
RRT 1.51			0.05				
Impureza/ producto de degradación totales	0.4	0.8	1.4	2.0	0.4	0.8	1.2

Para los estudios de estabilidad de la configuración del envase del compuesto de Fórmula (Ia), se colocó una muestra del compuesto en una bolsa de polietileno doble y se colocó en una botella de plástico de polietileno de alta densidad en condiciones controladas a (i) 25º C y 60% de humedad relativa (HR), o (ii) 40ºC y 75% de HR. La impureza total de la muestra se midió en (i) tiempo = 0, 1, 3 y 6 meses, o (ii) tiempo = 0, 4 días y 2 semanas para las condiciones a 25º C/60% de HR y 40º C/75% de HR, respectivamente. Las condiciones de LC fueron las siguientes:

Fases móviles

- Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua
- Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo

Parámetros operativos

Muestra	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
El compuesto de Fórmula (Ia)	TFA al 0,1% en agua	TFA al 0,1% en acetonitrilo

- Columna: ACQUITY UPLC CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm × 150 mm
- Caudal: 0,5 ml/min
- Detección: 260 nm

- Temperatura de la columna: 50º C.

Tabla de gradientes

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0,0	99	1
0,6	99	1
10,6	84	16
12,4	84	16
25,0	71	29
26,0	5	95
27,0	99	1

Como se muestra en la Tabla 6, los productos de degradación totales observados para el Compuesto de Fórmula (Ia) en condiciones de 25°C a 60% de HR es del 2,0% después de 6 meses. De manera similar, los productos de degradación totales observados para el Compuesto de Fórmula (Ia) en condiciones de 40°C a 75% de HR es del 1,2% después de 2 semanas.

Se llevaron a cabo estudios adicionales de estabilidad de la configuración de envasado de la Fórmula I Forma II (Tabla 7) y el compuesto de Fórmula (Ia) (Tabla 8).

Como se resume en la Tabla 7, una muestra de Fórmula I Forma II se colocó en un frasco de vidrio ámbar o en una bolsa de polietileno doble en una botella de plástico de polietileno de alta densidad (botella de HDPE) en ambientes de almacenamiento controlados a: (i) -20º C.; (ii) 25º C y 60% de humedad relativa (HR); o (iii) 40º C y 75% de humedad relativa (HR). La impureza total de la muestra se midió en el tiempo = 0, 4 o 9 semanas usando cromatografía líquida (LC). Las condiciones de LC fueron las siguientes.

Fases móviles

- 30
- Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,2% en agua
 - Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,2% en acetonitrilo

35

Parámetros operativos

Muestra	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
Fórmula I Forma II	TFA al 0,2% en agua	TFA al 0,2% en acetonitrilo

- 40
- Columna: ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm × 150 mm
 - Caudal: 0,5 ml/min
- 45
- Detección: 260 nm
 - Temperatura de la columna: 50º C

Tabla de gradientes

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0,0	100	0
0,6	100	0
10,6	84	16
12,4	84	16
25,0	71	29
26,0	5	95
27,0	100	0
30,0	100	0

Tabla 7: Datos de estabilidad química de la configuración de envasado para la Fórmula I Forma II

Tiempo (sem)	Condición de estabilidad	Configuración de almacenamiento	Fórmula I Forma II (Pureza por %AN)	Impurezas/ Productos de Degradación Totales (%AN)	El compuesto de Fórmula (VI) (%)	Impurezas no especificadas (%AN)			XRPD	Contenido de agua	Apariencia
						RRT	RRT 0.61 (%)	RRT 0.82 (%)			
0	-20°C	A granel en frasco de vidrio ámbar	99.6	0.4	0.29	0.15	tr	Cristalina	0.04	Sólido blanquecino	
4	-20°C	PE doble en botella de HDPE	99.6	0.4	0.27	0.15	tr	Cristalina	0.04	Sólido blanquecino	
9	25°C/ 60 % HR	PE doble en botella de HDPE	99.6	0.4	0.21	0.15	tr	Cristalina	0.08	Sólido blanquecino	
9	40°C/ 75% HR	PE doble en botella de HDPE	99.6	0.4	0.21	0.14	tr	Cristalina	0.06	Sólido blanquecino	

tr = cantidad traza (0.03-0.05%);

PE doble = una bolsa de polietileno doble;

Botella de HDPE = botella de plástico de polietileno de alta densidad

%AN = Porcentaje de área del pico individual en el cromatograma con respecto a la cantidad total de picos cromatográficos en el cromatograma

La Tabla 7 representa el porcentaje de degradación de la Fórmula I Forma II. Como puede verse, la Fórmula I Forma II no experimenta una degradación química significativa en las condiciones de envasado examinadas en la Tabla 7 (es decir, hasta 9 semanas).

Para los estudios de estabilidad de la configuración del envasado del compuesto de Fórmula (Ia), se colocó una muestra del compuesto en una bolsa de polietileno doble en una botella de plástico de polietileno de alta densidad en condiciones controladas a (i) -20°C; (ii) 5°C; o (iii) 25°C y 60% de humedad relativa (RH). Como se muestra en la Tabla 8, la impureza total de la muestra se midió en el tiempo = 0, 1 mes y 3 meses usando cromatografía líquida (LC). Las condiciones de LC fueron las siguientes.

Fases móviles

- Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua
 - Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo

Parámetros operativos

Muestra	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
EI	TFA al 0,2% en	TFA al 0,2% en
compuesto de Fórmula (la)	agua	acetonitrilo

- Columna: ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 150 mm
 - Caudal: 0,5 ml/min
 - Detección: 260 nm
 - Temperatura de la columna: 50º C.

Tabla 8: Datos de estabilidad química de configuración de envasado para el compuesto de Fórmula (Ia)

(continuación)

Impurezas/productos de degradación desconocidos** (%AN)									
5	RRT 0.13					0.08		0.11	0.20
10	RRT 0.38	0.14	0.16	0.17	0.14	0.16	0.16	0.14	0.16
15	RRT 0.42								0.06
20	RRT 0.61	0.08	0.07	0.08	0.08	0.08	0.07	0.08	0.07
25	RRT 0.82		0.05	0.06		0.05		0.05	0.08
30	RRT 1.51					0.05			0.05
35	Impureza/producto degradación totales	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.6	0.4	0.8
40	Contenido de agua (%)								
45		0.16	0.18	0.13	0.16	0.17	0.14	0.16	0.18
50	Apariencia								
55		Conf							
60	XRPD								
65		Cris							
* = Las muestras se colocaron en una bolsa de polietileno doble en una botella de plástico de polietileno de alta densidad									
** = La estructura del producto de degradación o impureza no se ha propuesto o confirmado por caracterización adicional									
RRT = Tiempo de retención relativo de la impureza individual para el compuesto de Fórmula I en el cromatograma									
%AN = Porcentaje de área de pico cromatográfico con respecto al compuesto de Fórmula I en el cromatograma									
Conf = Sólido blanco a blanquecino a marrón claro									
Cris = Cristalino									

Como se muestra en las Tablas 7 y 8, el Compuesto de Fórmula (Ia) experimenta degradación química en las condiciones de envasado examinadas, mientras que la Fórmula I Forma II no. Por ejemplo, tanto el compuesto de Fórmula (Ia) como la Fórmula I Forma II se colocaron en una bolsa de polietileno doble en una botella de plástico de polietileno de alta densidad y se sometieron a 25° C a 60% de HR. Después de 9 semanas, la Fórmula I Forma II mostró una pureza del 99,6% en AN. En cuanto al compuesto de Fórmula (Ia), mostró una pureza del 99,2% en AN después de 1 mes y una pureza del 98,6% en AN después de 3 meses.

45 Estudios de solubilidad

A. Preparación de la muestra

50 Se añadieron ácido clorhídrico IN e hidróxido de sodio IN a agua filtrada para generar soluciones acuosas con valores de pH que oscilaban entre 3 y 7. Las soluciones acuosas se transfirieron luego a tubos de centrífuga y se añadió una cantidad en exceso de Fórmula I Forma I o Fórmula I Forma II. La mezcla se sonicó brevemente durante aproximadamente 10 segundos y luego se transfirió a un agitador. Las muestras se agitaron durante aproximadamente 35 h a temperatura ambiente a 1.400 rpm.

55 B. Análisis de la muestra

60 Las muestras se centrifugaron durante aproximadamente 10 minutos y se midió el pH del sobrenadante. Las muestras se diluyeron 200x usando una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo. Las muestras se analizaron usando cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UPLC) para determinar la concentración. Los sólidos residuales se analizaron mediante difracción de rayos X de polvo y se confirmó que no hubo cambio de forma durante el transcurso del experimento.

C. Resultados

Como se muestra en la Tabla 6 y la Figura 24, la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II presentan un perfil de solubilidad de pH similar. Estos datos indican que la Fórmula I Forma II debería tener una farmacocinética (PK) comparable a la Fórmula I Forma I.

5 **Tabla 6: Solubilidad intrínseca de la Fórmula I Forma I y la Fórmula I Forma II**

Solubilidad intrínseca	
Fórmula I Forma I	Fórmula I Forma II
6,0 mg/ml (pH 6.1)	4,4 mg/ml (pH 5.9)

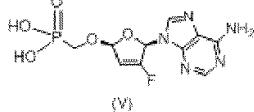
10 Estudios de suspensiones competitivos

15 Se agitó la Fórmula I Forma I (aproximadamente 5,2 g) en acetato de isopropilo (aproximadamente 26 ml) con aproximadamente 20 mg de Fórmula I Forma II a 20º C durante 24 horas. Después, la suspensión se calentó a 50º C durante 4 h, cuando el análisis de la torta húmeda mostró una conversión completa de la suspensión a la Fórmula I Forma II. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se filtró para dar aproximadamente 4,2 g de Fórmula I Forma II. Este estudio demuestra que la Fórmula I Forma II es termodinámicamente más estable que la Fórmula I Forma I.

20 Estudios de exposición

25 Los estudios de exposición se realizaron en perros en ayunas ($n = 4$) que habían sido pretratados con pentagastrina. Como se muestra en la Figura 25 y la Tabla 7, se logró una exposición comparable para la Fórmula I Forma I y el compuesto de Fórmula (Ia).

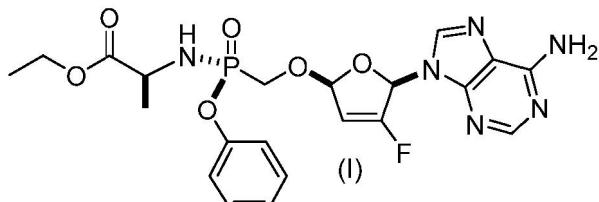
30 **Tabla 7: Exposición de Fórmula I Forma I y el compuesto de Fórmula (Ia) en perros en ayunas pretratados con pentagrastina**

Dosis	Analito	Parámetro PK	El Compuesto de Fórmula (Ia)	Fórmula I Forma I
35 40 45	Fórmula I	AUC _{last} media(nM*hr) (SD)	49.0 (12.7)	44.3 (23.8)
		C _{max} media(nM) (SD)	87.2 (38.3)	83.2 (46.2)
	10 mg 	AUC _{last} media(nM*hr) (SD)	1200(254)	1190(223)
		AUC _{inf} media(nM*hr) (SD)	1400(349)	1420(266)
		C _{max} media(nM) (SD)	172(44.7)	183(31.1)

45 Dosificados como polvo 1:1 API/almidón pregelatinizado (“PGS”) en cápsula (PIC) a N=4 perros (en ayunas, pretratados con pentagastrina)

REIVINDICACIONES

5 1. Una forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I),



10 en donde la forma cristalina es la Fórmula I Forma I, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$, y $15,2^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

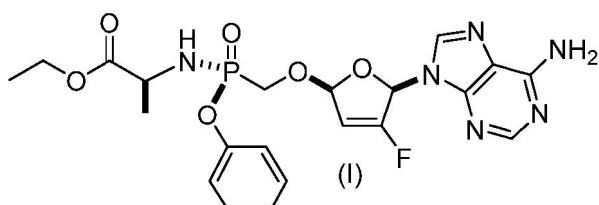
15 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos adicionales a $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, y $21,4^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

20 3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene un pico adicional a $24,6^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

25 4. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** además por:

- a) un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1;
- b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Figura 2;
- c) un termograma de análisis termogravimétrico como se muestra en la figura 3; y
- d) una isoterma de absorción de vapor dinámica como se muestra en la Figura 4.

30 5. Una forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il)oxi)methyl)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I),



35 en donde la forma cristalina es la Fórmula I Forma II, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $5,6^\circ$, $13,1^\circ$, y $22,4^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

40 6. La forma cristalina de la reivindicación 5, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos adicionales a $11,2^\circ$, $18,1^\circ$, y $20,7^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

45 7. La forma cristalina de la reivindicación 5 o 6, en la que el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene un pico adicional a $22,9^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

50 8. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizada** además por:

- a) un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 5;
- b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Figura 6;
- c) un termograma de análisis termogravimétrico como se muestra en la figura 7; y
- d) una isoterma de absorción de vapor dinámica como se muestra en la Figura 8.

55 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además de uno a tres agentes terapéuticos adicionales; por ejemplo en donde por lo menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es activo contra el VIH.

65 11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde la composición farmacéutica

está en forma de dosificación unitaria; por ejemplo en donde la forma de dosificación unitaria es un comprimido.

12. Una forma de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

5 13. Una forma de dosificación sólida de la forma cristalina cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para tratar una infección provocada por el VIH; opcionalmente en donde la forma de dosificación sólida comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 14. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 13, en donde la forma de dosificación es un comprimido; opcionalmente en donde el comprimido se formula para una dosificación de una vez al día.

15. El comprimido de la reivindicación 14, en donde el comprimido es:

- 15 (a) un comprimido monocapa;
- (b) un comprimido multicapa; o
- (c) un comprimido bicapa.

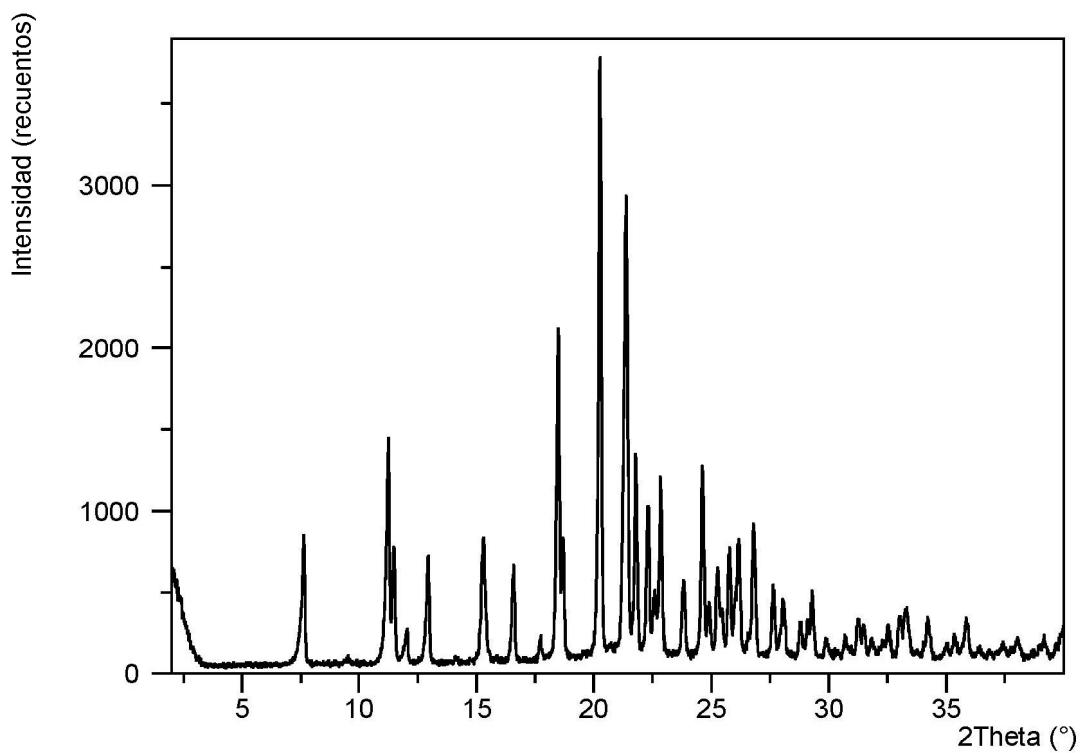


FIG. 1: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I

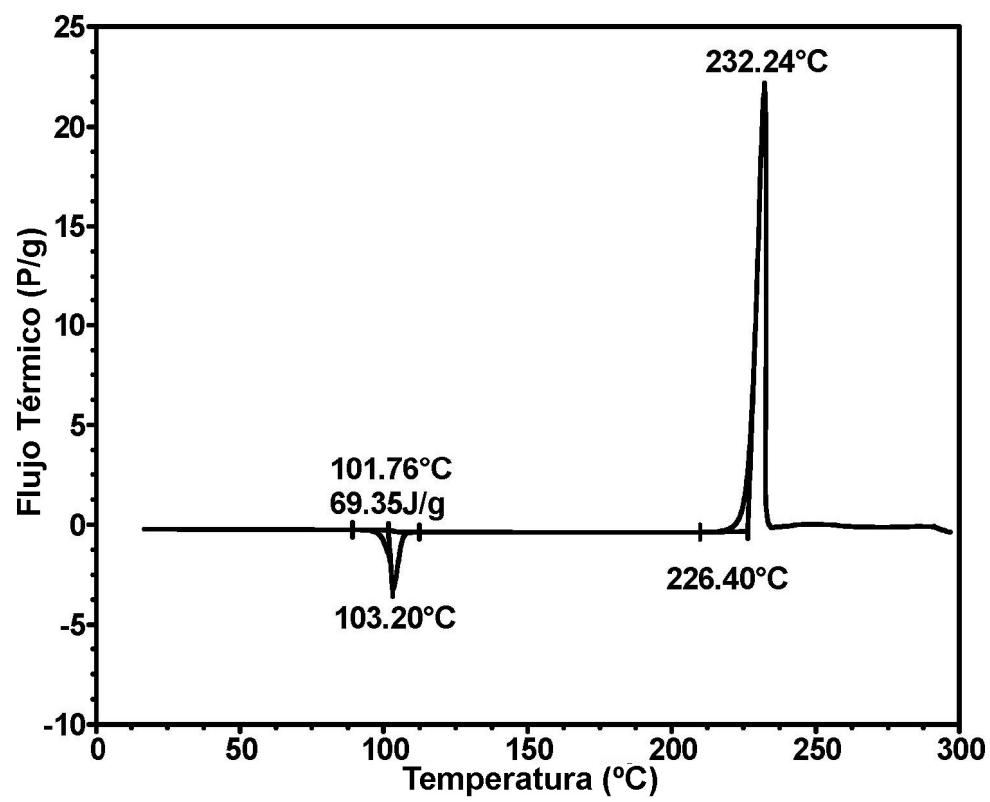


FIG. 2: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I

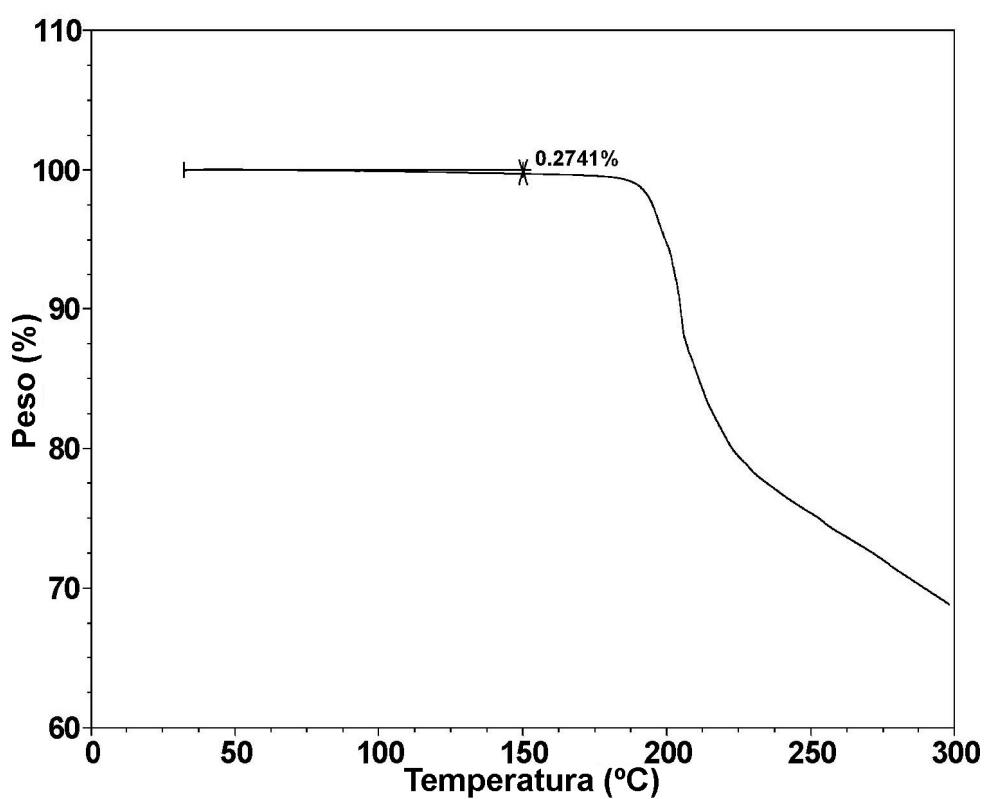


FIG. 3: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I.

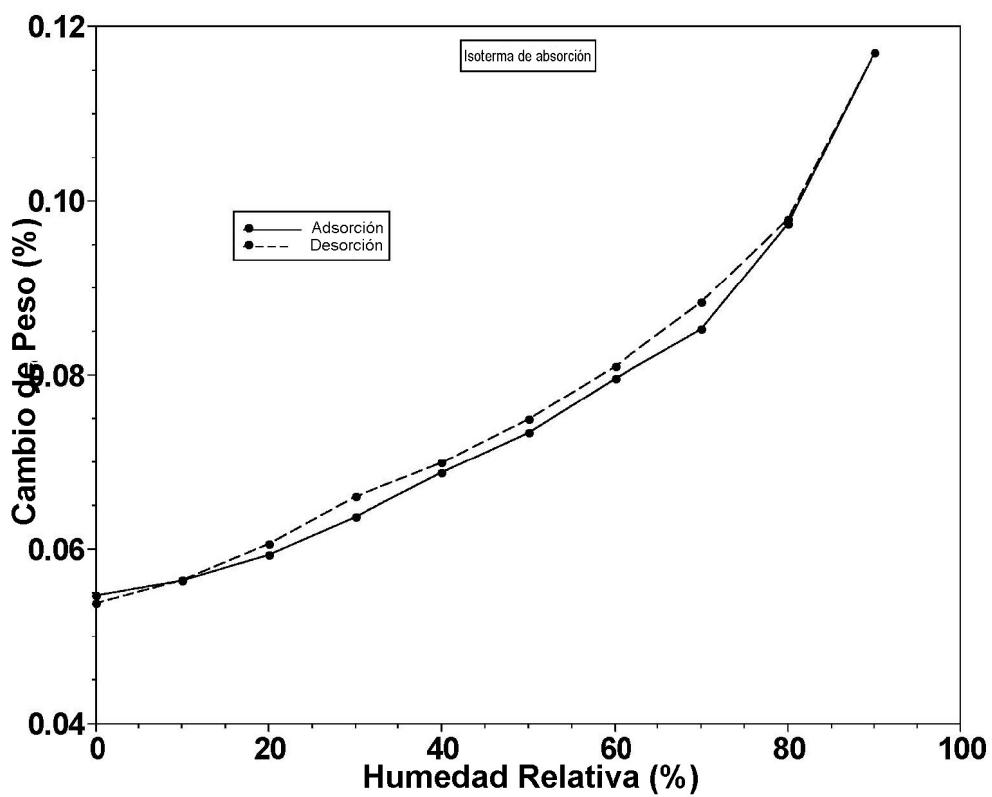


FIG. 4: Isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I.

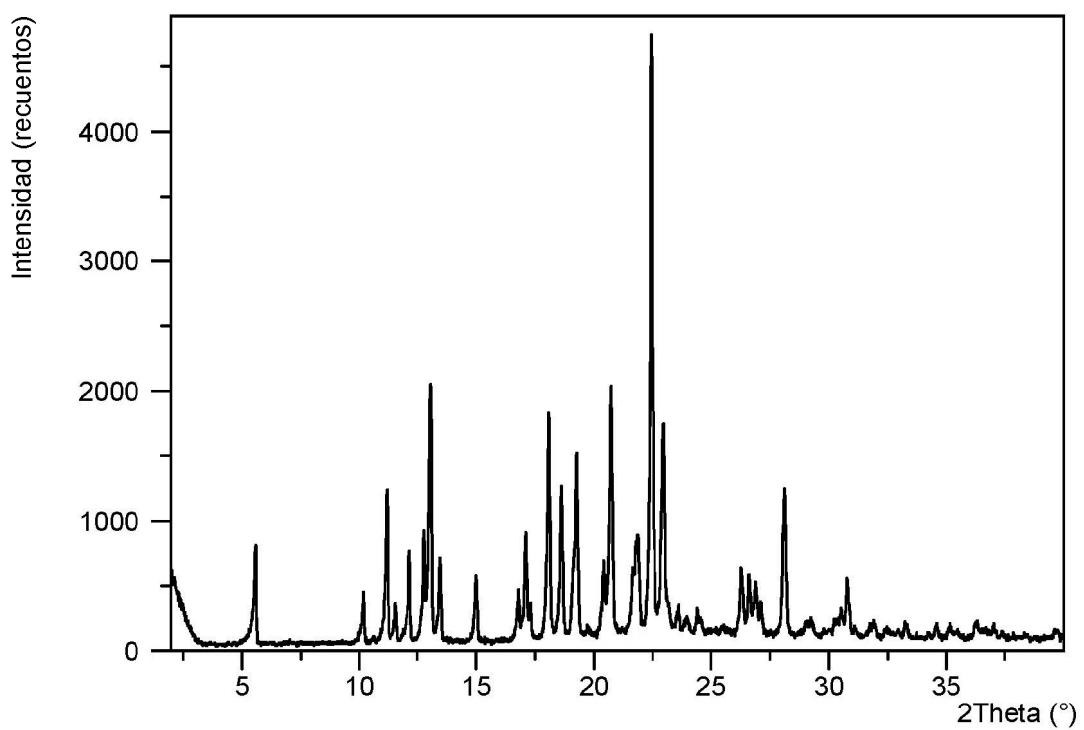


FIG. 5: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma II

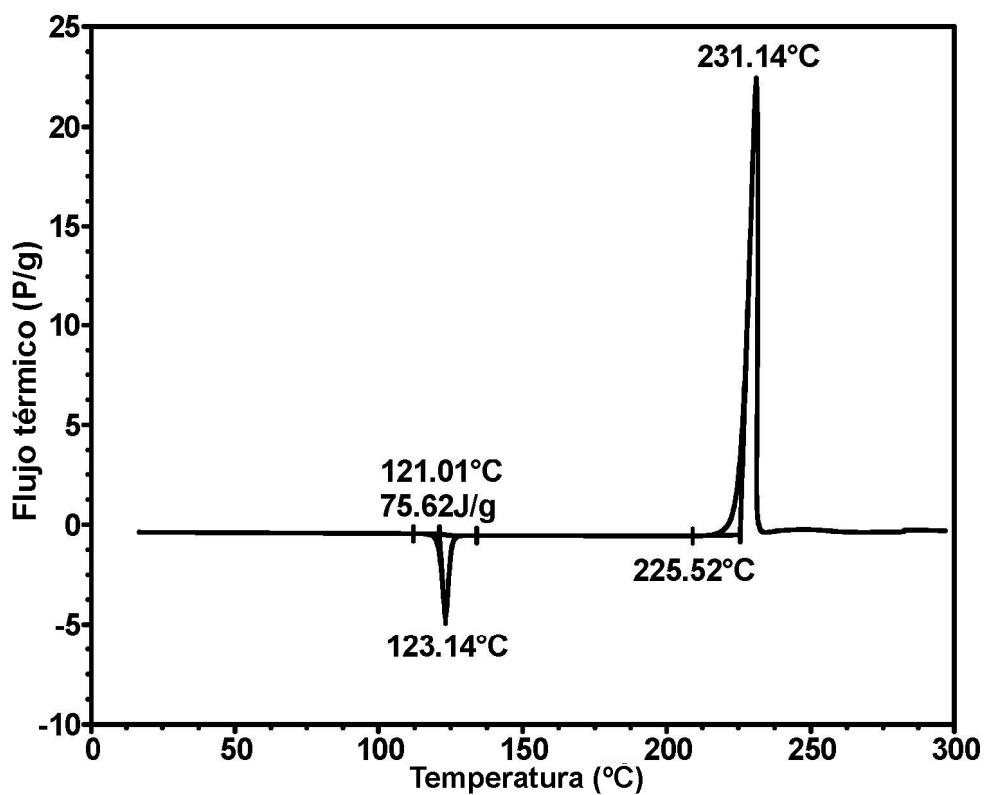


FIG. 6: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II

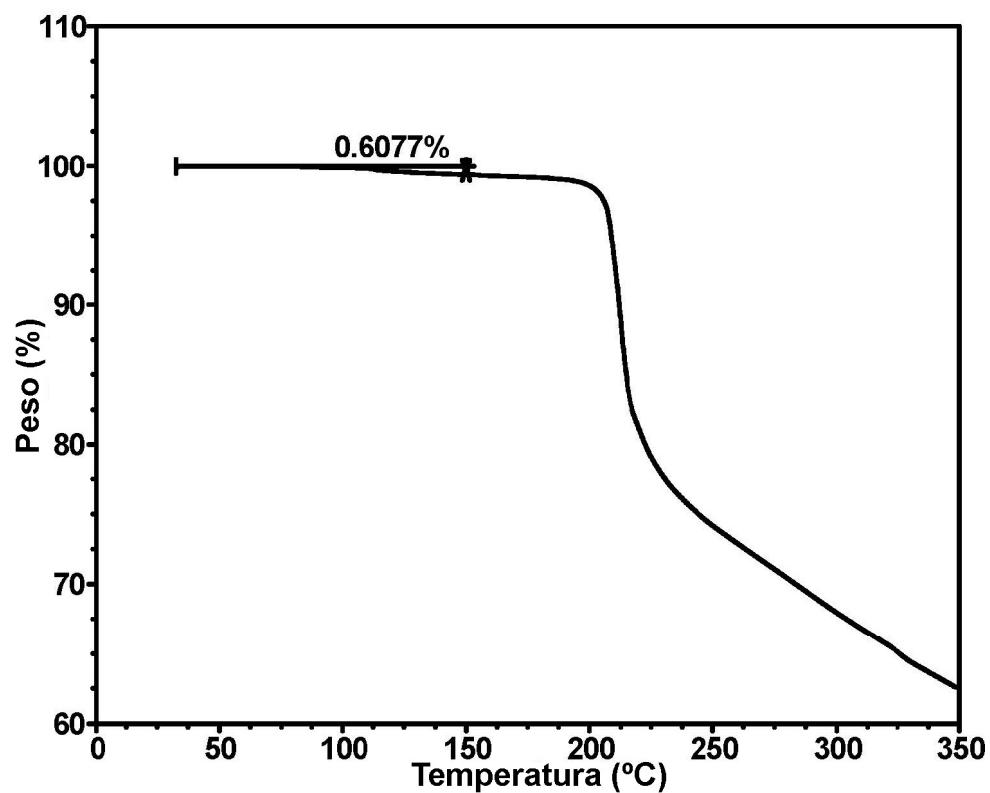


FIG. 7: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II

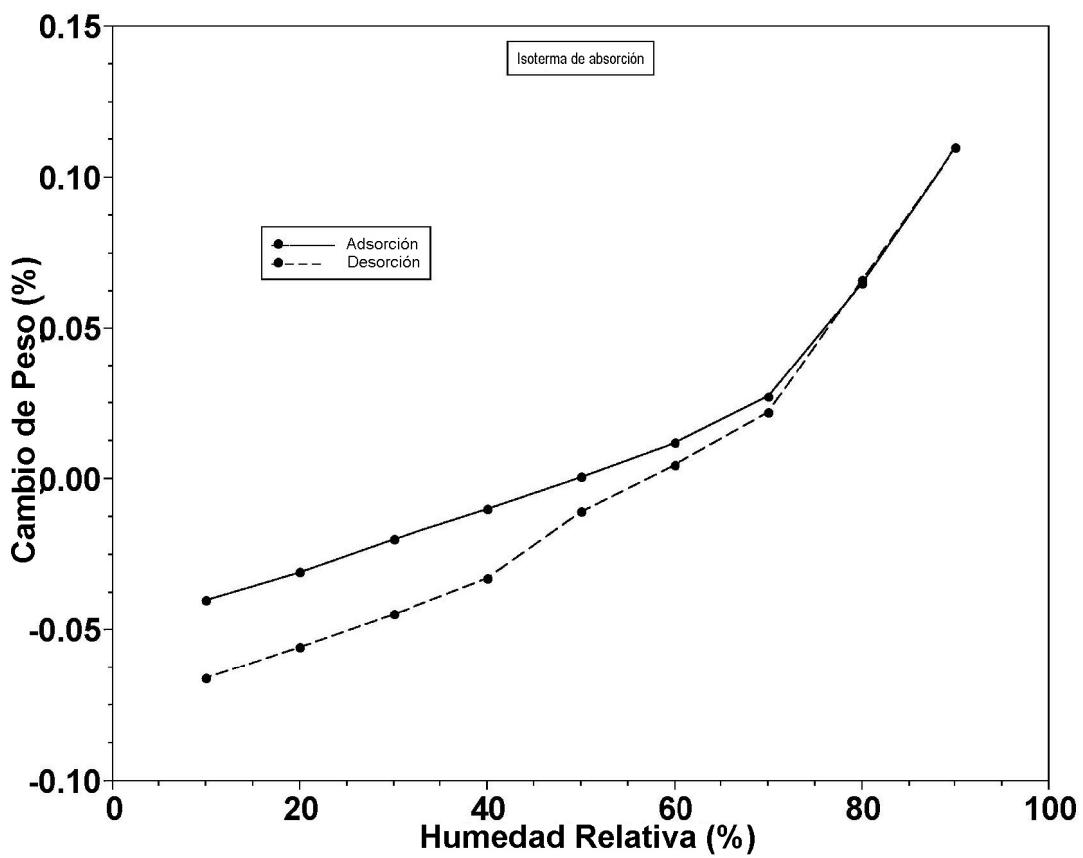


FIG. 8: Espectro DVS del compuesto de Fórmula I Forma II

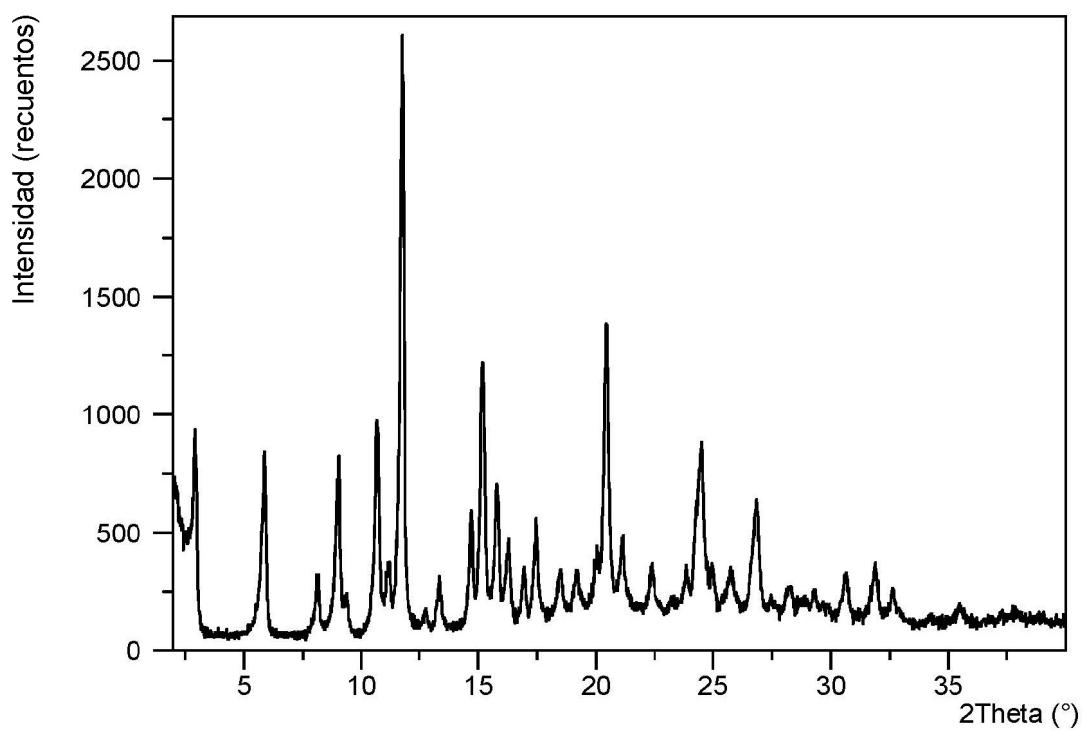


FIG. 9: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

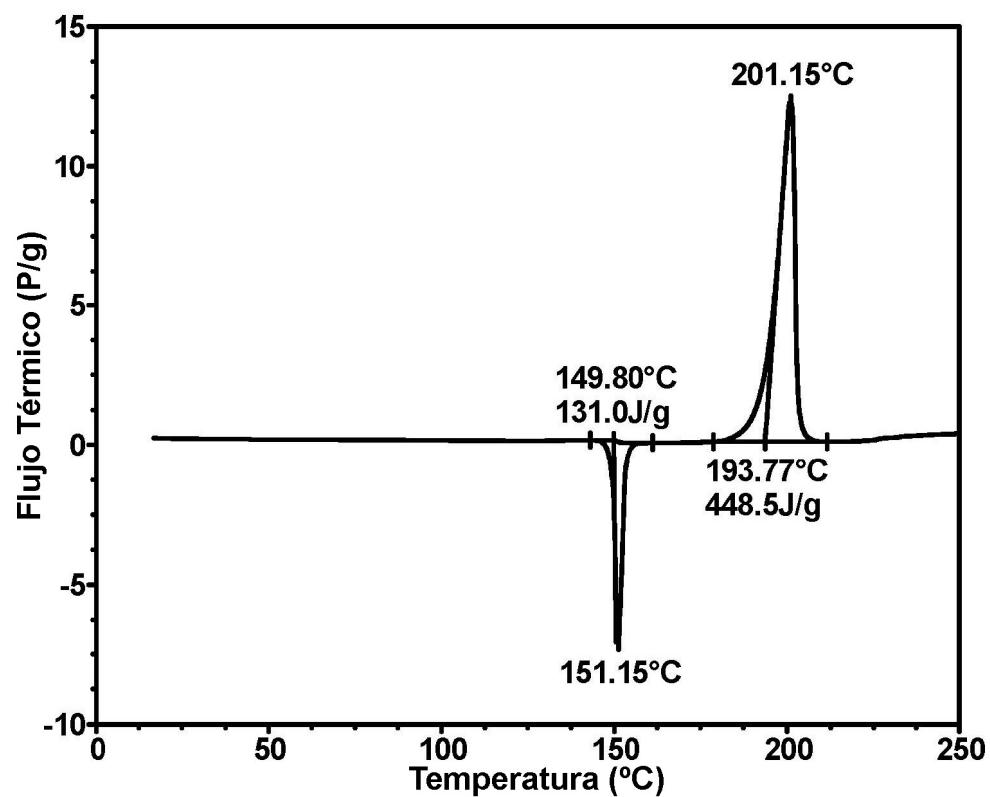


FIG. 10: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

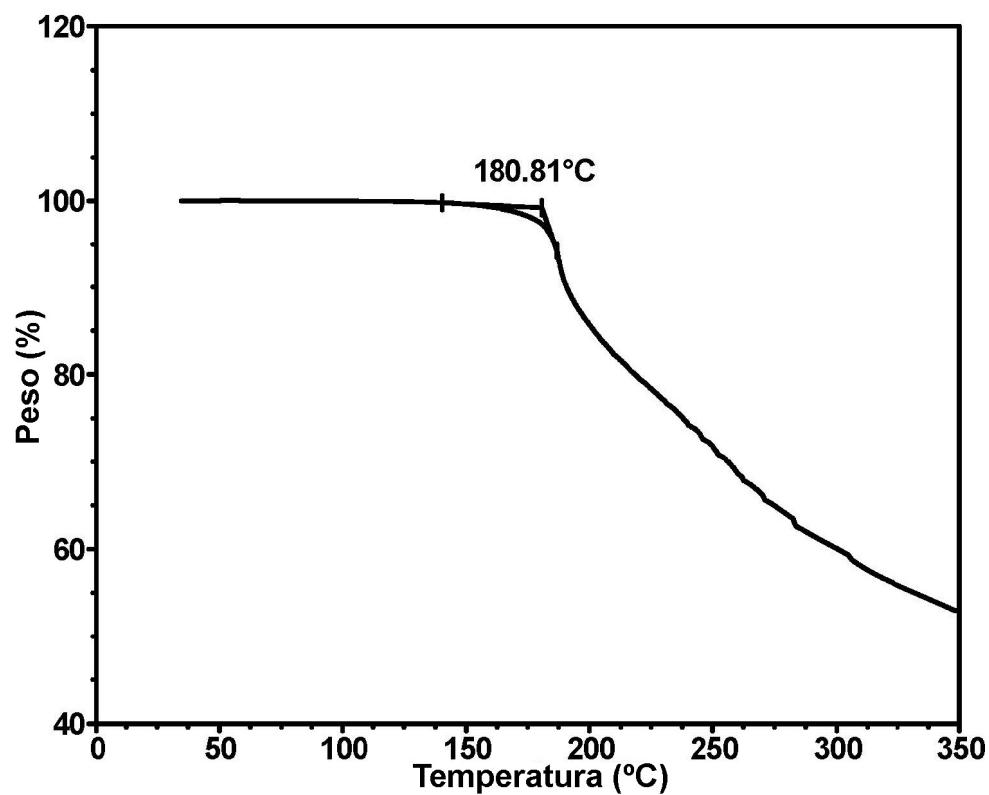


FIG. 11: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

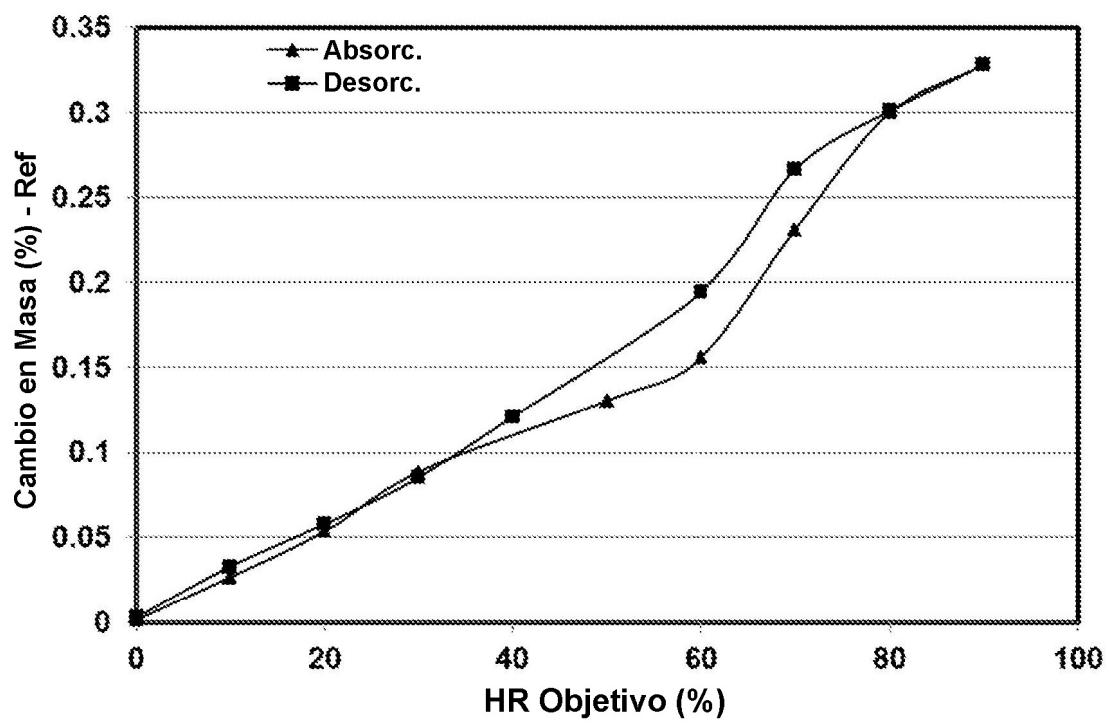


Fig. 12: Isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

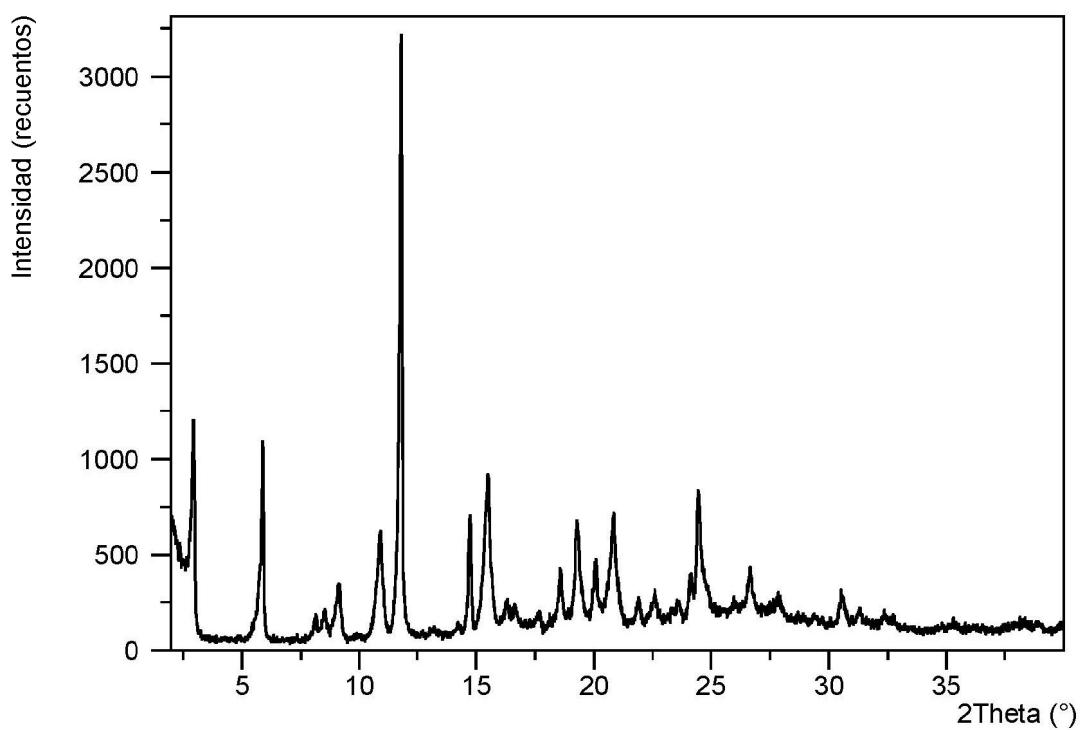


FIG. 13: Patrón de XRPD del compuest de Fórmula I Forma II de Vainillato

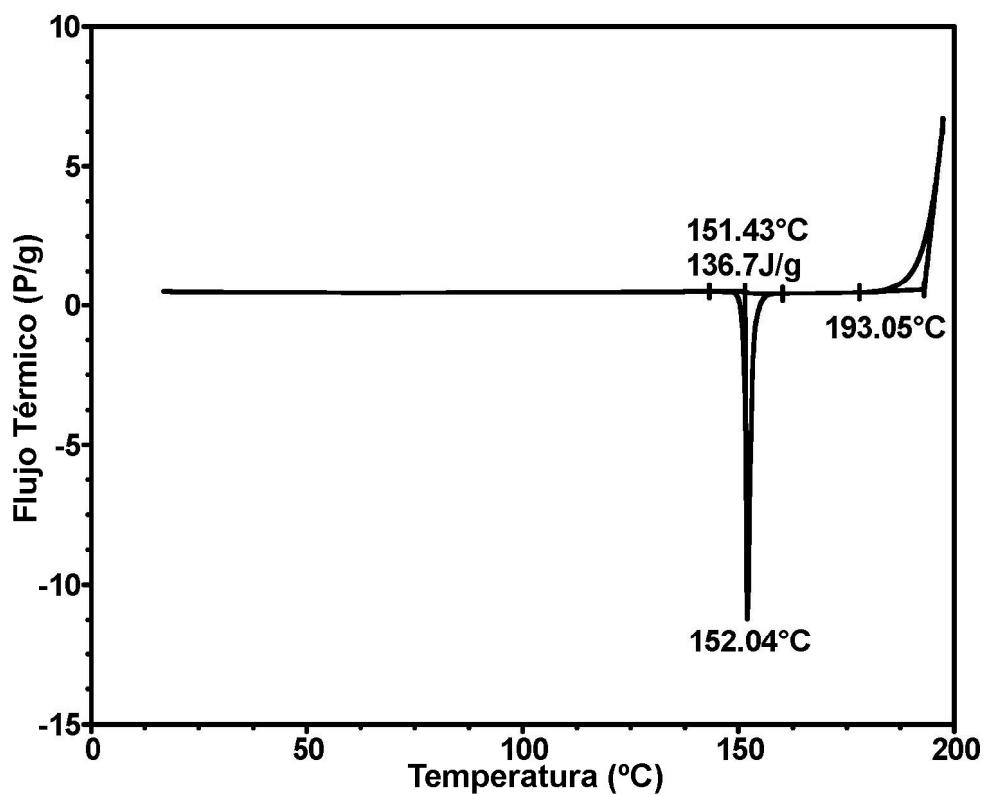


FIG. 14: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

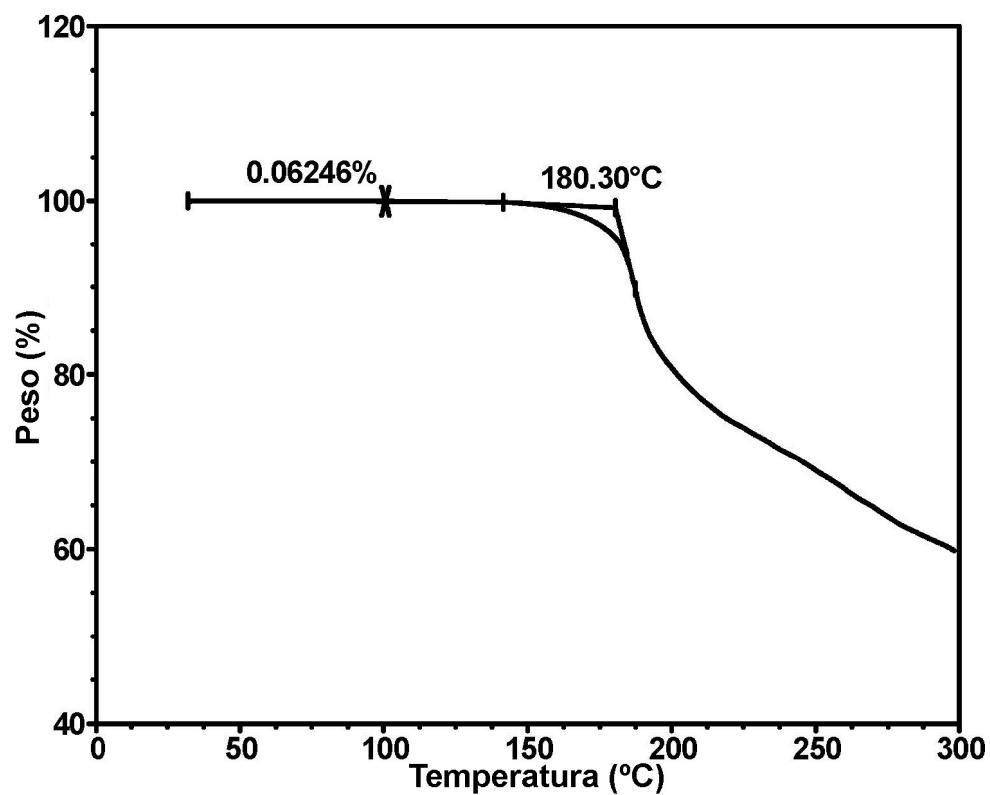


FIG. 15: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

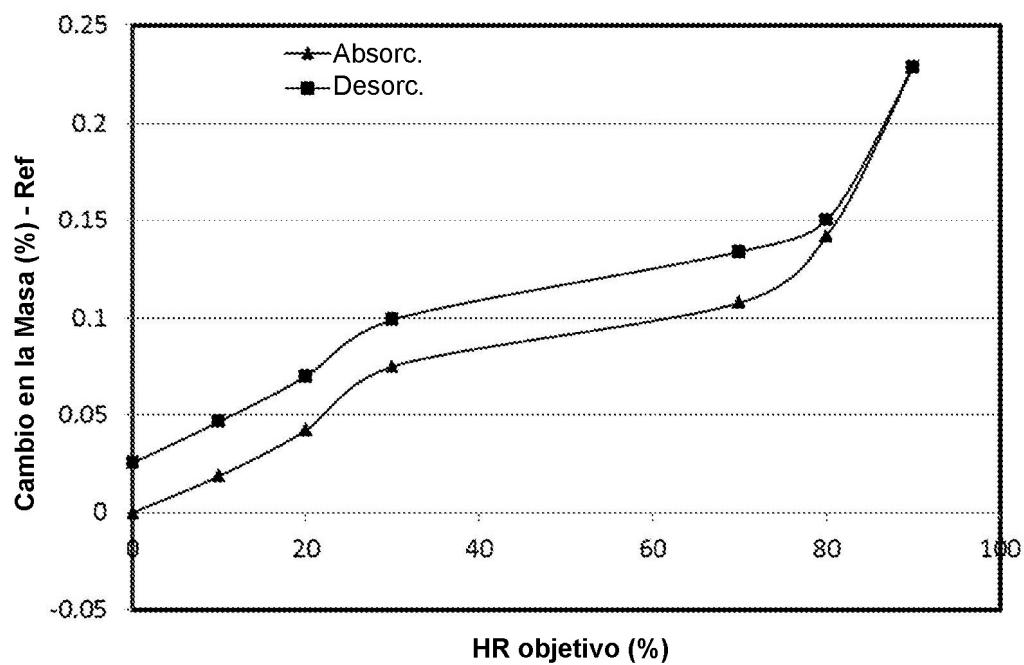


FIG. 16: Isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

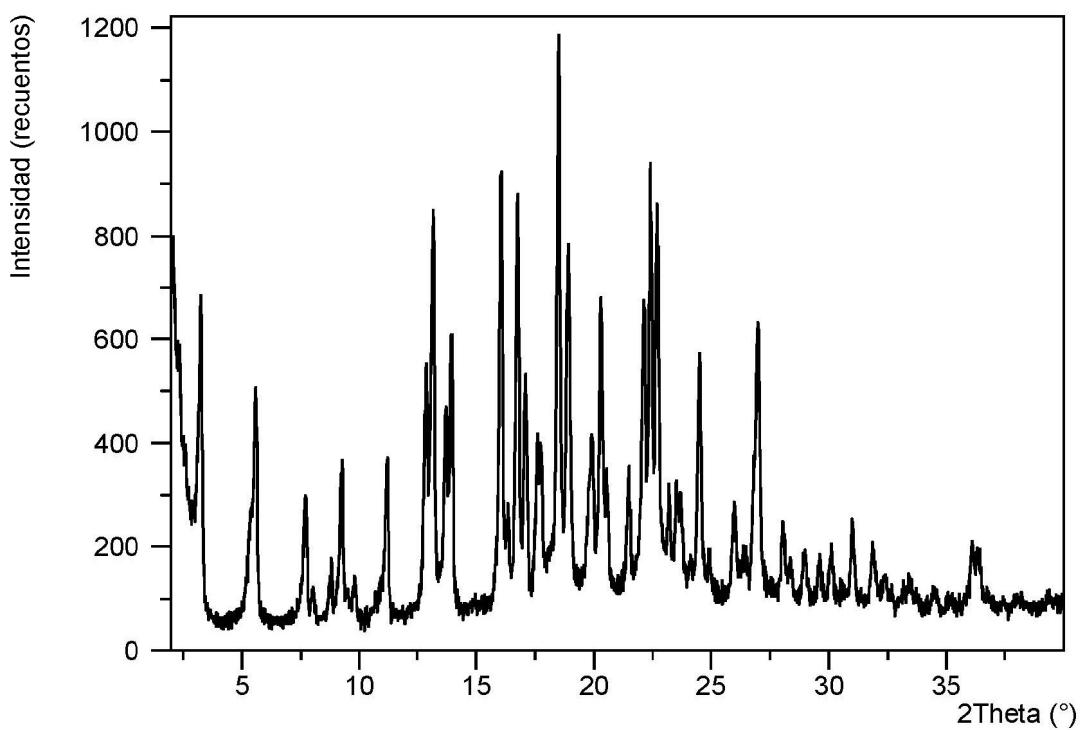


FIG. 17: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

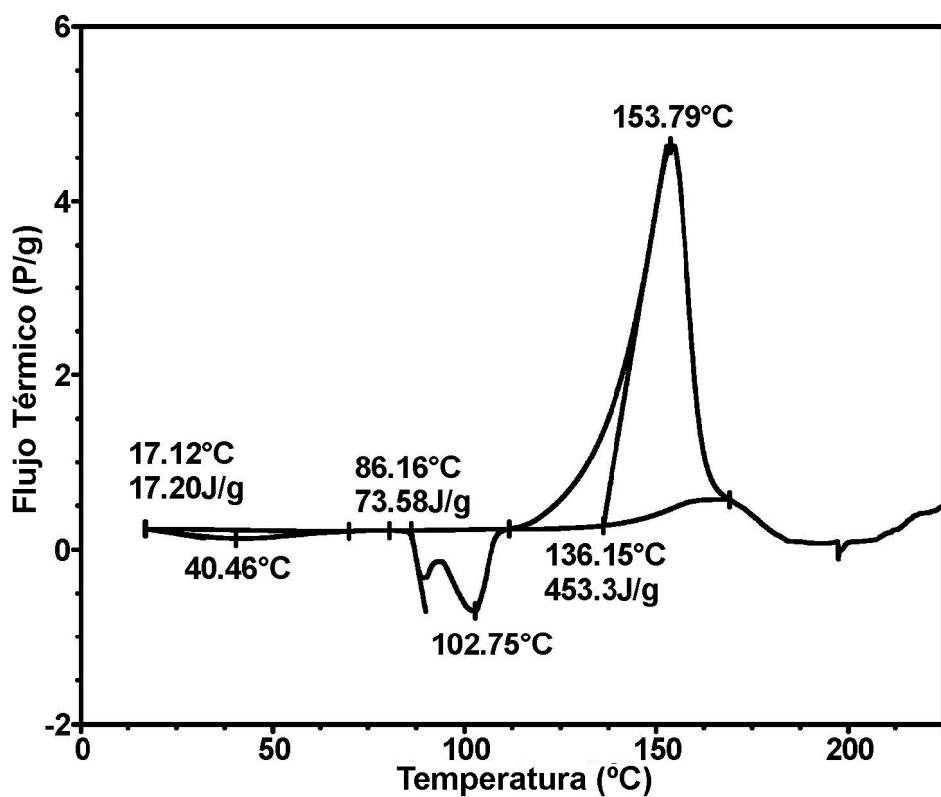


FIG. 18: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

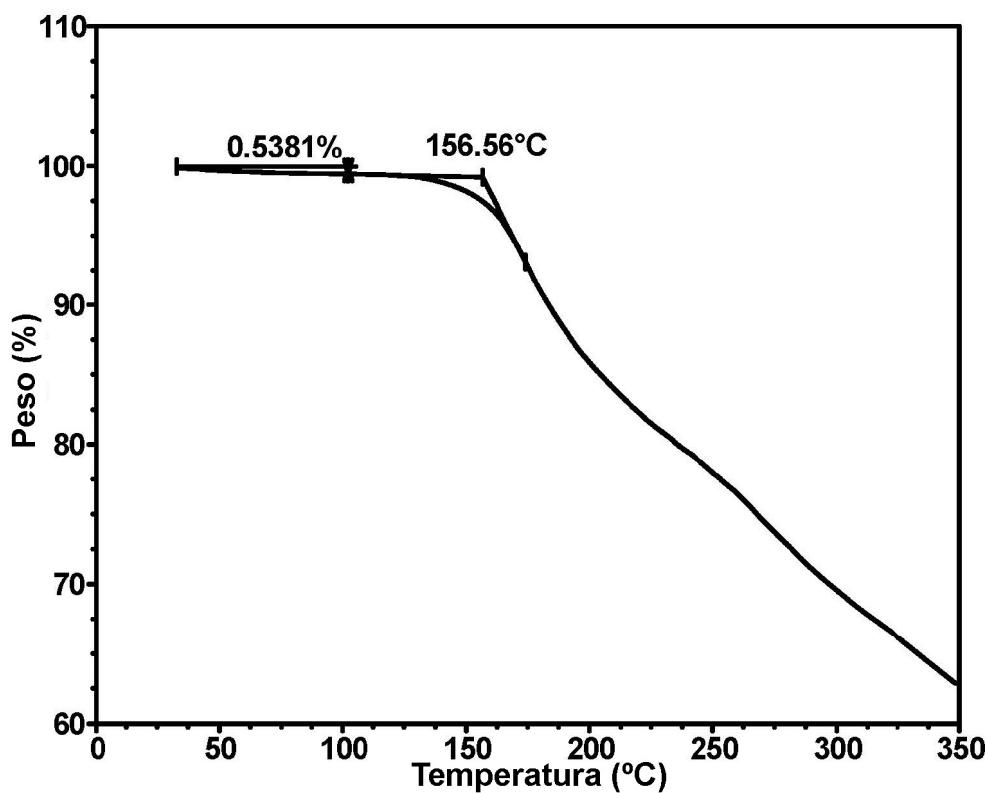


FIG. 19: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

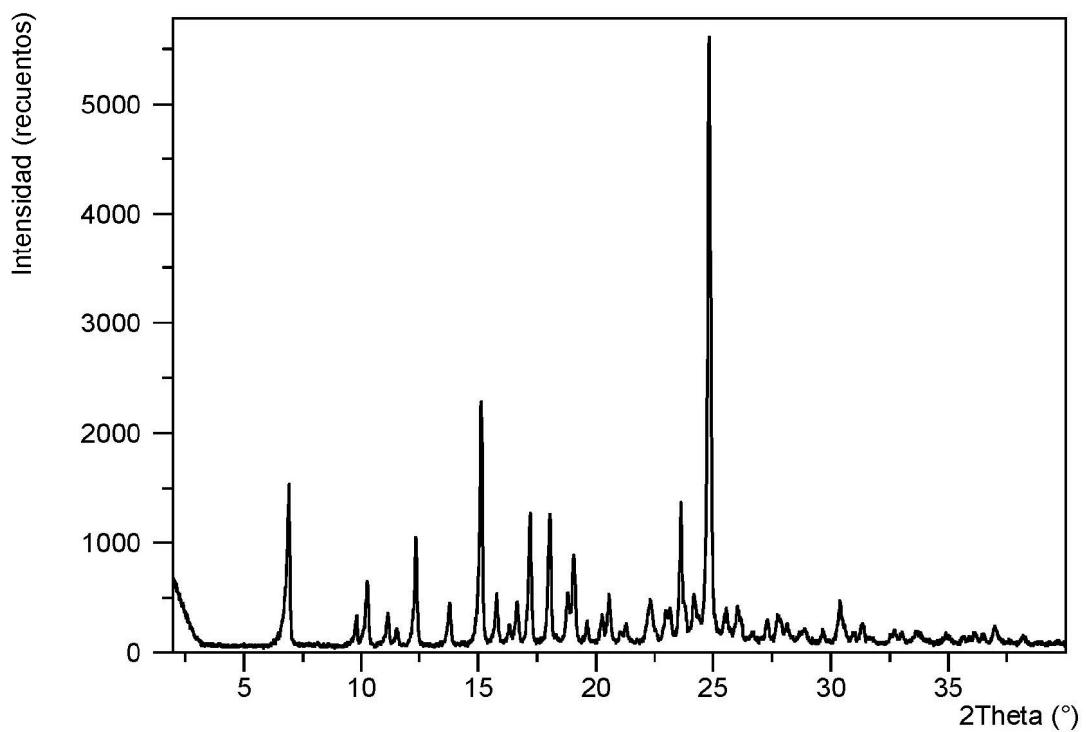


FIG. 20: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula Forma I de xinafoato

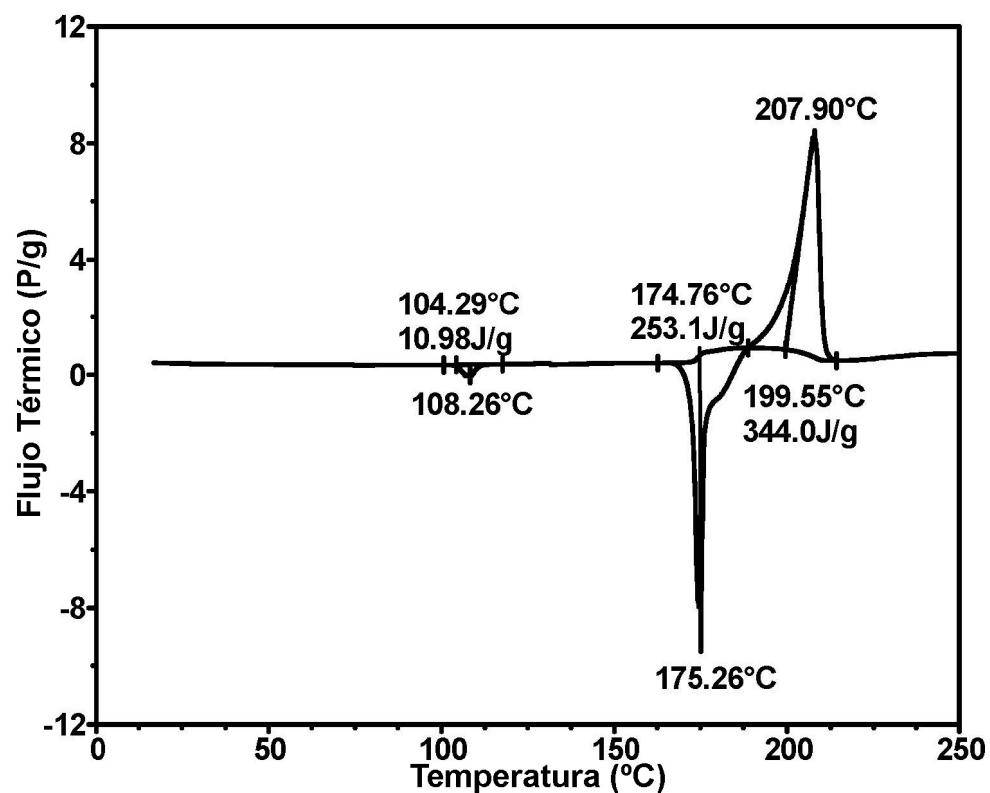


FIG. 21: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato

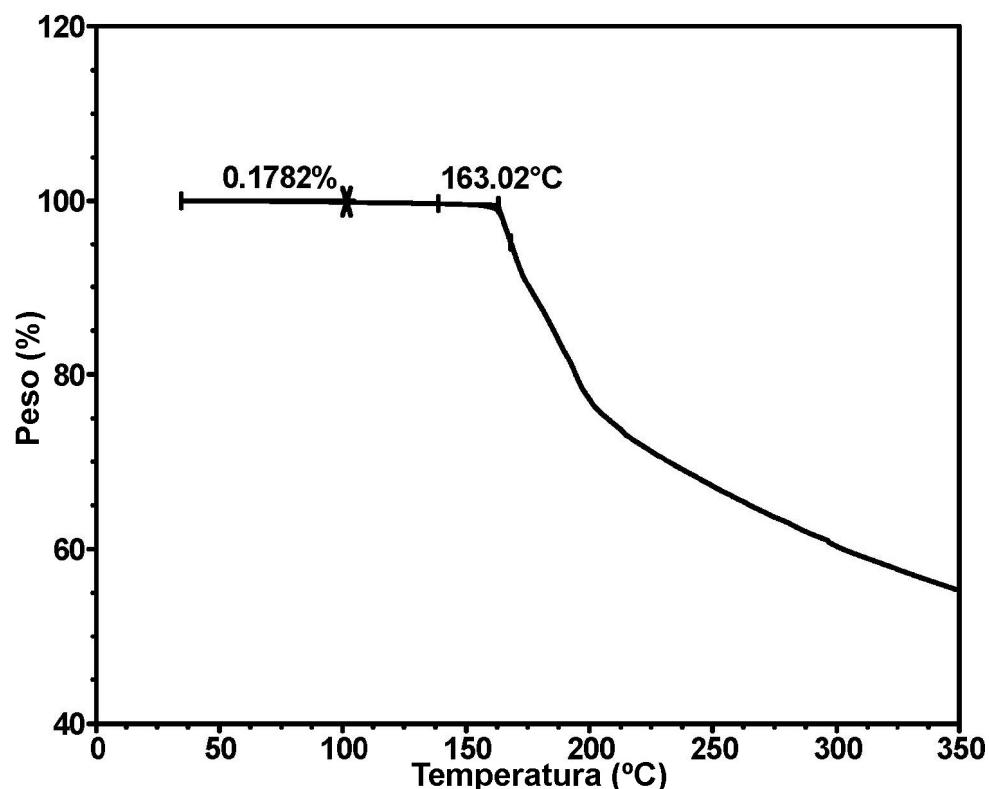


FIG. 22: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato

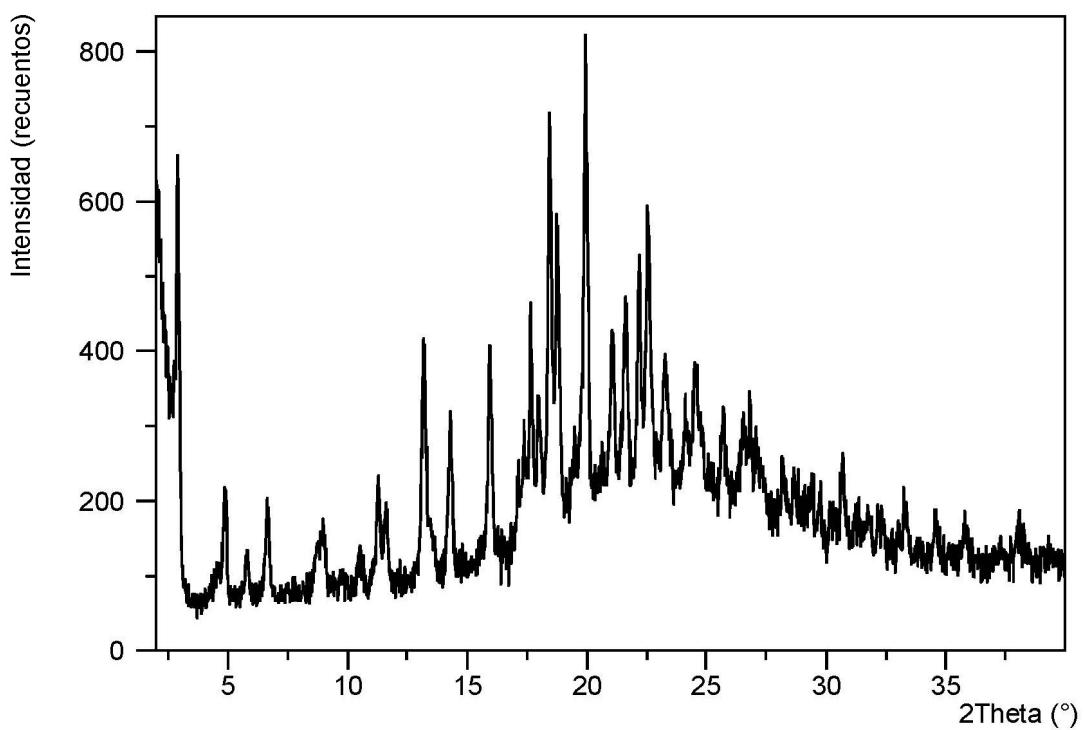


FIG. 23: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato acetonitrilo solvato

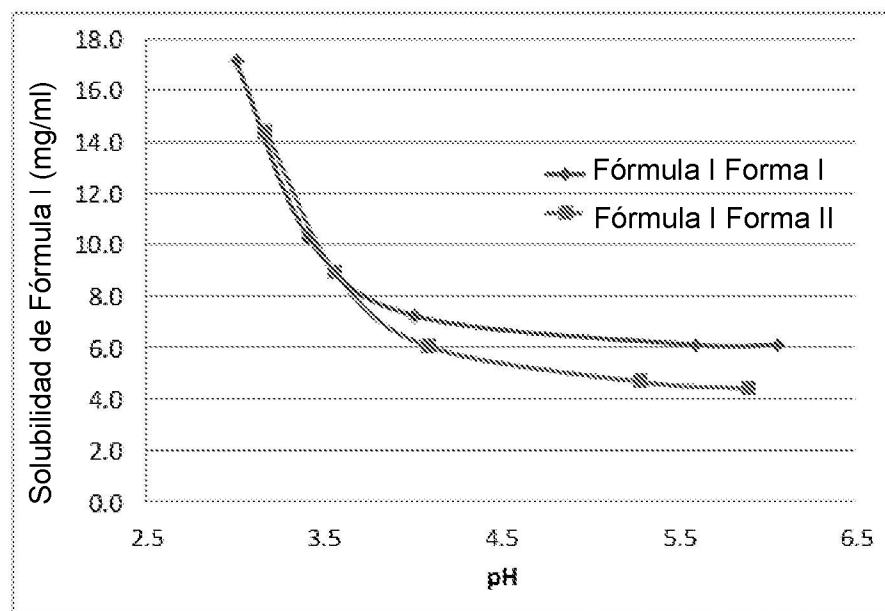
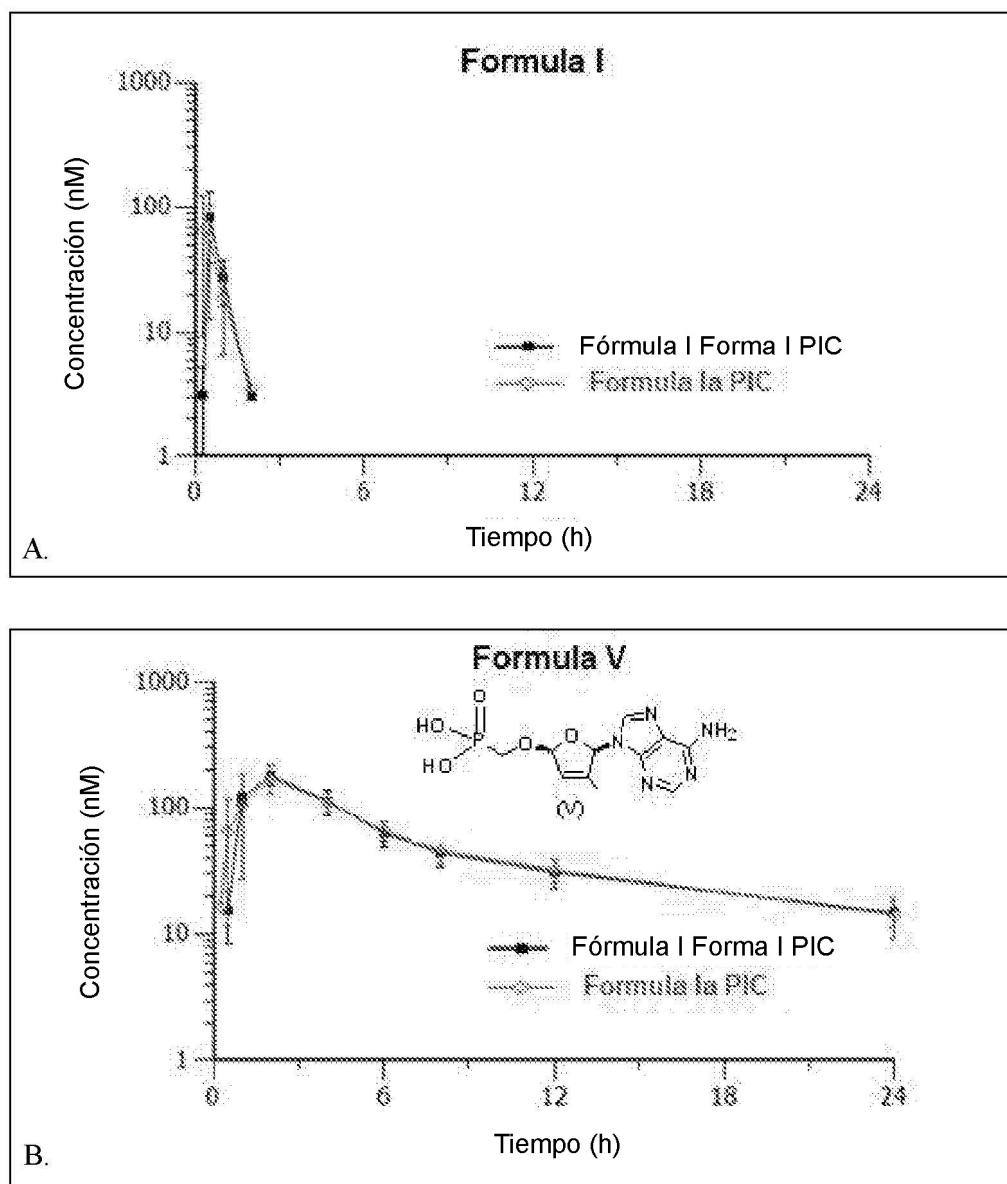


FIG. 24: Perfil de solubilidad de PH de Fórmula I Forma I y Fórmula I Forma II



FIGS. 25A-B: Estudios de exposición de Fórmula I Forma I y el Compuesto de Fórmula Ia en perros en ayunas ($n=4$) que se pretataron con pentagastrina