(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 660 862**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015** **PCT/US2015/036757**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15196116**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015** **E 15739063 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 3157932**

(54) Título: **Sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1?,2?:4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato**

(30) Prioridad:

20.06.2014 US 201462015245 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 660 862 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).

Sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato

Descripción

CAMPO

[0001] La presente invención se refiere a sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, las formas cristalinas, las formulaciones farmacéuticas, y los usos terapéuticos de los mismos.

ANTECEDENTES

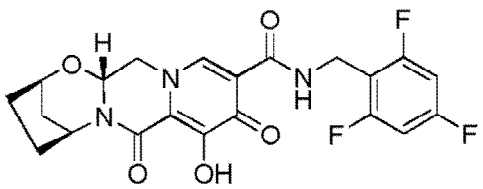
[0002] La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas, son un problema importante de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa,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

[0003] Un objetivo de la terapia antirretroviral consiste en lograr la supresión viral en el paciente infectado por el VIH. Las guías de tratamiento publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que la consecución de una supresión viral requiere el uso de terapias de combinación, es decir, varios medicamentos de por lo menos dos o más clases de fármacos. Además, las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH se complican cuando el paciente requiere tratamiento para otras condiciones médicas. Debido a que el estándar de cuidado requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras condiciones que el paciente puede estar experimentando, el potencial para la interacción de fármacos es un criterio para la selección de un régimen de medicamentos. Como tal, hay una necesidad de terapias antirretrovirales que tienen un potencial disminuido para las interacciones de drogas.

[0004] Como se discutió en la solicitud copendiente de Estados Unidos Nº de Serie 14/133.855, presentada el 19 de diciembre 2013, titulada "POLYCYCLIC-CARBAMOYLPIRIDONA COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE", (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad anti-viral. Como se discutió en la solicitud copendiente de PCT nº de serie US2013/076367, presentada el 19 de diciembre de 2013, titulada "POLYCYCLIC-CARBAMOYLPIRIDONA COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE", (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad anti-viral.

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

(I)

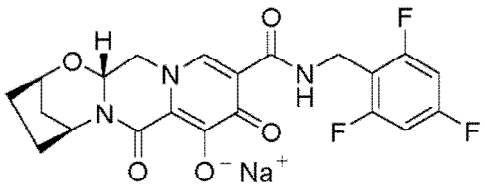


[0006] Se desea tener formas físicamente estables del compuesto que son adecuadas para el uso terapéutico y el proceso de fabricación.
EP 2 465 580 A1 describe derivados de carbamoilpiridona policíclicos descritos como poseedores de actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

BREVE RESUMEN

[0007] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, teniendo la siguiente estructura (Fórmula II):

(II)



[0008] En una realización todavía adicional, la presente invención se dirige a sodio de cristalino (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato.

[0009] En una realización todavía adicional, la presente invención está dirigida a sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I.

[0010] En una cierta realización, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato.

[0011] En otra realización, la presente invención está dirigida a sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato para su uso en métodos para tratar o prevenir profilácticamente una infección por VIH.

[0012] En otra realización, la presente invención está dirigida a la utilización de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir profilácticamente una infección por VIH.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0013]

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

Figura 2: DSC para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I.

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

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

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

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

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

Figura 8: Patrón de XRPD calculado y experimental para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0014] En la siguiente descripción, ciertos detalles específicos se exponen con el fin de proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles. La siguiente descripción de varias realizaciones se hace con el entendimiento de que la presente descripción se ha de considerar como una ejemplificación de la

materia reivindicada, y no está destinada a limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos utilizados en toda esta descripción se proporcionan sólo con conveniencia y no se deben interpretar para limitar las reivindicaciones en modo alguno. Las formas de realización ilustradas en virtud de cualquier partida se pueden combinar con formas de realización ilustradas en virtud de cualquier otra partida.

Definiciones

[0015] A menos que el contexto requiera otra cosa, en toda la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" se deben interpretar en un sentido abierto, inclusivo, es decir como "incluyendo, pero no limitado a".

[0016] Referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no son necesariamente todo lo referente a la misma realización. Además, las particulares características, estructuras, o rasgos se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0017] La invención descrita en este documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de las Fórmulas (I) y (II) marcándose isotópicamente por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante la caracterización de, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmulas (I) y (II), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o drogas. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

[0018] La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede incrementarse o pueden reducirse requerimientos de dosificación. Por lo tanto, isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

[0019] La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I) y (II) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que figuran a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

[0020] "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0021] "Opcional" u "opcionalmente" significa que puede o puede no ocurrir el evento o circunstancia descrita posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical de arilo puede o puede no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales de arilo sustituidos como radicales de arilo que no tienen sustitución.

[0022] "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

[0023] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para ello.

[0024] "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 en necesidad del mismo, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha

cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema de tejido, o paciente que es buscada por un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno que está siendo tratado y su gravedad, fármacos usados en combinación con o coincidentemente con los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica, y esta descripción.

[0025] El término "tratamiento" como se usa en el presente documento está destinado a significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento, se pretende o alternativamente significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para mantener una carga viral reducida en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad; y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida. En ciertas realizaciones, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende, en mayor grado o alternativamente, significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus como una terapia posterior o adicional a una primera línea de tratamiento (por ejemplo, para el mantenimiento de baja carga viral).

[0026] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa los síntomas clínicos de la enfermedad o condición que no se desarrollen. El término "prevención" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención antes de la exposición del individuo al virus (por ejemplo, profilaxis antes de la exposición), para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

[0027] Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un ser humano), que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos aquí descritos pueden ser útiles en la terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero (o paciente). En algunas realizaciones, los sujetos (o paciente) son humanos, 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, hamsters, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos). En una realización, el sujeto (o paciente) es un humano. "Humanos (o pacientes) en necesidad del mismo" se refiere a un ser humano que puede tener o es sospechoso de tener enfermedades o condiciones que se beneficiarían de cierto tratamiento, por ejemplo, tratarse con compuestos descritos en este documento de acuerdo con la presente solicitud.

[0028] El término "agente antiviral" como se usa en el presente documento se entiende que 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 limitado a agentes que interfieren con mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

[0029] El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en el presente documento pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH de replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro, ex vivo* o *in vivo.*

[0030] Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

[0031] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) formas de realización que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". También, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el

compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0032] "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0033] "Formas de dosificación unitaria" son físicamente unidades discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos (por ejemplo, sujetos humanos y otros mamíferos), conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Forma cristalina

Fórmula II

[0034] Es deseable desarrollar una forma cristalina de sodio (2R,5S,3aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato que pueden ser útiles en la síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. Una forma de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato puede ser un intermedio para la síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. Una forma de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato puede ser el producto final en la síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. Una forma polimórfica o polimorfo o cocristal pueden tener propiedades tales como la biodisponibilidad y la estabilidad a ciertas condiciones que pueden ser adecuadas para uso médico o farmacéutico.

[0035] Una forma cristalina de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato puede proporcionar la ventaja de la biodisponibilidad y la estabilidad, adecuada para uso como ingrediente activo en una composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato proporciona una ventaja de una biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y/o la estabilidad (Tabla 4). Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia de fármaco o ingrediente activo pueden afectar la velocidad de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad, *etc.*), La fabricación (por ejemplo, facilidad de manejo, capacidad de preparar consistentemente dosis de fuerza conocida) y la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad térmica, la vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Tales variaciones pueden afectar a la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en formas de dosificación o administración diferentes, como la forma de dosificación oral sólida incluyendo comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas, tales como formas no cristalinas o amorfas, formas cristalinas pueden proporcionar higroscopicidad deseada o adecuada, controles de tamaño de partícula, velocidad de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, fabricación, rendimiento y/o control de procesos. Por lo tanto, las formas cristalinas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato pueden proporcionar ventajas tales como: la mejora del proceso de fabricación de un agente activo o la estabilidad o capacidad de almacenamiento de una forma de producto de fármaco del compuesto o un ingrediente activo, y/o tener la biodisponibilidad y/o estabilidad adecuada como un agente activo.

[0036] Se ha encontrado que el uso de ciertos disolventes produce diferentes formas polimórficas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, incluyendo la Forma polimórfica I, que puede presentar una o más características favorables descritas anteriormente. En ciertas realizaciones, la Forma I de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato proporciona una ventaja de una biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y/o la estabilidad (Tabla 4). Los procedimientos para la preparación de los polimorfos descritos en este documento y caracterización de estos polimorfos se describen en mayor detalle a continuación.

[0037] El nombre de compuesto proporcionado anteriormente se nombra usando ChemBioDraw Ultra y un experto en la técnica entiende que la estructura del compuesto puede ser nombrado o identificado utilizando otros sistemas de nomenclatura comúnmente reconocidos y símbolos. A modo de ejemplo, el compuesto puede ser nombrado o identificado con nombres comunes, nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y los símbolos que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química incluyen, pero no se limitan a Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). En consecuencia, la estructura del compuesto proporcionado anteriormente puede ser nombrada o identificada como sodio

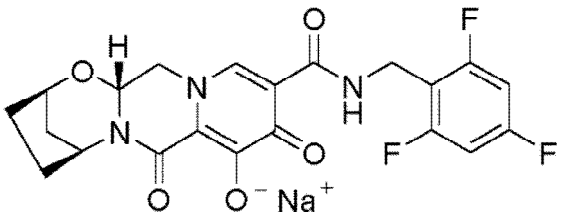
(2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato bajo IUPAC.

[0038] En realizaciones particulares, las formas cristalinas de sodio (2R,5S,3aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato se dan a conocer.

Fórmula II, Forma I

[0039] En una cierta realización, se dan a conocer formas novedosas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, teniendo la siguiente estructura (Fórmula II):

(II)



[0040] En una realización adicional, se dan a conocer las formas cristalinas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato.

[0041] En una cierta realización, se describe sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, Forma I.

[0042] En una realización, se proporciona el sodio polimórfico Forma I (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, en la que el polimorfo presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8. Sodio polimórfico Forma I puede exhibir una termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. Sodio polimórfico Forma I puede exhibir un gráfico de análisis termográfico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. Sodio polimórfico Forma I puede exhibir adsorción dinámica de vapor (DVS) representado gráficamente sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

[0043] El término "sustancialmente como se muestra en" al referirse, por ejemplo, a un patrón de XRPD, un termograma de DSC, o un gráfico de TGA incluye un patrón, termograma o gráfico que no es necesariamente idéntico a los representados en el presente documento, pero que cae dentro de los límites del error experimental o desviaciones cuando se considera por alguien de experiencia ordinaria en la técnica.

[0044] Sodio polimórfico Forma I puede tener una célula unitaria como se determina por la cristalografía de rayos X cristal de las siguientes dimensiones: a = 8,9561 (10) Å; b = 13,9202 (14) Å; c = 31,115 (3) Å; α = 90 °; β = 90 °; y γ = 90°.

[0045] En algunas realizaciones de sodio polimórfico Forma I, al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o todos de los siguientes (a)-(j) se aplican: (a) la Forma polimórfica I tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8; (b) sodio polimórfico Forma I tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (c) sodio polimórfico Forma I tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; (d) Sodio polimórfico Forma I tiene gráficos DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4; (e) sodio polimórfico Forma I tiene una célula unitaria, tal como se determina por la cristalografía de rayos X cristal, de las siguientes dimensiones: a = 8,9561 (10) Å; b = 13,9202 (14) Å; c = 31,115 (3) Å; α = 90 °; β = 90 °; y γ = 90 °; (f) sodio polimórfico Forma I tiene un sistema cristalino ortorrómbico; (g) sodio polimórfico Forma I tiene un grupo espacial P212121; (h) sodio polimórfico Forma I tiene un volumen de 3.879,2 (7) $Å^3$; (i) Forma I polimórfica tiene un valor Z de 4; y (j) la Forma I polimórfica tiene una densidad de 1,614 Mg/m^3.

[0046] En algunas realizaciones, sodio polimórfico Forma I tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o la totalidad de las siguientes propiedades:

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

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

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

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

e. una célula unitaria, tal como se determina por la cristalografía de rayos X cristal, de las siguientes dimensiones a = 8,9561 (10) Å; b = 13,9202 (14) Å; c = 31,115 (3) Å; α = 90 °; β = 90 °; y γ = 90 °;

[0047] En algunas realizaciones, sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que presenta al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis de las reflexiones de grado 2θ con mayor intensidad que el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o FIG. 8.

[0048] En ciertas realizaciones, sodio polimórfico Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, y 23,3. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, y 23,3 y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, y 23,3 y una de las reflexiones de grados 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, y 23,3 y dos de las reflexiones de grados 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 22,1, 28,5 y 22,5. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, y 23,3 y tres de las reflexiones de grados 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, y 26,6. En una realización, el sodio polimórfico Forma I tiene un patrón de XRPD que comprende cualesquiera reflexiones de tres grados 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste en 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, 26,6 y 17,9.

Composiciones farmacéuticas

[0049] Para los fines de administración, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí se administran como un producto químico crudo o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (II), incluyendo las formas y los co-cristales de la misma, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección de interés particular. La actividad de los compuestos de Fórmula (II) se puede determinar por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en la solicitud pendiente nº de serie 14/133.855, presentada el 19 de diciembre 2013, titulada "POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE". La actividad de los compuestos de Fórmula (II) también se puede determinar por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en PCT co-pendiente con número de serie US2013/076367, presentada el 19 de diciembre 2013, titulada "POLYCYCLIC-CARBAMOYLPYRIDONE COMPOUNDS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE". Concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg, 25 mg, 50 mg, 75, mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o aproximadamente 500 mg.

Fórmula II

[0050] También se prevé composiciones que comprenden al menos un polimorfo (por ejemplo, una cualquiera o más Formas polimórficas I de la fórmula II) como se describe en este documento. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende la Fórmula II forma polimórfica I, descrita en este documento. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender formas polimórficas sustancialmente puras, o pueden estar sustancialmente libres de otros polimorfos y/o impurezas.

[0051] En algunas realizaciones, la composición comprende una forma polimórfica de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-

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

[0052] En otras formas de realización de composiciones que comprenden una forma polimórfica descrita en este documento, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato presente en la composición son otros polimorfos de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato y/o impurezas.

[0053] En aún otras realizaciones de las composiciones que comprenden las formas polimórficas descritas en este documento, las impurezas constituyen menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de la masa total respecto a la masa de las formas polimórficas presentes. Las impurezas pueden, por ejemplo, incluir subproductos de la síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, una forma amorfa, agua, y disolventes. En ciertas realizaciones, impurezas incluyen los subproductos del proceso de síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. En ciertas realizaciones, impurezas incluyen contaminantes del proceso de síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen productos de degradación de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. En ciertas formas de realización, las impurezas incluyen otras formas polimórficas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato. En ciertas realizaciones, impurezas incluyen agua o disolvente. En ciertas realizaciones de las composiciones que comprenden una forma polimórfica descrita en este documento, las impurezas se seleccionan del grupo que consiste en subproductos de la síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, agua, disolventes y combinaciones de los mismos.

[0054] En otras realizaciones, la composición que comprende la Fórmula II, Forma I descrita aquí, tiene menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2%, o menos de aproximadamente 1% en peso de sodio amorfo o no cristalino (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato.

[0055] En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre" con respecto a una forma polimórfica particular de un compuesto significa que la composición que comprende la forma polimórfica contiene menos de 95%, menos de 90%, menos de 80 %, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 40%, menos de 30%, menos de 20%, menos de 15%, menos de 10 %, menos de 5%, o menos de 1% en peso de otras sustancias, incluidas otras formas y/o impurezas polimórficas. En ciertas realizaciones, "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de" se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluyendo otras formas y/o impurezas polimórficas. Las impurezas pueden, por ejemplo, incluir subproductos o reactivos sobrantes de reacciones químicas, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, agua y disolventes.

Administración

[0056] La administración de los compuestos descritos en este documento en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto descrito en este documento con un portador, diluyente o excipiente farmaceúticamente apropiado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con un vehículo aceptable, diluyente o excipiente farmacéuticamente apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como dispersiones de sólidos y soluciones sólidas. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, administración oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. En una realización, las composiciones farmacéuticas se prepara para administración oral. En una realización específica, las composiciones farmacéuticas es un comprimido. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en las mismas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practise of Pharmacy, 20ª Edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta divulgación.

[0057] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua estéril, destilada a fin de formar una solución. Un agente tensioactivo puede ser añadido para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención a fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuosa.

[0058] Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida destinada a la administración oral se puede preparar mezclando un compuesto de la invención con al menos un excipiente farmacéutico adecuado para formar una composición de preformulación sólida, que luego se puede subdividir fácilmente en formas igualmente efectivas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Por consiguiente, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto de Fórmula (II) y un excipiente farmacéutico.

[0059] Los compuestos descritos en el presente documento se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o condición en particular; y el sujeto que se somete a terapia. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes antivirales de una vez o dos veces al día durante el tiempo que el paciente está infectado, latentemente infectado, o para prevenir la infección (por ejemplo, para años múltiples, meses, semanas, o días).

Terapia de combinación

[0060] Una realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Una realización proporciona un compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH, para uso en un método para tratar una infección por VIH. En ciertas

realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método para tratar una infección por VIH, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH.

[0061] Una forma de realización proporciona el uso de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en este documento, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en este documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH, en el tratamiento de una infección por VIH. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en este documento del mismo para tratar una infección por VIH, en el que el compuesto se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH.

[0062] Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de fórmula (II)) pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula II (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

[0063] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o se proporcionan excipiente.

[0064] En una realización, se proporcionan agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0065] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0066] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleósidos de VIH no de la transcriptasa inversa, nucleósido del VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico de VIH (o alostéricos), inhibidores de la entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que interrumpen la cápside tales como los descritos en el documento WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), y WO 2013/006792 (Pharma Recursos), potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos.

[0067] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, no nucleósidos o inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, nucleósido de VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, sitio no catalítico de VIH (o alostérico) inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, G6PD e inhibidores de NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración de VIH, agentes de marcha atrás de latencia (por ejemplo, inhibidores de la deacetilasa de histona, inhibidores del proteasoma, activadores de quinasa de proteína C (PKC) e inhibidores Brd4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de p7 de la nucleocápsida de VIH (NCP7), inhibidores de la proteína p24 de la cápside de VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en la inmunidad (por ejemplo, moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos bispecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®,

Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), incluyendo los dirigidos a gp120 o gp41 del VIH, combinación de fármacos para inhibidores de la proteína de la matriz del VIH, p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidilo-prolilo cis-trans de isomerasa A, inhibidores de isomerasa de disulfuro de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de metiltransferasa de ADN, moduladores de genes vif de VIH, antagonistas de dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral de VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores nef de VIH-1, moduladores de quinasa de tirosina de Hck, inhibidores de quinasa-3 de de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH 1, inhibidores de proteínas Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, dominio de COMM que contiene moduladores de proteína 1, inhibidores de ribonucleasa H de VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK 9, inhibidores de nonintegrina 1 de incorporación de ICAM 3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG de VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores de factor H del complemento, inhibidores de ligasa de ubiquitina, inhibidores de quinasa de desoxicitidina, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, estimuladores PC9 de convertasa de proproteína, inhibidores de DDX3X de helicasa de ARN dependientes de ATP, inhibidores complejos de cebado de transcriptasa inversa, la terapia genética del VIH, inhibidores de PI3K, compuestos tales como los descritos en el documento WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y sus combinaciones.

[0068] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de VIH no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores del VIH nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, sitio no catalítico de VIH (o alostérico) inhibidores de la integrasa, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

[0069] En ciertas realizaciones se formula un compuesto de Fórmula (II) como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más otros compuestos útiles para el tratamiento del VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento de VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de VIH no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores del VIH nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, sitio no catalítico de VIH (o alostérico) inhibidores de la integrasa, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener uno o más ingredientes activos para el tratamiento de VIH, tales como inhibidores del VIH nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa. En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

[0070] En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

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

(2) Inhibidores no nucleósidos de VIH o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirina, BILR 355 BS, VRX 840 773, lersivirina (UK-453,061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

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

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

(6) Sitio no catalítico de VIH, o alostérico, inhibidores de integrasa (NCINI), incluyendo, pero no limitado a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, los compuestos descritos en el documento WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728

(Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences);

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

(8) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(9) el inhibidor de entrada de SP01A;

(10) el inhibidor de gp120 de BMS-488043;

(11) el inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa inmunitina;

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

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

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

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

y sus combinaciones.

[0071] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), COMPLERA® o EVIPLERA® (rilpivirina + disoproxilo de tenofovir fumarato + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + disoproxilo de tenofovir fumarato + emtricitabina), dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir + rilpivirina, dolutegravir + hidrocloruro de rilpivirina, atazanavir sulfato + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + disoproxilo de tenofovir fumarato tenofovir + emtricitabina alafenamida hemifumarato + cobicistat + elvitegravir, alafenamida de tenofovir + emtricitabina hemifumarato, tenofovir + emtricitabina alafenamide, tenofovir + emtricitabina alafenamida hemifumarato + rilpivirina, tenofovir + emtricitabina + alafenamida rilpivirina, VACC-4x + romidepsina, darunavir + hemifumarato de tenofovir de alafenamida + emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir + ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), Epzicom® (Kivexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, TDF + FTC), doravirina + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, doravirina + lamivudina + disoproxilo de tenofovir, tenofovir + lamivudina y lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir;

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

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

(4) Inhibidores nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste de VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddI), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, tidoxilo de fosalvudina, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, adefovir, dipivoxilo de adefovir, y festinavir;

(5) inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados

de la quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;

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

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

(8) Inhibidores de la entrada de VIH seleccionados del grupo que consiste de cenicriviroc;

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

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

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

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

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

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

(15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste de vacunas de péptidos, vacunas de subunidades de proteínas recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna pseudovirión), vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna subtipo C de gp120 monomérico del VIH-1 (Novartis), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, VACC-4x, VACC-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de multiclado de ADN (rAd5), Pennvax-G, VRC-VIH MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna Tat Oyi, AVX-201, el VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA- 51, vacunas con adyuvante de poli-ICLC, TatImmune, GTU-MultiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NY- VCA VIH-PT1, NYVAC-HIV-PT4, ADN-VIH-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, THV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-VIH-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UG R7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV 001, AE-H, MYM-V101, combiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01, CDX-1401, rcAd26.MOS1.HIV-Env y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (tales como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), incluyendo BMS-936559, TMB-360 y los dirigidos a gp120 del VIH o gp41 seleccionados del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523 y VRC07;

(17) Agentes de inversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de desacetilasa de histona, tales como Romidepsina, vorinostat, panobinostat; inhibidores de proteasoma tales como Velcade; quinasa de proteína C (PKC) activadores tales como indolactama, Prostratina, Ingenol B y DAG-lactonas, Ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfram, y anfotericina B;

(18) Inhibidores de nucleocápside p7 de VIH (NCP7) seleccionados del grupo que consiste de azodicarbonamida;

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

(20) inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, sodio de rigosertib, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, JIFE-040093, pilaralisib, BAY-1.082.439, mesilato puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR 260.301 y CLR- 1401;

(21) los compuestos descritos en el documento WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489

(Universidad de Pensilvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

(22) otros fármacos para el tratamiento del VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastina, ácido 1,5-dicafeoilquínico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, HIviral, la OMI-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV- 43, MK-1376, rHIV7-SHL-TAR-CCR5Rz, la terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, la naltrexona, la terapia génica AAV-eCD4-Ig y PA-1.050.040 (PA-040);

y sus combinaciones.

[0072] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Las dos, tres cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor nucleósido no VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un nucleósido de VIH o el inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa, y una proteasa del VIH compuesto inhibidor. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y una proteasa del compuesto inhibidor de VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0073] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor nucleósido no VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un nucleósido de VIH o el inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con al menos un inhibidor de VIH de nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento se combina con dos inhibidores de nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa.

[0074] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con al menos un inhibidor de VIH de nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético.

[0075] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0076] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0077] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtribicina y lamivudina.

[0078] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtribicina.

[0079] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, raltegravir + lamivudina, Truvada® (fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild ® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), rilpivirina, hidrocloruro de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), atazanavir, atazanavir_sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir_sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, efavirenz + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, darunavir + cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0080] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0081] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0082] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo adicional agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

[0083] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0084] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 5-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 10 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 25 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)) pueden combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) al igual que si cada combinación de dosis se específicó y se enumeró individualmente.

[0085] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 200-400 mg de disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, o hemifumarato de disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, o hemifumarato de disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas

realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)) puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) al igual que si cada combinación de dosis se específicó y se enumeró individualmente.

[0086] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales tal como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0087] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0088] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Co-administración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descritas en este documento y uno o más agentes terapeúticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

[0089] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido dentro de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento.

Datos de XRPD

[0090] En ciertas realizaciones, las formas cristalinas se caracterizan por los intervalos del plano de entramado determinados por un patrón de difracción de polvo de rayos X (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. Las intensidades se dan a menudo en paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte = st; medio = m; débil = w; y muy débil = vw. Los picos característicos de un XRPD dado se pueden seleccionar de acuerdo con las posiciones de pico y su intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de los demás.

[0091] Los expertos en la técnica reconocerán que las mediciones de las localizaciones de picos de XRPD y/o intensidad para una forma cristalina dada del mismo compuesto varían dentro de un margen de error. Los valores de grado 2θ permiten márgenes de error apropiados. Típicamente, los márgenes de error están representados por "±". Por ejemplo, el grado 2θ de aproximadamente "8,7±0,3" indica un intervalo de aproximadamente 8,7 + 0,3, es decir, aproximadamente 9,0, a aproximadamente 8,7 a 0,3, es decir, aproximadamente 8,4. Dependiendo de las técnicas de preparación de muestras, las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos, variación operativa humana, y los expertos en la técnica reconocen que el error apropiado de los márgenes de un XRPD puede ser ± 0,5; ± 0,4; ± 0,3; ± 0,2; ± 0,1; ± 0,05; o menos. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error de XRPD es de ± 0,2.

[0092] Detalles adicionales de los métodos y equipos utilizados para el análisis XRPD se describen en la sección de Ejemplos.

[0093] Los picos de XRPD para las formas cristalinas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato (Fórmula II) de la presente invención se pueden encontrar a continuación en la Tabla 1

Tabla 1: picos de XRPD para las formas cristalinas de la Forma II Fórmula I

Fórmula II Forma I	
Posición de pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
5,5	100,0
16,1	87,3
17,9	22,4
19,5	38,0
22,1	61,8
22,5	42,2
23,3	60,4
26,6	27,3
28,5	42,9

Preparación de los polimorfos

[0094] Un método de síntesis de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) se ha descrito previamente en la publicación PCT Nº WO2014/100323 (artículo 54 (3) EPC). Esta referencia, y específicamente la síntesis de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-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 en esa referencia, es objeto de referencia en este documento. Un método de síntesis de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II)) se describe aquí.

[0095] Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método de producción de una composición que comprende uno o más polimorfos de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, donde el método comprende la combinación de un compuesto de Fórmula (II) con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados para producir una composición que comprende uno o más polimorfos del compuesto de Fórmula (II). En otro aspecto, se proporciona otro método de producción de una composición que comprende uno o más polimorfos de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, en el que el procedimiento comprende la combinación de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados.

[0096] La elección de un disolvente particular o combinación de disolventes afecta a la formación que favorece una forma polimórfica de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato sobre otro. Los disolventes adecuados para la formación de polimorfo pueden incluir, por ejemplo, metanol, etanol, agua, acetato de isopropilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cetona de isobutilo de metilo, y cualquiera de sus mezclas.

[0097] En otro aspecto, se proporciona también uno o más polimorfos de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato producido según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

[0098] Debe entenderse que los métodos para la preparación de los polimorfos descritos en este documento (incluyendo cualquier forma polimórfica I) pueden producir diferencias de cantidad y calidad en comparación con los métodos para la preparación de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato producido a escala de laboratorio.

Fórmula II, Forma I

[0099] En una realización, se proporciona un método de producción de una composición que comprende el sodio polimórfico Forma I (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, en el que el procedimiento comprende la combinación de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-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 con una base de sodio (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente para producir una composición que comprende el sodio polimórfico Forma I

(2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, dimetilformamida, y cualquier mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

[0100] Proporcionado es también el sodio polimórfico Forma I (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato preparado mediante la combinación de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-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 con una base de sodio (por ejemplo, el hidróxido de sodio) en un disolvente, donde el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, dimetilformamida, y cualquier mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

Usos en la fabricación del producto medicinal

Fórmula II

[0101] También se proporciona un uso de los polimorfos descritos en este documento en la fabricación de un producto farmacéutico. Una o más de las formas polimórficas descritas en este documento (por ejemplo, la Forma polimórfica I) puede usarse como un producto intermedio en el proceso de fabricación para producir el producto del fármaco.

[0102] En ciertas realizaciones, la Forma I de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato se utilizan en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo.

Artículos de fabricación y kits

[0103] Las composiciones que comprenden uno o más de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato y formuladas en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes u otros ingredientes se pueden preparar, colocados en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Por consiguiente, también se contempla un artículo de fabricación, tal como un contenedor que comprende una forma de dosificación de uno o más de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso del compuesto.

[0104] En algunas realizaciones, el artículo de fabricación es un recipiente que comprende una forma de dosificación de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes u otros ingredientes. En una realización de los artículos de fabricación descritos en el presente documento, la forma de dosificación es un comprimido.

[0105] También se contemplan kits. Por ejemplo, un kit puede comprender una forma de dosificación de una composición farmacéutica y un inserto de paquete que contiene instrucciones de uso de la composición en el tratamiento de una condición médica. Las instrucciones de uso en el kit pueden ser para el tratamiento del VIH. En ciertas realizaciones, las instrucciones de uso en el kit pueden ser para el tratamiento del VIH.

[0106] En ciertas realizaciones, las formas polimórficas y solvatos descritos en este documento pueden potencialmente exhibir propiedades mejoradas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las formas polimórficas y solvatos descritos en este documento pueden potencialmente exhibir una estabilidad mejorada. Tal estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del compuesto de Fórmula I, tal como por ejemplo ofreciendo la capacidad de almacenar proceso intermedio durante períodos de tiempo extendidos. La estabilidad mejorada también podría beneficiar potencialmente una composición o composición farmacéutica del compuesto de Fórmula II. En ciertas realizaciones, las formas polimórficas y solvatos descritos en este documento pueden también potencialmente resultar en la mejora de rendimiento del compuesto de Fórmula II, o potencialmente resultar en una mejora de la calidad del compuesto de Fórmula II. En ciertas realizaciones, las formas polimórficas y solvatos descritos en este documento también pueden exhibir propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o biodisponibilidad potencialmente mejorada.

Métodos

Síntesis

Sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopiridina[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato (Fórmula II)

[0107] (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopiridina[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (20 g) y etanol (80 mL) se añadieron a un recipiente de reacción y se calentaron a aproximadamente 75°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso (22 mL de una solución 2 M) durante aproximadamente 30 minutos, después de lo cual la suspensión se enfrió a aproximadamente 20°C durante aproximadamente una hora. Sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se recogió por filtración, se lavó con EtOH (50 mL) y se secó al vacío.

[0108] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 - 7,07 (m, 2H), 5,20 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,35 (dd, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 12,7, 8,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 1H).

Caracterización

[0109] Sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se caracterizó por diversas técnicas analíticas, incluyendo el patrón de difracción de polvo de rayos X (XPPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termográfico (TGA), y adsorción de vapor dinámica (DVS) usando los procedimientos descritos a continuación.

[0110] *Difracción de polvo de rayos X:* El análisis de XRPD se llevó a cabo en un difractómetro (PANanalytical XPERT-PRO, PANanalytical B.V., Almelo, Países Bajos) usando radiación de cobre (Cu Kα, λ = 1,5418 Å). Las muestras se prepararon para el análisis mediante el depósito de la muestra en polvo en el centro de un soporte de aluminio equipado con una placa de fondo cero. El generador se hizo funcionar a una tensión de 45 kV y el amperaje de 40 mA. Las ranuras utilizadas fueron Soller 0,02 rad., antidispersión de 1,0°, y divergencia. La velocidad de rotación de la muestra fue de 2 seg. Las exploraciones se realizaron de 2 a 40° 2θ durante 5-15 min con un tamaño de paso de 0,0167° 2θ. El análisis de datos se realizó mediante X'Pert Highscore versión 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Países Bajos) y visor de datos X'Pert versión 1.2d (PANalytical BV, Almelo, Países Bajos).

[0111] El patrón de XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I está representado en la Figura 1. El patrón de XRPD calculado para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I representado en la Figura 1 se calculó mediante el uso de Mercury 3.1 Development (Build RC5). Datos de cristal único para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se ingresó en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón de XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I. El material a granel, tal como aridad de estequiometría entre la temperatura que se obtuvo en un Rigaku Miniflex II XRD usando la configuración de energía de 40 kV, 15 mA, velocidad de exploración de 2.0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un adjunto ASC-6, un intervalo de barrido de 3.000 a 40.000 grados, una ranura incidente de 1,250 grados, una ranura de limitación de longitud de 10,0 mm, y detector de SC-70, una ranura de recepción nº 1 de 1.250 grados, modo de exploración continua, y una ranura de recepción nº 2 de 0,3 mm. La muestra se preparó mediante el suavizado de aproximadamente 20 mg de sólidos en un disco de silicio montado en un soporte de metal. La temperatura de adquisición fue de ~ 21°C.

[0112] El patrón de XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se representa adicionalmente en la Figura 8. El patrón de XRPD calculado para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I representado en la Figura 8 se calculó gracias a Mercury 3.1 Development (Build RC5). Datos de cristal único para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se ingresó en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón de XRPD para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I. El material a granel, como aridad de estequiometría entre la temperatura se obtuvo en un Rigaku Miniflex II XRD usando la configuración de energía de 40 kV, 15 mA, velocidad de exploración de 2.0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un adjunto ASC-6, un intervalo de barrido de 3.000 a 40.000 grados, una ranura de incidente de 1,250 grados, una ranura de limitación de longitud de 10,0 mm, y detector de SC-70, una ranura de recepción nº 1 de 1.250 grados, modo de exploración continua, y una ranura de recepción nº 2 de 0,3 mm. La muestra se preparó mediante el suavizado de aproximadamente 20 mg de sólidos en un disco de silicio montado en un soporte de metal. La temperatura de adquisición fue de ~ 21°C.

[0113] La Figura 8 compara el patrón de XRPD calculado de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I al patrón de XRPD experimental de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-

trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I. La comparación muestra el grado en que están de acuerdo el XRPD calculado y XRPD experimental. Un acuerdo fuerte indica que la estructura cristalina resuelta también es la estructura cristalina del material analizado directamente por XRPD. Esta determinación puede soportar datos ortogonales sobre la composición del material a granel, tales como la estequiometría.

[0114] Picos de XRPD se encuentran en la Tabla 1 anterior.

[0115] *Calorimetría diferencial de barrido:* Propiedades térmicas de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se evaluaron usando un instrumento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (TAQ1000, TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.). Aproximadamente de 1 a 10 mg de muestra sólida se colocó en un recipiente de aluminio estándar con ventilación con un agujero de alfiler para cada experimento y se calentó a una velocidad de 10°C/min bajo una purga de nitrógeno 50 mL/min. Los datos se analizaron usando Universal Analysis 2000 Versión 4,7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.). El calor de análisis de fusión se llevó a cabo mediante la integración sigmoidal del pico de fusión endotérmico.

[0116] La DSC para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I está representado en la Figura 2.

[0117] *El análisis termogravimétrico:* El análisis termogravimétrico (TGA) de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se realizó en un instrumento TGA (TA Q500, de TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.). Aproximadamente de 1 a 10 mg de muestra sólida se colocó en una bandeja de aluminio abierta para cada experimento y se calentó a una velocidad de 10°C/min bajo una purga de nitrógeno de 60 ml/min. Los datos se analizaron usando Universal Analysis 2000 Versión 4,7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.).

[0118] El TGA para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I está representado en la Figura 3.

[0119] *Sorción de vapor dinámica:* La higroscopicidad de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I se evaluó en aproximadamente 25°C usando un instrumento de sorción dinámica de vapor (DVS) (TGA Q5000 de TA Instruments, New Castle, DE). Adsorción de agua y desorción fueron estudiadas como una función de la humedad relativa (RH) en el rango de 0 a 90% a temperatura ambiente. La humedad en la cámara se incrementó desde el nivel inicial 50% RH a 60% RH y se mantuvo hasta que alcanzaron el equilibrado el sólido y la atmósfera. Se continuó con la prueba de equilibrio hasta pasado o expirado después de 10 horas. En este punto, RH se elevó 10% más alto y el proceso se repitió hasta 90% de RH se alcanzó y se equilibró. Durante este período, se monitorizó la sorción de agua. Para la desorción, la humedad relativa se disminuyó de una manera similar para medir un ciclo de sorción/desorción completo. El ciclo se repitió opcionalmente. Todos los experimentos fueron operados en el modo dm/dt (variación de masa en el tiempo) para determinar el punto final de equilibrado. Aproximadamente 3 mg de sodio sólido (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato se utilizó. Los datos se analizaron usando Universal Analysis 2000 Versión 4,7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.).

[0120] El DVS para el sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I está representado en la Figura 4.

[0121] Los datos de indexación para la Fórmula II Forma I se resumen en la Tabla 2 a continuación.

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

Forma e Identificación	Solvente	Dimensiones de unidad de célula					
		Distancia (Å)			Ángulo (°)		
		a	b	c	α	β	γ
Fórmula II Forma I	metano 1	9,105	13,986	31,384	90	90	90

[0122] Los estudios de difracción de rayos X de cristal único se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker APEX II Ultra equipado con radiación Mo Kα (λ = 0,71073 Å). Los cristales del compuesto objeto se cortaron en una sección de 0,22 x 0,18 x 0,04 mm y se montaron en un Cryoloop con aceite Paratone-N. Los datos fueron recogidos en una corriente de gas nitrógeno a 100 (2) K. Un total de 15725 reflexiones se recogieron mediante la cobertura de los índices, -9 <= *h* <= 10, -13 <= *k* <= 16, - 37 <= *l* <= 36. Se encontró que 7163 reflexiones fueron de simetría independiente, con un R_{int} de 0,0682. Indexación y refinamiento de unidad-célula indicaron un entramado ortorrómbico. Se encontró que el grupo espacial, que se define únicamente por las ausencias sistemáticas en los

datos, era $P2_12_12_1$. Los datos se integraron utilizando el programa de software de Bruker SAINT y se ampliaron mediante el programa de software SADABS. La solución por métodos directos (SHELXT) produjo un modelo de eliminación completa compatible con la estructura propuesta.

[0123] Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron anisotrópicamente por matriz completa de mínimos cuadrados (SHELXL-2014). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron utilizando un modelo de conducción. Sus posiciones se vieron limitadas en relación con su átomo de matriz utilizando el comando HFIX apropiado en SHELXL-2014. Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 2A. La estereoquímica absoluta se estableció para ajustarse a las muestras previamente estudiadas del mismo compuesto.

[0124] Los datos de la cristalografía de rayos X de cristal único para la Fórmula II Forma I se resumen en la Tabla 2A a continuación.

Tabla 2A: Datos de cristal individual para la Fórmula II, Forma I

C42 H34 N6 F6 Na2 O10	Temperatura de adquisición	Grupo Espacial	Z	Dimensiones de célula de unidad					
	100 (2) K	P212121	4	Distancia (Å)			Ángulo (°)		
Forma y identificación	Solvente	Disolvente en celosía	Densidad (Mg/m^3)	a	b	c	α	β	γ
Fórmula II Forma I	Etanol/DMF	ninguna	1,614	8,9561 (10)	13,9202 (14)	31,115 (3)	90	90	90

Perfil de disolución

[0125] El perfil de disolución intrínseca de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato (Fórmula II) Forma I de la presente invención y los perfiles de disolución intrínseca de la Forma I y la Forma III de Fórmula I, el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-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 (descrita en la solicitud provisional copendiente de Estados Unidos 62/015.238 presentada el 20 de junio de 2014 titulada CRYSTALLINE FORMS OF (2R,5S,13AR)-8-HYDROXY7,9-DIOXO-N-(2,4,6-TRIFLUOROBENZYL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHYDRO-2,5-METHANOPYRIDO[1',2':4,5]PYRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPINE-10-CARBOXAMIDE), se midieron mediante la caracterización de la disolución API de un área de superficie constante. Aproximadamente 150 mg de la sustancia de fármaco se comprimió a 1500 psi durante aproximadamente 3 segundos usando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, NJ, EE.UU.). La sustancia de fármaco comprimido formó un disco plano (área de superficie - 0,49 cm^2), que se montó en un aparato de disolución (VanKel Industries Inc., Edison, NJ, VK7000, W1120A-0288). A continuación, el disco giratorio (100 rpm) se redujo en el medio de disolución (500 mL de 0,0 IN HCl) que se equilibró a 37 $\pm$ 1°C. Las muestras se sacaron en los puntos de tiempo y concentraciones de fármaco pre-determinado, se midieron usando un método UPLC-UV apropiado. La constante de velocidad de disolución intrínseca (K) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

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

[0126] Donde C es la concentración de la sustancia activa en el tiempo t, A es el área de superficie de la tableta (-0,49 cm^2) y V es el volumen de los medios (500 mL). Se ha de tener en cuenta que el término activo, como se usa aquí, se refiere a la molécula parental, cuya estructura es compartida por la Fórmula I y la Fórmula II.

[0127] Los perfiles de disolución se pueden encontrar en la Figura 5.

Solubilidad

[0128] La solubilidad de la forma de sodio de la presente invención y el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida Forma III en medios biorrelevantes se determinó a temperatura ambiente como una función del tiempo. La solubilidad se determina de la siguiente medios biorrelevante: 0,1 mM fluido gástrico simulado en estado de ayunas (FaSSGF) pH 1,6 (taurocolato de 0,08 mM, 0,02 mM de lecitina, 34,2 mM de NaCl); 18,75 mM fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF), pH 5 (15 mM de taurocolato, 3,75 mM de lecitina, 0,12 M de NaCl); y 3,75 mM de fluido intestinal simulado en estado de ayunas (FaSSIF) 5 pH (3 mM de taurocolato, 0,75 mM

de lecitina, 0,10 M de NaCl). Aproximadamente 20 mg de la sustancia de fármaco se mezclaron en una placa de agitación magnética en 50 mL de medio biorrelevante. Muestras (~ 1 ml) se sacaron cada 5-10 minutos durante 2 horas. Las muestras se filtraron/centrifugaron inmediatamente durante 10 min en un tubo Spin-X equipado con un filtro de nylon de 0,45 µm. El filtrado resultante se analizó usando un método de UPLC-UV apropiado.

[0129] Los perfiles de solubilidad en FaSSGF se pueden encontrar en la Figura 6. Los perfiles de solubilidad en FeSSIF y FaSSIF se pueden encontrar en la Figura 7.

Biodisponibilidad

[0130] La biodisponibilidad de sodio (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato (Fórmula II) Forma I se comparó con la biodisponibilidad de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (Fórmula I) Forma III.

[0131] Cada grupo de dosificación consistía en 6 perros beagle varones de pura raza no ingenuos. En la dosificación, los animales pesaban entre 10 a 13 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación. Cada sujeto fue pre-tratado con pentagastrina (6 µg/kg) y se dosificó 30 minutos más tarde con una sola tableta de fuerza de 25 mg de la de Fórmula II Forma I o Fórmula I Forma III. A cada sujeto se le administró 10 mL de agua para ayudar en la deglución.

[0132] Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 1 mL cada una) de cada animal a 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, y 24,0 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contienen EDTA-K2 como anti-coagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo pendiente de centrifugación para plasma. Un método LC/MS/MS se utilizó para medir la concentración del compuesto de ensayo en plasma. Una parte alícuota de 100 µL de cada muestra de plasma se añadió a una placa limpia de 96 pocillos, y se añadió 400 µL de solución estándar de acetonitrilo frío/interna (ACN)/(ISTD). Después de la precipitación de proteínas, una parte alícuota de 110 µL del sobrenadante se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos y se diluyó con 300 µL de agua. Una parte alícuota de 25 µL de la solución anterior se inyectó en un sistema TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS utilizando una columna HPLC Hypersil Gold C_{18} (50 X 3,0 mm, 5 µm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). Una bomba binaria de serie 1200 Agilent (P/N G13312A Bin Pump) se utilizó para la elución y separación, y un inyector automático HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) se usó para la inyección de la muestra. El espectrómetro de masas de cuadrupolo triple A TSQ Quantum Ultra se utilizó en modo de vigilancia de reacción selectiva (Thermo Finnigan, San Jose, CA). La cromatografía líquida se realizó usando dos fases móviles: la fase móvil A contenía 1% de acetonitrilo en 2,5 mM de solución acuosa de formiato de amonio con pH de 3,0, y la fase móvil B contenía 90% de acetonitrilo en 10 mM de formiato de amonio con pH de 4,6. El análisis farmacocinético no compartimental se realizó sobre los datos de concentración de plasma-tiempo. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3: F (%) se refiere a la biodisponibilidad oral; AUC se refiere al área bajo la curva y es una medida de la exposición total en plasma del compuesto indicado; C_{max} se refiere a la concentración plasmática máxima del compuesto después de la administración.

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

Forma	Formulación	%F	$AUC_{último}$ (uMxhr)	C_{max} (uM)
Forma III I Fórmula	Granulación seca[1]	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
Fórmula Forma II I	Granulación seca[2]	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1
[1] *Tableta* 30% activo, 56% de celulosa microcristalina, 13% de sodio de croscarmelosa, 1% de estearato de magnesio [2] *Tableta:* 30% activo, 56% de celulosa microcristalina, 13% de sodio dde croscarmelosa, 1% de estearato de magnesio				

Estabilidad

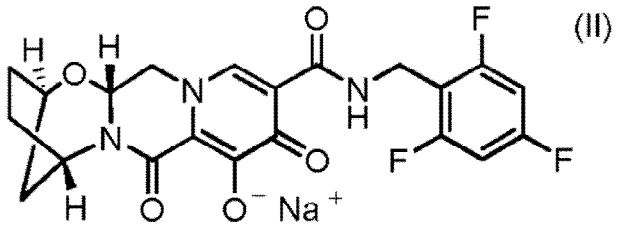
[0133] Se ensayó la estabilidad de sodio (2R, SS, 13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoílo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I. Como se ve en la Tabla 4, a continuación, el compuesto es estable después de cuatro semanas de almacenamiento en condiciones aceleradas. En la Tabla 5, AN se refiere a normalización de área y es el área de pico relativa del activo con respecto a otras impurezas y componentes contenidos en la muestra. LS se refiere a fuerza lábil y es la cantidad de activo presente en relación con la cantidad teórica.

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

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula II:



(II)

2. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** ser cristalino.

3. El compuesto de la reivindicación 2, **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene picos a aproximadamente 5,5°, 16.1° y 23.3° 2-θ ± 0,2° 2-θ.

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

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

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

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por** estar parcial o totalmente hidratado.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado ser** anhidro.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además de uno a tres agentes terapéuticos adicionales.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que los agentes terapéuticos adicionales son cada uno de los fármacos anti-VIH.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que los agentes terapéuticos adicionales son cada uno de forma independiente seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de VIH no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y otros fármacos para tratar el VIH.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que al menos dos de los agentes terapéuticos adicionales son cada uno inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que la forma de dosificación unitaria es un

comprimido.

19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir profilácticamente una infección por VIH.

20. Un compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para tratar o prevenir profilácticamente una infección por VIH.

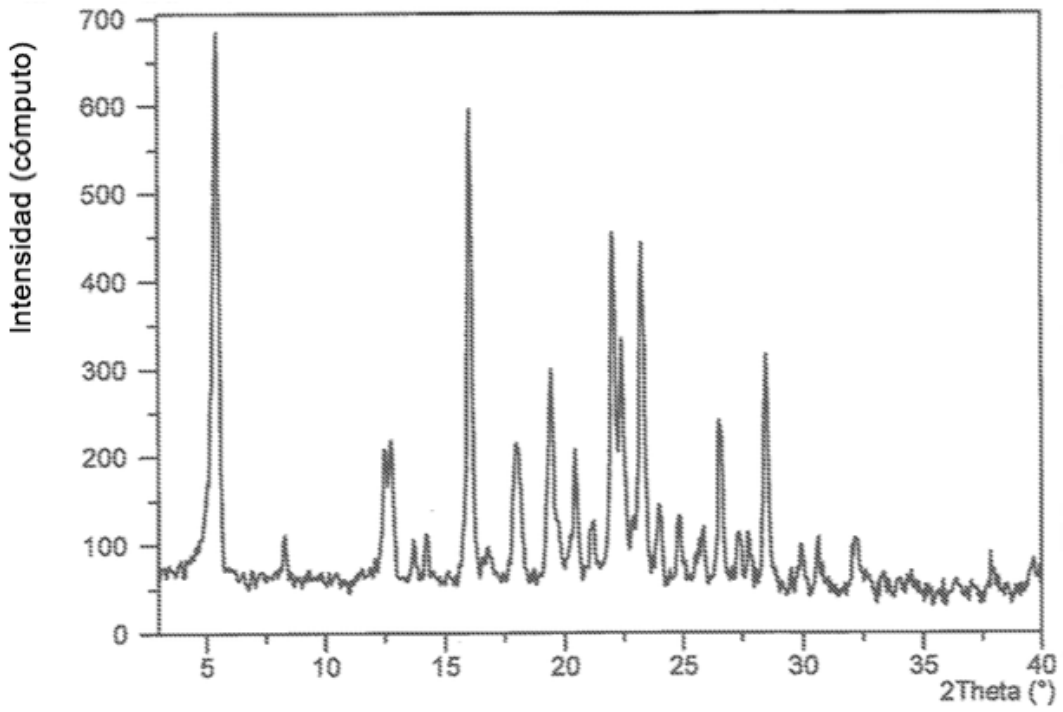

Intensidad (cómputo)
700
600
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2Theta (°)

Figura 1

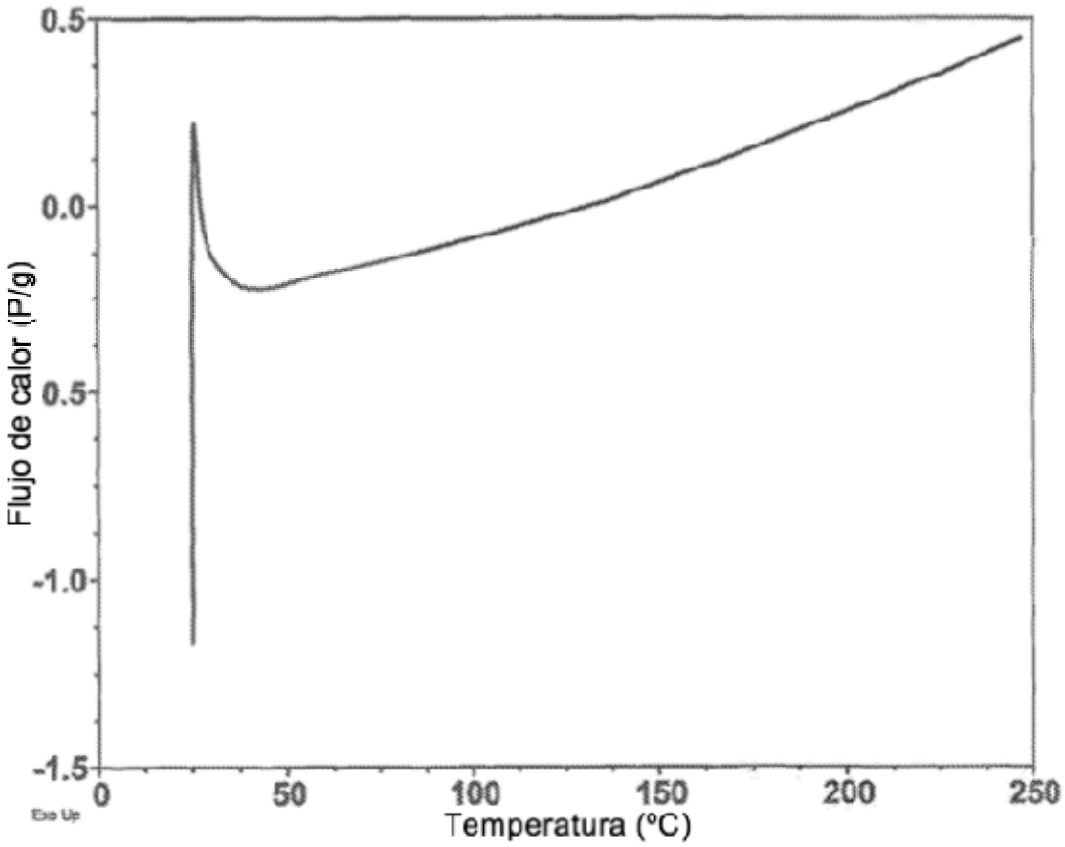

0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
Flujo de calor (P/g)
0
50
100
150
200
250
Temperatura (ºC)
Exo Up

Figura 2

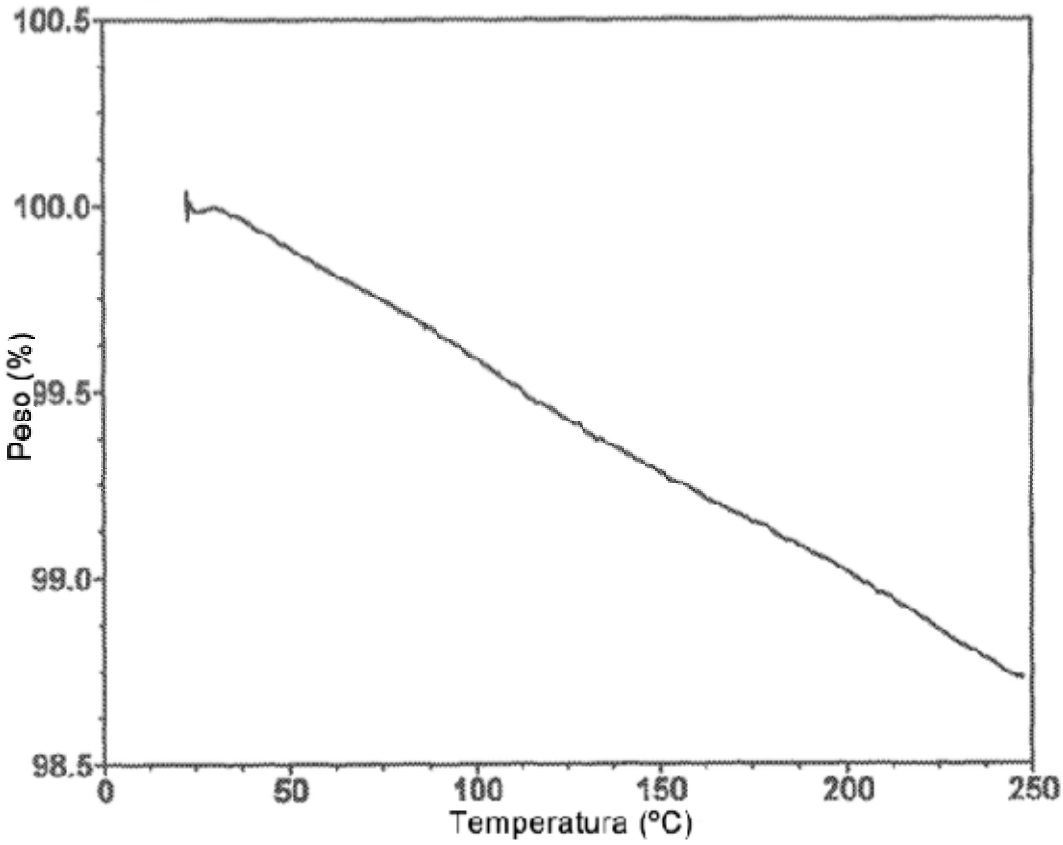


Figura 3

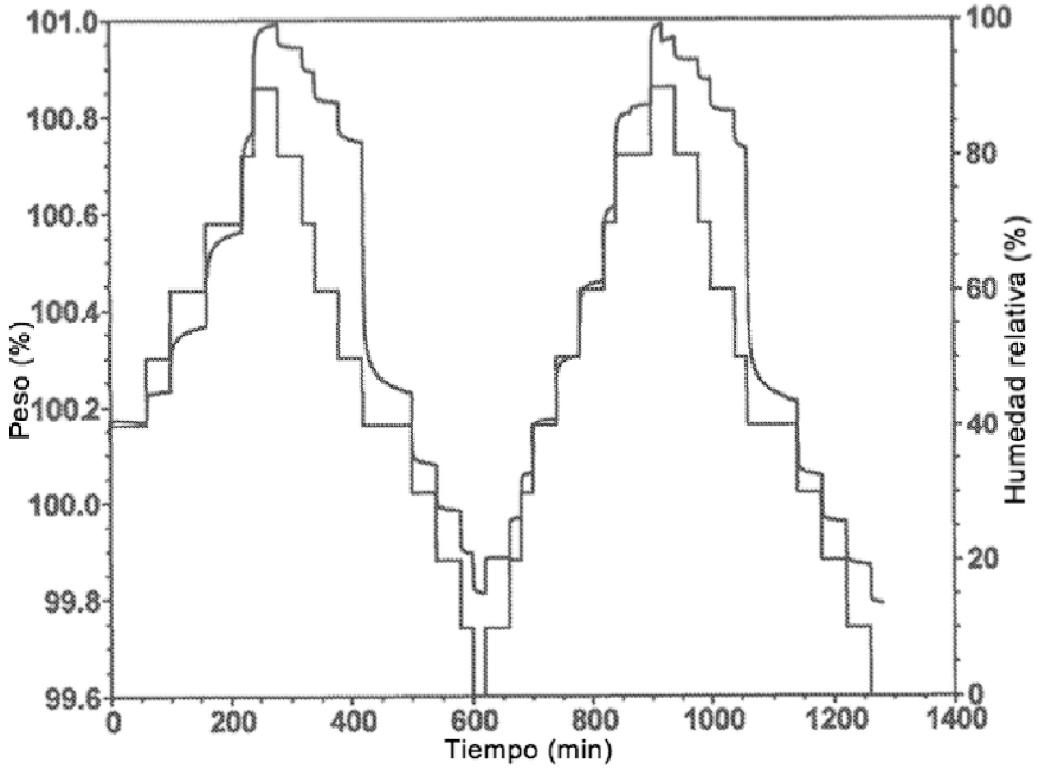

101.0
100.8
100.6
100.4
100.2
100.0
99.8
99.6
Peso (%)
100
80
60
40
20
0
Humedad relativa (%)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Tiempo (min)

Figura 4

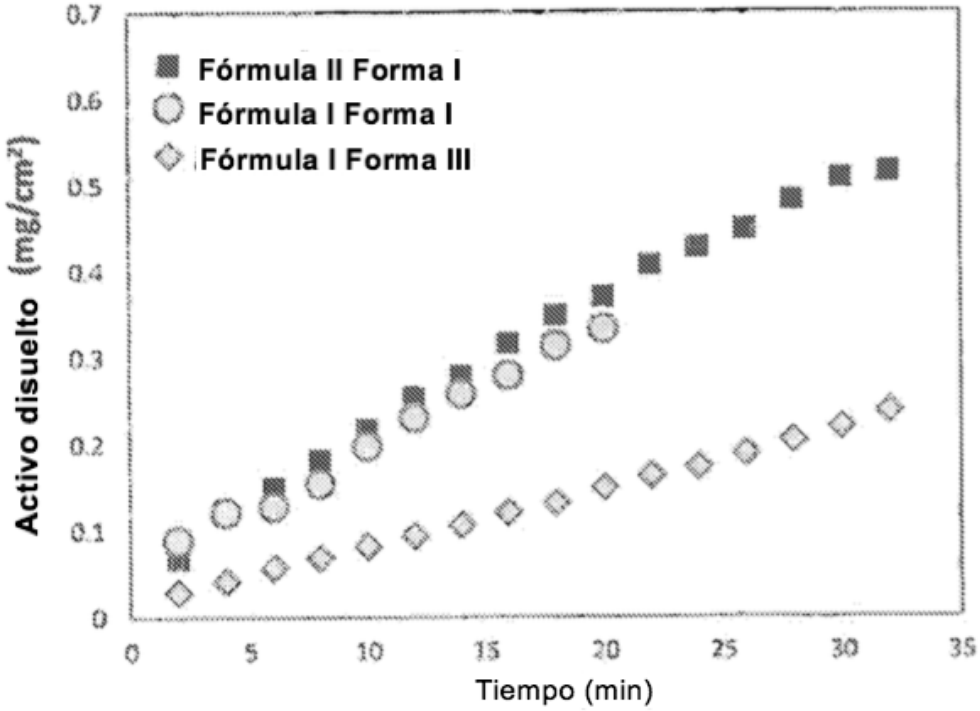


Figura 5

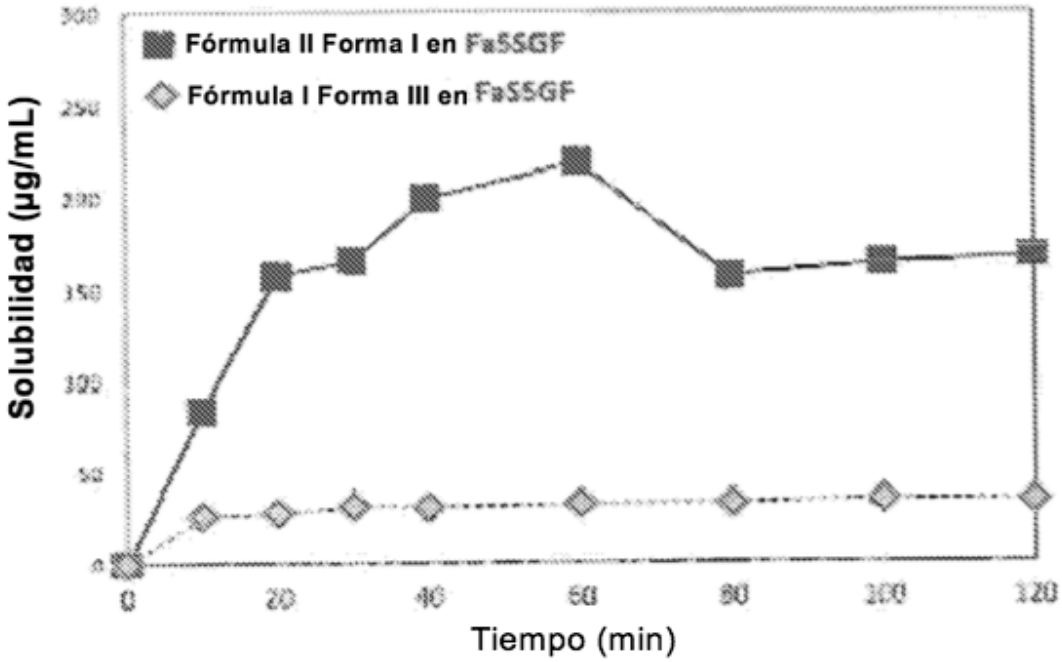


Figura 6

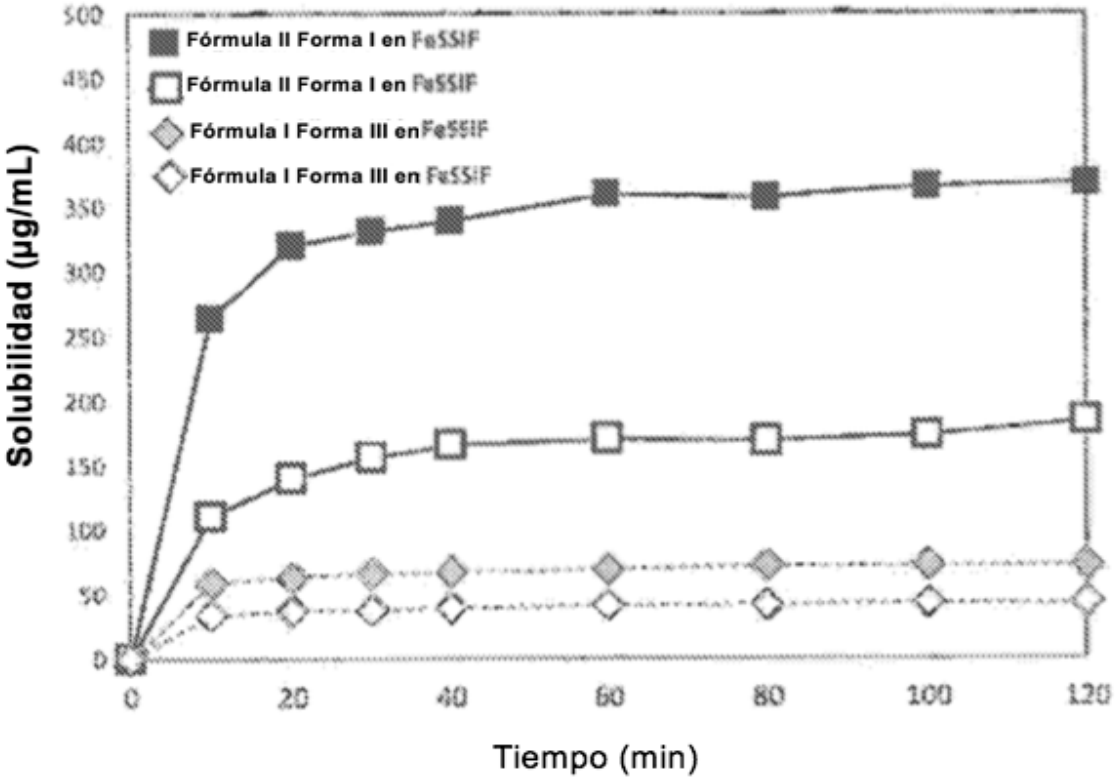

Fórmula II Forma I en FeSSIF
Fórmula II Forma I en FaSSIF
Fórmula I Forma III enFeSSIF
Fórmula I Forma III en FaSSIF
Solubilidad (µg/mL)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (min)

Figura 7

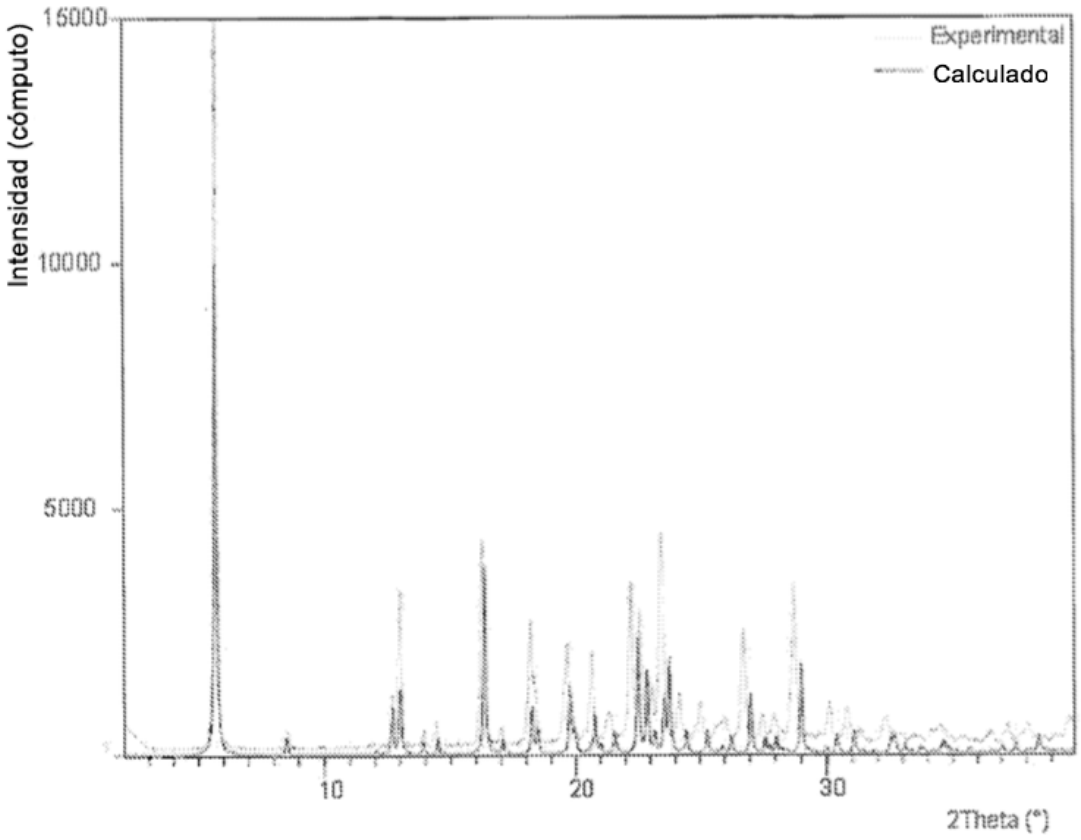

Intensidad (cómputo)
15000
10000
5000
Experimental
Calculado
10
20
30
2Theta (°)

Figura 8