

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 496**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2018** **E 21186643 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3960740**

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

30 Prioridad:

01.08.2017 US 201762539822 P

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

20.05.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 969 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

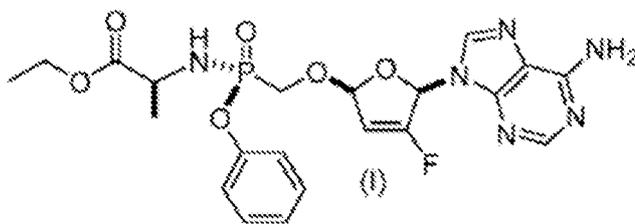
Formas cristalinas de ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo para tratar infecciones virales

CAMPO

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo y a las formulaciones farmacéuticas de la misma, así como a dicha forma cristalina para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV.

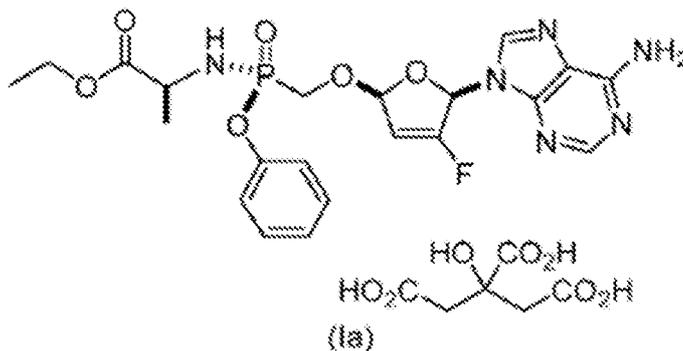
FONDO

Como se discute en la Patente de EE. UU. 7.871.991, 9.381.206, 8.951.986 y 8.658.617, el ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo es un inhibidor de la transcriptasa inversa que bloquea la replicación de los virus del HIV, in vivo e in vitro, y tiene efectos secundarios indeseables limitados cuando se administra a seres humanos. Este compuesto tiene un perfil de resistencia in vitro favorable con actividad contra mutaciones de resistencia al inhibidor de nucleósido RT (NRTI), como M184V, K65R, L74V y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) TAM (mutaciones del análogo de timidina). Tiene la siguiente fórmula (véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N° 7.871.991), que se denomina Fórmula I:



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

El compuesto de Fórmula I se identificó previamente como la forma químicamente más estable de ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo. Véase, por ejemplo, Patente de EE. UU. N.º 8,658,617, 8,951,986, y 9,381,206. Sin embargo, se observó un aumento total de la degradación del 2,6% cuando el compuesto de fórmula (Ia) se almacenó a 25 °C/60% RH durante 6 meses. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula I requiere refrigeración para su almacenamiento a largo plazo.



En consecuencia, existe la necesidad de formas estables del compuesto de Fórmula I con estabilidad Química y física adecuada para la formulación, uso terapéutico, fabricación y almacenamiento del compuesto. Además, las nuevas formas pueden proporcionar una mayor estabilidad a la sustancia farmacéutica activa en una formulación farmacéutica.

RESUMEN

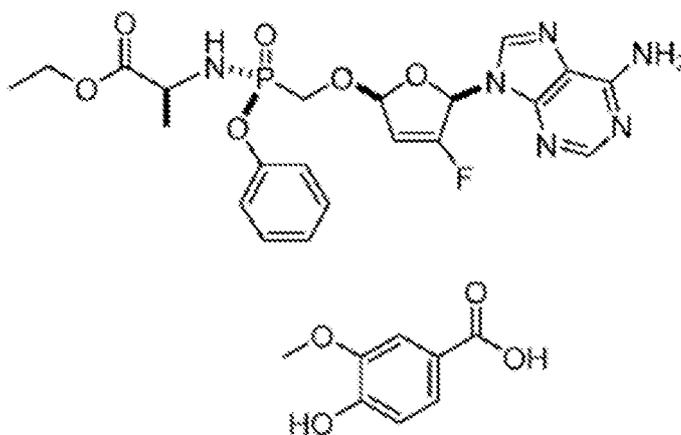
La presente invención se dirige a una forma novedosa de un compuesto de Fórmula I. Esta forma novedosa es útil, por ejemplo, para el tratamiento de pacientes humanos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (cepas de HIV-1 o HIV-2) que causa el AIDS. La nueva forma cristalina de la presente invención también es útil, por ejemplo, para preparar un medicamento para tratar el HIV o un trastorno asociado al HIV. La forma novedosa de la presente invención también es útil, por ejemplo, para inhibir la replicación de los virus HIV in vitro, y puede utilizarse, por tanto, en ensayos biológicos como compuesto de control para identificar otros inhibidores de la transcriptasa inversa, o para investigar el mecanismo de acción de la transcriptasa inversa del HIV y su inhibición.

La presente invención está dirigida a la Forma II de valinato de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Forma II de Fórmula I de Vainillato).

5 En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a la Forma II de Fórmula I de Vainillato proporcionada en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de una infección por HIV.

10 En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento composiciones y formas de dosificación oral (p. ej., comprimidos) que comprenden la nueva forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (p. ej., Forma II de Fórmula I de Vainillato) y al menos un agente terapéutico adicional.

La invención se refiere a la realización en la que el compuesto de Fórmula I es el Vainillato (es decir, Fórmula Ib), que tiene la siguiente estructura:



(Ib)

35 y en la que la Fórmula (Ib) es la Forma II del Vainillato de Fórmula I.

En algunas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende Forma II de Fórmula I de Vainillato.

40 La forma de dosificación oral sólida aquí descrita es adecuada para su uso en medicina y, en particular, en el tratamiento o la prevención de infecciones víricas como el HIV.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 FIG. 1 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia).

FIG. 2 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia).

FIG. 3 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia).

50 FIG. 4 muestra una isoterma DVS del compuesto de Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia).

FIG. 5 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia).

55 FIG. 6 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia).

FIG. 7 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia).

FIG. 8 muestra una isoterma DVS del compuesto de Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia).

60 FIG. 9 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 10 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia).

65 FIG. 11 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 12 muestra una isoterma DVS del compuesto de Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 13 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma II de Fórmula I de Vainillato.

5 FIG. 14 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma II de Fórmula I de Vainillato.

FIG. 15 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma II de Fórmula I de Vainillato.

10 FIG. 16 muestra una isoterma DVS del compuesto de Forma II de Fórmula I de Vainillato.

FIG. 17 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 18 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de Referencia).

15 FIG. 19 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 20 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de Referencia).

20 FIG. 21 muestra un termograma DSC del compuesto de Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 22 muestra un termograma TGA del compuesto de Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de Referencia).

FIG. 23 muestra un patrón XRPD del compuesto de Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo (Ejemplo de Referencia).

25 FIG. 24: muestra el perfil de solubilidad de la Forma I de Fórmula I y de la Forma I de Fórmula II (Ejemplos de Referencia).

FIGS. 25A-B: muestran estudios de exposición de la Forma I de Fórmula I y del Compuesto de Fórmula Ia en perros en ayunas (n=4) que fueron pretratados con pentagastrina (Ejemplos de Referencia).

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

35

40 Definiciones

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

45

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

50

Las realizaciones que hacen referencia a lo largo de esta especificación a "un compuesto" incluyen las formas cristalinas, de sal, de co-cristal y de solvato de las fórmulas y/o compuestos aquí divulgados. Así, el aspecto o la frase "un compuesto de Fórmula I" comprende la Forma I de Fórmula I; la Forma II de Fórmula I; la Forma I de Fórmula I de Vainillato; la Forma II de Fórmula I de Vainillato; la Forma I de Fórmula I de Fosfato; la Forma I de Fórmula I de Xinafoato; y la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo.

55

La invención divulgada en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Forma II de Fórmula I de Vainillato que se marcan isotópicamente por tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{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, caracterizando, por ejemplo, el lugar o modo de acción, o la afinidad de unión al lugar de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de Forma II de Fórmula I de Vainillato marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,

65

^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

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

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

15 Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o las circunstancias descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo sin sustitución.

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

30 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de Fórmula I y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

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

45 "Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente:
 (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predisuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad,
 (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y
 50 (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

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

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

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

5 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción referida a "sobre X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, 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.

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

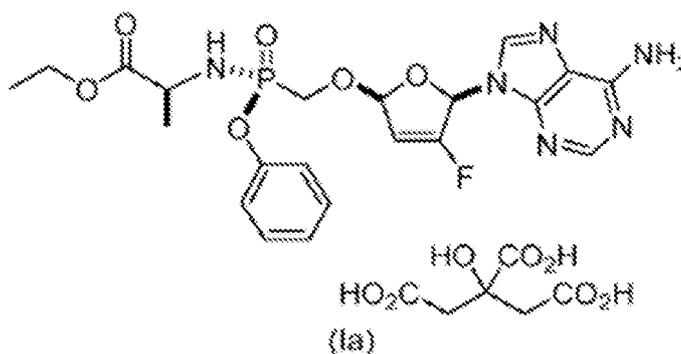
15 Las "formas de dosificación unitarias" son unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos (por ejemplo, sujetos humanos y otros mamíferos), cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación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

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

25 En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre" con respecto a una forma cristalina particular de un compuesto significa que la composición que comprende la forma cristalina contiene menos del 99%, menos del 95%, menos del 90%, menos del 85%, menos del 80%, menos del 75%, menos del 70%, menos del 65%, menos del 60%, menos del 55%, menos del 50%, menos del 40%, menos del 30%, menos del 20%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, o menos del 1% en peso de otras sustancias, incluidas otras formas cristalinas y/o impurezas. En ciertas realizaciones, "sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de" se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluidas otras formas cristalinas y/o impurezas. Las impurezas pueden incluir, por ejemplo, subproductos o restos de reactivos de reacciones químicas, contaminantes, productos de degradación, otras formas cristalinas, agua y disolventes.

Formas Cristalinas de Fórmula I

35 El compuesto de Fórmula I se identificó previamente como la forma químicamente más estable de ((S)-((((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo. Véase, por ejemplo, Patente de EE. UU. 8,658,617, 8,951,986, y 9,381,206. Sin embargo, se observó un aumento total de la degradación del 2,6% cuando el compuesto de fórmula (Ia) se almacenó a 25 °C/60% RH durante 6 meses. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula I requiere refrigeración para su almacenamiento a largo plazo.



55 En consecuencia, existe la necesidad de formas estables del compuesto de Fórmula I con estabilidad Química y física adecuada para la formulación, uso terapéutico, fabricación y almacenamiento del compuesto.

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

65 Las formas cristalinas de la Fórmula I, incluidas las formas sustancialmente puras, pueden proporcionar la ventaja de la biodisponibilidad y la estabilidad, adecuadas para su uso como ingrediente activo en una composición farmacéutica. Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo pueden afectar a la velocidad de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad, etc.), la fabricabilidad (por ejemplo, la facilidad de manipulación, la

capacidad de preparar de forma coherente dosis de potencia conocida) y la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad térmica, la vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Tales variaciones pueden afectar a la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes formas de dosificación o administración, como soluciones o formas sólidas de dosificación oral, incluidos comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas, como las formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar la higroscopicidad deseada o adecuada, los controles del tamaño de las partículas, la velocidad de disolución, la solubilidad, la pureza, la estabilidad física y química, la fabricabilidad, el rendimiento y/o el control del proceso. Así, las formas cristalinas del compuesto de Fórmula I pueden proporcionar ventajas tales como mejorar: el proceso de fabricación del compuesto, la estabilidad o almacenabilidad de una forma farmacéutica del compuesto, la estabilidad o almacenabilidad de una sustancia farmacéutica del compuesto y/o la biodisponibilidad y/o estabilidad del compuesto como agente activo.

Se ha descubierto que el uso de ciertos disolventes y/o procesos produce diferentes formas cristalinas del compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento que pueden presentar una o más características favorables descritas anteriormente. Los procesos para la preparación de las formas cristalinas aquí descritas y la caracterización de estas formas cristalinas se describen detalladamente a continuación.

Un experto en la materia entiende que una estructura compuesta puede nombrarse o identificarse utilizando sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede denominarse o identificarse con nombres comunes, sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura Sistemas y símbolos comúnmente reconocidos en el arte de la química, incluidos, entre otros, el Chemical Abstract Service (Servicio de Abstractos Químicos) (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) (IUPAC). En consecuencia, la estructura del compuesto de fórmula I proporcionado anteriormente también puede denominarse o identificarse como ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo en la IUPAC y como N-[(S)-[[[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidro-2-furanoil]oxi]metil]fenoxifosfinil]-, éster etílico en el CAS; Número de registro CAS 912809-27-9.

En realizaciones particulares, se divulgan formas cristalinas novedosas de la Fórmula I.

Forma I de Fórmula I (Ejemplo de referencia)

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto cristalino de Fórmula I (forma cristalina de Fórmula I), en el que la estructura cristalina muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. La Forma I cristalina de Fórmula I puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.

La Forma I cristalina de Fórmula I puede exhibir un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. La Forma I cristalina de Fórmula I puede mostrar una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

En algunas realizaciones de la Forma I cristalina de Fórmula I, se aplican al menos una, al menos dos, al menos tres o todas las siguientes a)-d): a) la Forma I cristalina de Fórmula I tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1; b) la forma I cristalina de Fórmula I tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; c) la forma I cristalina de Fórmula I tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; d) la Forma I cristalina de Fórmula I tiene una isoterma DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I tiene al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro de las siguientes propiedades:

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

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

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

En ciertas realizaciones, la Forma I cristalina de Fórmula I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,7^\circ$, $11,2^\circ$ y $20,3^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I tiene un patrón XRPD

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

Forma I de Fórmula II (Ejemplo de referencia)

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

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

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

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

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

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

reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma II de Fórmula I cristalina tiene un patrón XRPD que comprende seis grados cualesquiera de reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma II de Fórmula I cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,1^\circ$, $15,0^\circ$, $18,1^\circ$, $19,2^\circ$, $20,7^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$ y $28,1^\circ$.

Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de referencia)

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto cristalino de Fórmula I (Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina), en el que la estructura cristalina muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. La Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. La Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina puede mostrar un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. La Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina puede mostrar una isoterma de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

En algunas realizaciones de la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina, se aplican al menos una, al menos dos, al menos tres o todas las siguientes a)-d): a) la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 9; b) la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 10; c) la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; d) la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un espectro DVS sustancialmente como el mostrado en la FIG. 12.

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

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

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

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

Forma II de Fórmula I de Vainillato

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

En algunas realizaciones de la Forma II de Fórmula I de Vainillato cristalina, se aplican al menos una, al menos dos, al menos tres o todas las siguientes a)-d): a) la Forma II de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13; b) la Forma II de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14; c) la Forma II de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15; d) la Forma II de Fórmula I de Vainillato cristalina tiene una isoterma DVS sustancialmente como la mostrada en la FIG. 16.

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

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

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

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

Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de referencia)

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

En algunas realizaciones de la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina, se aplican al menos una, al menos dos, o todas las siguientes a)-c): a) la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; b) la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 18; c) la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 19.

En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina tiene al menos una, al menos dos o todas las propiedades siguientes:

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

En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Fosfato cristalina tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve de las

reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 17.

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

30 **Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de referencia)**

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

En algunas realizaciones de la Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina, se aplican al menos una, al menos dos o todas las siguientes a)-c): a) la Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 20; b) la Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 21; c) la Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina tiene un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 22.

En algunas realizaciones, el Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina tiene al menos una, al menos dos o todas las propiedades siguientes:

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

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

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

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

Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo (Ejemplo de referencia)

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

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

En ciertas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y una de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 13,2° y 18,5° y dos de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 6,7°, 16,0° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y una o más de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 6,7°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y una de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 4,9°, 6,1°, 13,2°, 16,0°, 18,5° y 20,0° y dos de las reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 14,4° y 22,1°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende tres grados cualesquiera de reflexiones 2θ (± 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 3,0°, 4,9°, 6,7°, 13,2°, 14,4°, 16,0°, 18,5°, 20,0° y 22,7°. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo cristalina tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0,2 grados 2θ) a 3,0°, 4,9°, 6,7°, 13,2°, 14,4°, 16,0°, 18,5°, 20,0° y 22,7°.

Composiciones Farmacéuticas

A efectos de administración, en determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como sustancia química bruta o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma I de Fórmula II de Vainillato y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula I está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés. La actividad de los compuestos de Fórmula I puede determinarse por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente las concentraciones y dosis terapéuticamente eficaces adecuadas. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 19-48 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 29-49 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25-35 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 39 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 39-99 mg.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 69-90 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 90 mg.

5 La administración del compuesto de la invención en forma pura, o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a Utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparados en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, Soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, como dispersiones sólidas y Soluciones sólidas. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. En una realización específica, la composición farmacéutica es un comprimido. Las composiciones farmacéuticas de la invención están formuladas para permitir que los principios activos contenidos en ellas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de tales formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

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

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

El compuesto de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará en función de diversos factores, como la actividad del compuesto; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concretos; y el sujeto sometido a terapia. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros agentes antivirales una vez al día, o dos veces al día, o tres veces al día, o cuatro veces al día, durante todo el tiempo que el paciente esté infectado, latentemente infectado, o para prevenir la infección (por ejemplo, durante varios años, meses, semanas o días).

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

En algunas realizaciones, la composición comprende una forma cristalina de Fórmula I. En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones que comprenden una forma cristalina como se describe en el presente documento, en las que la Fórmula I dentro de la composición es sustancialmente pura (es decir, Forma I de Fórmula I sustancialmente pura; Forma I de Fórmula II; Forma I de Fórmula I de Vainillato; Forma II de Fórmula I de Vainillato; Forma I de Fórmula I de Fosfato; Forma I de Fórmula I de Xinafoato; y Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo descrita en el presente documento). En realizaciones particulares de composiciones que comprenden una forma cristalina de Fórmula I, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos

aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% de la Fórmula I presente en la composición es una de las formas cristalinas divulgadas en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición incluye al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 96%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 98%, o al menos aproximadamente el 99% de una de las formas cristalinas de Fórmula I.

En otras realizaciones de composiciones que comprenden una forma cristalina divulgada en el presente documento, menos de aproximadamente el 50%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3%, menos de aproximadamente el 2% o menos de aproximadamente el 1% de la Fórmula I presente en la composición son otras formas amorfas o cristalinas de la Fórmula I y/o impurezas.

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

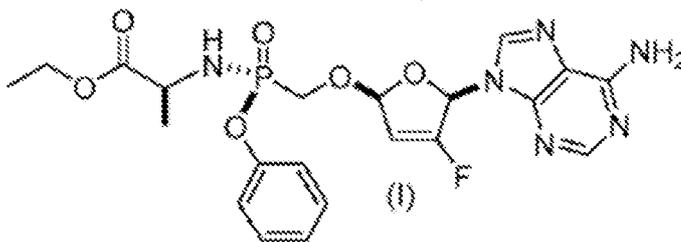
30 Terapia Combinada

En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos) que comprenden una nueva forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de la Forma I de Fórmula I y/o la Forma II de Fórmula I) y al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral aquí divulgadas comprenden formas cristalinas novedosas de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, un compuesto de la Forma I de Fórmula I y/o de la Forma II de Fórmula I) y uno, dos o tres agentes terapéuticos adicionales.

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

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

El ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (Fórmula I), es un profármaco de un inhibidor de la transcriptasa inversa (RT) del HIV. Este compuesto tiene un perfil de resistencia in vitro favorable con actividad contra mutaciones de resistencia al inhibidor de nucleósido RT (NRTI), como M184V, K65R, L74V y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) TAM (mutaciones del análogo de timidina). Tiene la siguiente fórmula (véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N° 7,871,991):



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

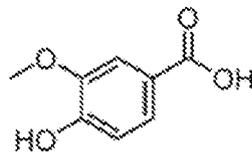
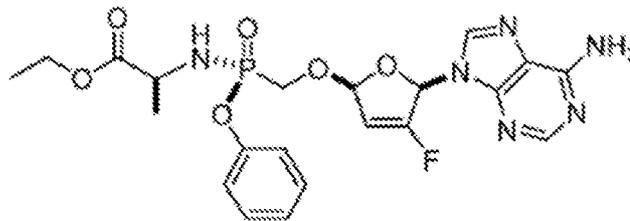
o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporcionan formas de dosificación oral sólidas que contienen 10-30 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales sólidas aquí divulgadas incluyen una nueva forma de Fórmula I. En algunas realizaciones, la nueva forma de Fórmula I es amorfa. En algunas realizaciones, la nueva forma de Fórmula I es cristalina. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es el compuesto de Forma I de Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I es el compuesto de Forma I de Fórmula II.

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

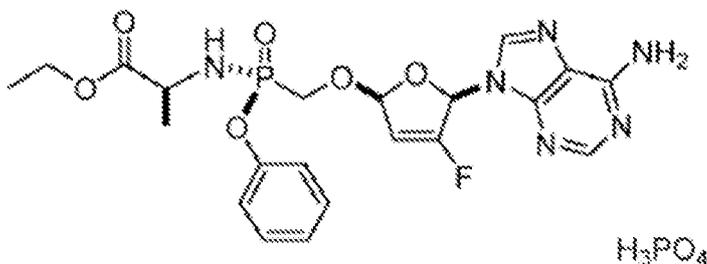
25 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es el Vainillato (es decir, Fórmula Ia), que tiene la siguiente estructura:



(Ib).

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

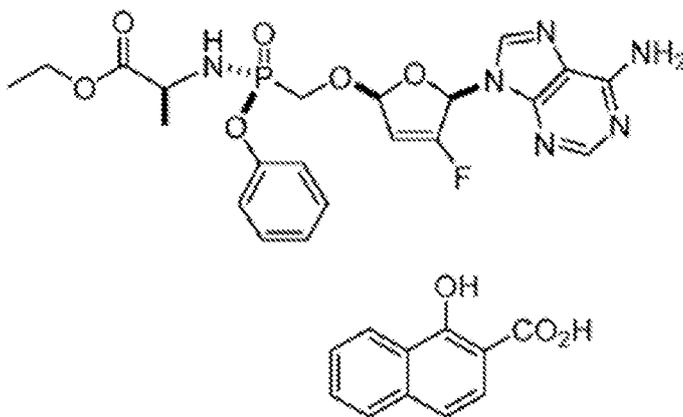
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es el fosfato (es decir, Fórmula Ic), que tiene la siguiente estructura:



(Ic).

En algunas realizaciones, la fórmula Ic es la forma fosfato I de la fórmula I.

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



(Id).

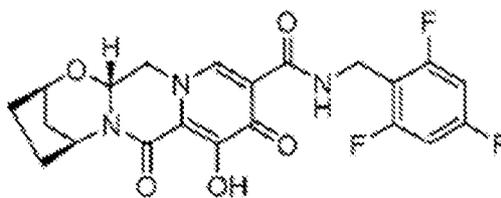
En algunas realizaciones, la Fórmula Id es la Forma I de Fórmula I de Xinafoato.

En algunas realizaciones, la nueva forma cristalina de ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo es un solvato. En algunas realizaciones, el solvato es Forma I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (es decir, Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo).

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

(2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (Fórmula II), es un potente inhibidor de la integrasa del HIV con propiedades in vitro de

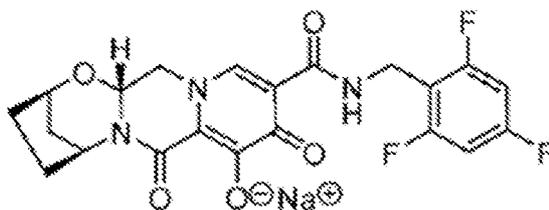
contra el HIV-1 de tipo salvaje. Tiene la siguiente fórmula (véase documento WO2014/100323):



(II)

Su nombre IUPAC es (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida. Su nombre CAS es 2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-, (2R,5S,13aR). El compuesto de Fórmula 11 también se denomina bictegravir

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

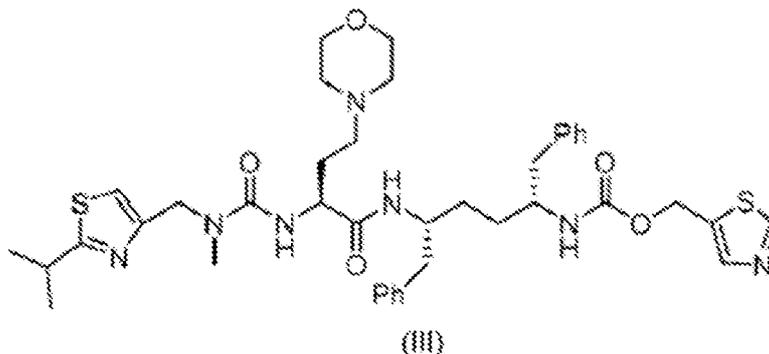


(IIa)

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

Cobicistat

El cobicistat se describe en el documento WO 2008/010921, y se ha demostrado que es un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas CYP3 A, CYP3 A4 y CYP3 A5, con mayor especificidad que el ritonavir. Xu et al., ACS Med. Chem. Lett. (2010), 1, pp. 209-13. A continuación se muestra la estructura del cobicistat (Fórmula III):

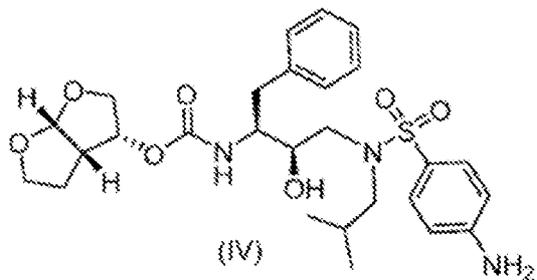


Cobicistat se refiere a 1,3-tiazol-5-ilmetil (2R,5R)-(5-[[[(2S)-2-[(metil[[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil] carbamoil)amino]]-4-(morfolin-4-il)butanamido]-1,6-difenilhexan-2-il)carbamato). Actualmente está autorizado como parte de productos como TYPOST® (cobicistat 150 mg), STRIBILD® (emtricitabina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

Las formas farmacéuticas orales sólidas aquí divulgadas incluyen cobicistat. El cobicistat puede estar presente en una forma farmacéutica oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "cobicistat" incluyen ambas formas.

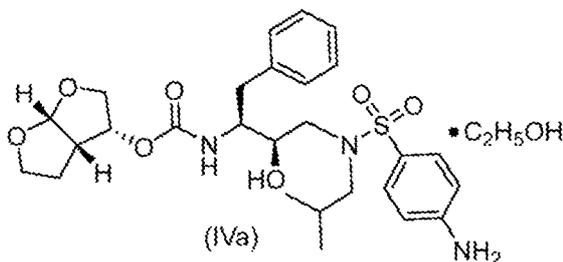
Darunavir

El darunavir es un inhibidor de la proteasa del HIV-1 que tiene la siguiente fórmula (Fórmula IV) (véase, por ejemplo, Patente de EE. UU. N.º 6,248,775):



El darunavir se refiere al éster monoetanolato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo del ácido [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil)sulfonyl]](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-carbámico. Actualmente está autorizado como parte de productos como PREZCOBIX® (darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg) y PREZISTA® (darunavir 75 mg, 150 mg, 600 mg y 800 mg).

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

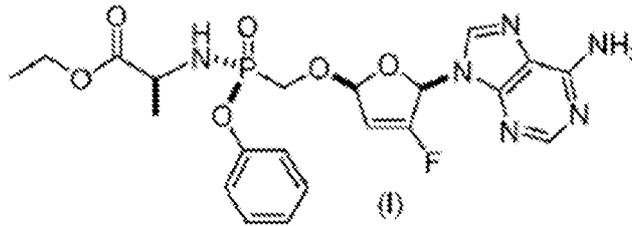


Las formas farmacéuticas orales sólidas aquí divulgadas incluyen darunavir, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal o solvato del mismo. El darunavir puede estar presente en una forma farmacéutica oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "darunavir" incluyen ambas formas.

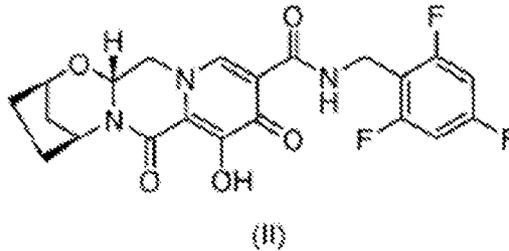
5 **Formas sólidas de dosificación oral**

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

a) un compuesto de Fórmula I:

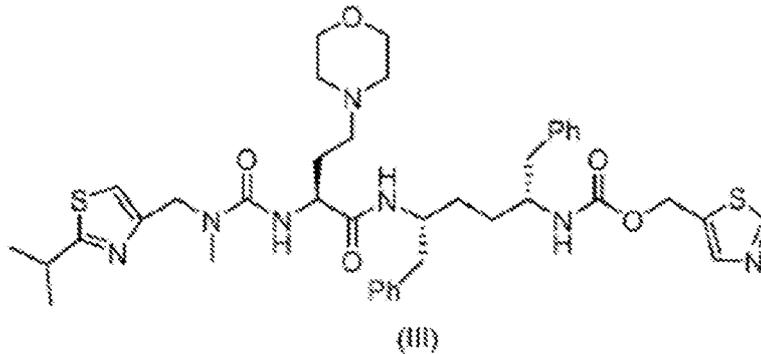


20 o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el Vainillato de Fórmula Ia, el fosfato de Fórmula Ib, el xinafoato de Fórmula Ic y/o el solvato de acetonitrilo fosfato de Fórmula I);
b) un compuesto de Fórmula II:



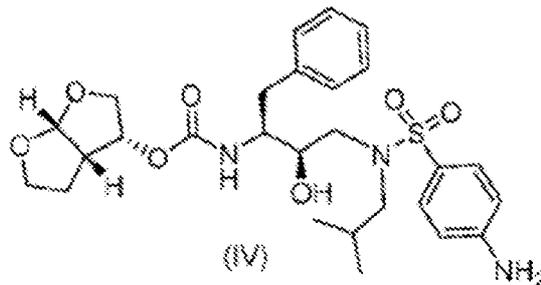
o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

c) un compuesto de fórmula III:



o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

d) un compuesto de fórmula IV:



o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral sólida comprende una forma amorfa de la Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral sólida comprende una forma cristalina de la Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma I de Fórmula I. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula

I es la Forma I de Fórmula II. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma I de Fórmula I de Vainillato . En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma II de Fórmula I de Vainillato . En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma I de Fórmula I de Fosfato. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma I de Fórmula I de Xinafoato. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la Fórmula I es la Forma I de Fórmula I de Solvato Fosfato de Acetonitrilo.

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

Las formas farmacéuticas orales sólidas aquí descritas están destinadas al uso farmacéutico en seres humanos. Por consiguiente, deben tener un tamaño y un peso adecuados para la administración oral en humanos (por ejemplo, deben tener un peso total inferior a aproximadamente 1,8 g, 1,5 g o 1,0 g), además de ser terapéuticamente eficaces.

En algunas realizaciones, se divulga aquí un comprimido que comprende: a) el compuesto de Fórmula I, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, b) el compuesto de Fórmula II, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, c) cobicistat, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y d) darunavir, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un comprimido monocapa que comprende a) el compuesto de Fórmula I, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, b) el compuesto de Fórmula II, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, c) cobicistat, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y d) darunavir, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se proporciona un comprimido multicapa que comprende a) el compuesto de Fórmula I, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, b) el compuesto de Fórmula II, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, c) cobicistat, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y d) darunavir, o una sal, cocrystal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

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

Administración de la Terapia Combinada contra el HIV

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento

y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales estén ambos presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

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

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

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

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

30 *Terapia combinada contra el HIV*

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento (por ejemplo, Forma I de Fórmula I y/o Forma I de Fórmula II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección por HIV, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

40 En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el HIV. Inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del HIV, inhibidores de la entrada del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del HIV, terapias inmunitarias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del HIV, antagonistas de IL-13 moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de disulfuro isomerasa de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa de ADN, moduladores del gen vif del HIV, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del HIV-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del HIV-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del HIV-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de proteína 1 que contienen dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del HIV, moduladores de retrociclina, inhibidores CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 dendrítica que capturan ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del HIV, inhibidores de la proteína POL del HIV, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa,

55 inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa del ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, farmacocinéticos, terapia génica para el HIV, vacunas contra el HIV y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALENs), y terapias celulares como receptor quimérico de antígeno de células T, CAR-T (p. ej., YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel)), y los receptores de células T de ingeniería, TCR-T.

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados

para el HIV, otros fármacos para tratar el HIV, inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada (fusión) del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el HIV y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

[0178] En una realización particular, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV y combinaciones de los mismos.

Fármacos de Combinación contra el HIV

Algunos ejemplos de fármacos de combinación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfato y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; clorhidrato de dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Otros Fármacos Contra el HIV

Ejemplos de otros fármacos para tratar el HIV incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafoilquinico, rHIV7-shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de la Proteasa del HIV

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

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa del HIV

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

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

Inhibidores de la Integrasa del HIV

Entre los ejemplos de inhibidores de la integrasa del HIV se incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenilético de ácido cafeico, derivados de éster fenilético de ácido cafeico, derivados de ácido cafeico, derivados de la quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de la diketo quinolina-4-1, inhibidor de

la integrasa LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC- 642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenedisulfónico, T-169 y cabotegravir.

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

Inhibidores de Entrada del HIV

Algunos ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del HIV son el cenicriviroc, los inhibidores de CCR5, los inhibidores de gp41, los inhibidores de la fijación de CD4, los inhibidores de gpl20 y los inhibidores de CXCR4.

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

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

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

Ejemplos de inhibidores de gpl20 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068.

Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido NI 5 y vMTP (Haimipu).

Inhibidores de la Maduración del HIV

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

Agentes de Inversión de Latencia

Ejemplos de agentes reversores de latencia incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o ácido suberoil, anilida e hidroxámico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, anticuerpos moduladores de la IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de la ubiquitina como los análogos del largazol y GSK-343.

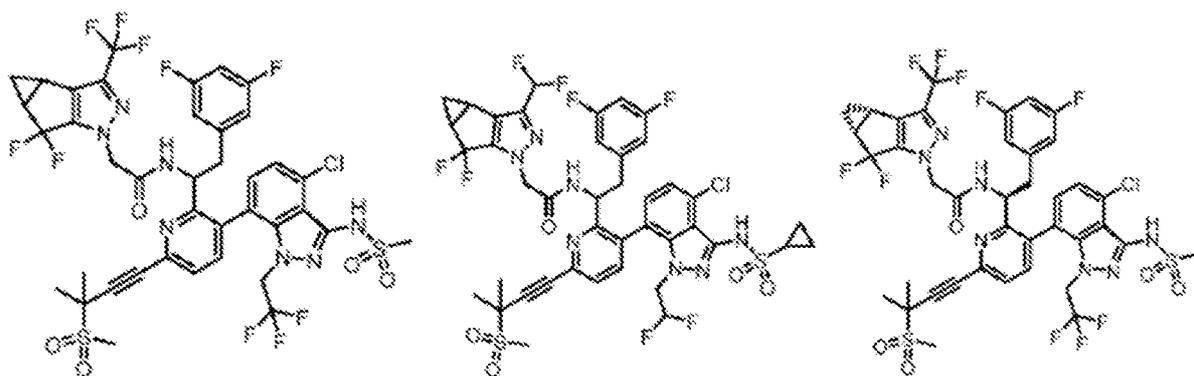
Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

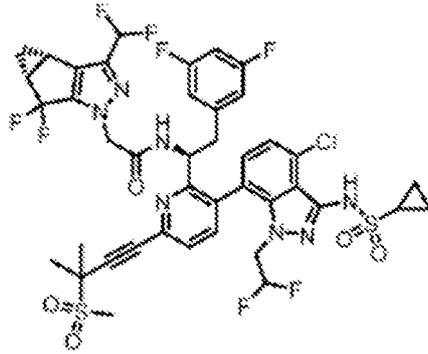
Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Inhibidores de la Cápside

Algunos ejemplos de inhibidores de la cápside son los inhibidores de la polimerización de la cápside del HIV o los compuestos disruptores de la cápside del HIV, los inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del HIV, como la azodicarbonamida, los inhibidores de la proteína de la cápside p24 del HIV, las series AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15.

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





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 *Terapias Inmunológicas*

Ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo Toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programada 1 (Pd-L1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620, moduladores de STING, moduladores de RIG-I, moduladores de NOD2 e IR-103.

25 *Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-Quinasa (PI3K)*

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

35 *Antagonistas alfa-4/beta-7*

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

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

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

Entre los ejemplos de fármacos dirigidos contra el HIV de este modo se incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, VRC01, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

55 *Potenciadores Farmacocinéticos*

Algunos ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son el cobicistat y el ritonavir.

60 *Agentes Terapéuticos Adicionales*

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

20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el HIV

5 Ejemplos de vacunas contra el HIV incluyen vacunas peptídicas, vacunas de subunidades proteicas recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gpl20) (RV144), vacuna monomérica gpl20 contra el HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, HIV-TriMix-mRNA vaccine, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gpl40[delta]V2.TVI+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAVI-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM- V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAD26.MOSI.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV vaccine, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX- 3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 gp41, vacuna HIV (PIKAadjuvante), vacunas peptídicas híbridas con epítotos I i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna HIV gag con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección por HIV), NCI, vacuna rgp160 contra el HIV, vacuna RNative contra el HIV, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el HIV, UBI HIV gpl20, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipéptida variante gpl20, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI.

25 *Terapia combinada contra el HIV*

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

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

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

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

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

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

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

15 Un compuesto como el aquí divulgado (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto).

20 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como el aquí divulgado (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

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

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

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

Datos XRPD

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

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

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

márgenes de error adecuados. Normalmente, los márgenes de error se representan con "6". Por ejemplo, el grado 2θ de aproximadamente "8,760,3" denota un intervalo de aproximadamente 8,7+0,3, es decir, aproximadamente 9,0, a aproximadamente 8,7-0,3, es decir, aproximadamente 8,4. Dependiendo de las técnicas de preparación de muestras, las técnicas de calibración aplicadas a los instrumentos, la variación operativa humana, etc., los expertos en la materia reconocen que el error de márgenes apropiado para un DRX puede ser de 60,5; 60,4; 60,3; 60,2; 60,1; 60,05; o menos. En ciertas realizaciones, el margen de error XRPD es de 60,05. En ciertas realizaciones, el margen de error XRPD es de 60,1. En ciertas realizaciones, el margen de error XRPD es de 60,2. En ciertas realizaciones, el margen de error XRPD es de 60,5.

5

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

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

15

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

Fórmula I Forma I	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
7,7	20
11,2	37
11,5	18
12,0	5
12,9	19
15,2	20
16,5	15
18,5	60
18,7	21
20,3	100
21,4	79
21,8	32
22,3	26
22,6	10
22,8	29
23,8	13
24,6	34
24,9	8
25,2	14
25,7	17
26,1	20
26,8	22
27,6	12
28,0	9
28,8	6
29,3	11
31,2	6
32,5	5
33,0	6
33,3	7
34,2	6
35,8	6

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

5

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

10

15

20

25

30

35

40

45

Fórmula I Forma II	
Posición pico [°2 θ]	Intensidad relativa [%]
5,6	17
10,2	8
11,2	25
11,5	6
12,2	15
12,8	18
13,1	43
13,5	13
15,0	11
16,8	8
17,1	18
17,3	6
18,1	37
18,6	25
19,2	30
20,4	12
20,7	41
21,6	9
21,8	15
22,4	100
22,9	34
26,3	11
26,6	10
26,9	8
27,1	5
28,1	24
30,8	9

Los picos XRPD para la Forma I de Fórmula I de Vainillato cristalina (Ejemplo de Referencia) se muestran a continuación en la Tabla 1C.

50

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

Fórmula I Forma I de vainillato	
Posición pico [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
3,0	26
5,9	32
8,1	10
9,0	29
9,4	7
10,7	37
11,2	11
11,8	100
13,4	8
14,7	17
15,2	45
15,8	20
16,3	12
16,9	8
17,4	16
18,5	7
19,2	6
20,0	9
20,4	50
21,1	12
22,3	8
23,9	6
24,5	28
25,0	6
25,8	6
26,8	19
30,6	7
31,9	9

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

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

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

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

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

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Fórmula I Forma I de fosfato	
Posición pico [°2θ]	Intensidad relativa [%]
2,1	20
3,3	50
5,6	36
7,7	23
9,3	29
11,2	29
12,9	46
13,2	73
13,7	38
14,0	51
16,0	77
16,3	14
16,7	73
17,1	36
17,6	23
17,8	23
18,5	100
18,9	61
19,9	26
20,3	53
21,4	18
22,1	49
22,4	74
22,7	64
23,2	14
23,5	17
24,5	38
26,0	16
27,0	49
31,0	15

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

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

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

Los picos XRPD para la Forma I cristalina de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo de Fórmula I se muestran a continuación en la Tabla 1G.

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

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

(continuación)

Fórmula I Forma I de Fosfato Acetonitrilo Solvato	
Posición pico [$^{\circ}2\theta$]	Intensidad relativa [%]
18,0	26
18,5	100
18,8	59
20,0	98
21,1	34
21,7	43
22,2	43
22,7	62
23,3	22
24,6	28
25,8	13
27,0	12
34,6	13

Preparación de Formas Cristalinas

Un método para sintetizar ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo (por ejemplo, Fórmula I) se ha descrito previamente en la Patente de EE. UU. N.º 7.871.991, depositada el 26 de julio de 2005. Otro método de sintetizar ((S)-(((2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofurano-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de etilo se ha descrito previamente en la Patente de EE. UU. N.º 8.987.437, depositada el 18 de mayo de 2012.

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

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

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

En otro aspecto, se proporcionan también una o más formas cristalinas de Fórmula I producidas según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

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

Forma I de Fórmula I (Ejemplo de referencia)

En algunas realizaciones, se proporciona un método para producir una composición que comprende Forma I cristalina de Fórmula I, en el que el método comprende combinar Fórmula I (p. ej., amorfa Fórmula I) con un disolvente para producir una composición que comprende Forma I cristalina de Fórmula I. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre éter diisopropílico, agua, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil terbutil éter, tolueno, etanol, n-heptano, acetona, metil etil cetona, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, o éter isopropílico, o cualquier mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona de un sistema de disolvente mixto consistente en etanol/n-heptano, acetona/n-heptano, metil terc-butil éter/n-heptano, 2-metiltetrahidrofurano/n-heptano y

acetonitrilo/ isopropil éter.

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

Forma I de Fórmula II (Ejemplo de referencia)

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

Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de referencia)

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

Forma II de Fórmula I de Vainillato

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

Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de referencia)

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

Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de referencia)

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para producir una composición que comprende Forma I de Fórmula I de Xinafoato cristalina, en el que el método comprende combinar Fórmula I con ácido xinafóico (es decir, ácido l-hidroxi-2-naftoico) y un disolvente para producir una composición que comprende Xinafoato de Fórmula I cristalino Forma I. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo.

Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo (Ejemplo de referencia)

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para producir una composición que comprende la forma I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo de fórmula I cristalina, en el que el método comprende combinar la fórmula I con ácido fosfórico y un disolvente para producir una composición que comprende la forma I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo de fórmula I cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo.

Usos en la Fabricación de Medicamentos

En algunas realizaciones, también se proporciona un uso de las formas cristalinas aquí descritas en la fabricación de un producto farmacéutico. Una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento) pueden utilizarse en el proceso de fabricación para producir el producto farmacológico. Una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento) pueden utilizarse como intermedios en el proceso de fabricación para producir el producto farmacológico.

En algunas realizaciones, los compuestos cristalinos de Fórmula I se utilizan en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Forma I de la Fórmula I se utiliza en la fabricación de un ingrediente

farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula II se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Vainillato se utiliza en la fabricación de un principio activo farmacéutico. En algunas realizaciones, la Forma II de Fórmula I de Vainillato se utiliza en la fabricación de un principio activo farmacéutico. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Fosfato se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Forma I de Fórmula I de Xinafoato se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, el solvato de acetonitrilo fosfato de Forma I de Fórmula I se utiliza en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En algunas realizaciones, la Fórmula I amorfa, o una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal o un solvato de la misma, se utiliza en la fabricación de un principio activo farmacéutico.

Artículos de Fabricación y Kits

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

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

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

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

En ciertas realizaciones, las formas cristalinas, salinas y/o solvatadas descritas en el presente documento pueden presentar propiedades mejoradas. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las formas cristalinas y/o salinas aquí descritas pueden presentar potencialmente una estabilidad mejorada. Dicha estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del compuesto de Fórmula I, como por ejemplo ofrecer la capacidad de almacenar el intermedio del proceso durante largos periodos de tiempo. La estabilidad mejorada también podría beneficiar potencialmente a una composición o composición farmacéutica del compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones, la sal cristalina, y/o las formas de solvato descritas en el presente documento también pueden resultar potencialmente en un rendimiento mejorado del compuesto de Fórmula I, o en una mejora de la calidad del compuesto de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas, de sal, y/o de solvato descritas en el presente documento también pueden presentar propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o biodisponibilidad potencialmente mejorada.

Métodos

Forma I de Fórmula I (Ejemplo de referencia)

La Fórmula I amorfa (aproximadamente 100 mg) en aproximadamente 10 volúmenes de éter diisopropílico se agitó con una barra de agitación magnética durante aproximadamente 16 h a 18 h a aproximadamente 22 °C. Se formó una suspensión cristalina y los sólidos se aislaron por filtración y se secaron a aproximadamente 50 °C al vacío. La Forma I de Fórmula I se caracterizó como se expone en el presente documento.

En métodos alternativos, la Forma I de Fórmula I, puede obtenerse por suspensión de Fórmula I amorfa (aproximadamente 100-200 mg) en un disolvente (aproximadamente 1 mL) con semillas de Forma I de Fórmula I. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser, por ejemplo, agua, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona, acetato de isopropilo, acetato de etilo, metil tert-butil éter o tolueno. En diversas realizaciones, el disolvente puede ser un sistema de

disolvente mixto, como etanol/*n*-heptano, acetona/*n*-heptano, metiletilcetona/*n*-heptano, 2-metiltetrahidrofurano/*n*-heptano o acetonitrilo/isopropiléter.

5 [0249] En algunas realizaciones, las semillas de Forma I de Fórmula I que se utilizan en este procedimiento se pueden preparar a partir de Fórmula I amorfa según el método anterior (es decir, agitando Fórmula I amorfa en éter diisopropílico durante aproximadamente 16 h a 18 h para formar sólidos que se aislaron por filtración y se secaron al vacío).

Forma I de Fórmula II (Ejemplo de referencia)

10 Una solución de Fórmula I (22,7 g) en acetato de isopropilo (210 mL) se sembró con la Forma I de Fórmula I (aproximadamente 60 mg). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante unas 12 h para formar una suspensión. A continuación, la suspensión se calentó a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, y después se añadió tolueno (150 mL) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20 °C durante unas 5 horas. A continuación, los sólidos se filtraron y lavaron con acetato de isopropilo/tolueno (aproximadamente 1:1, 150 mL), y se secaron a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 16 h a 18 h al vacío para obtener una torta seca de la Forma II de Fórmula I. La Forma II de la Fórmula I se caracterizó como se expone en el presente documento.

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

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

30 **Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de referencia)**

Una mezcla de Fórmula I (108 mg) y 1,1 equivalentes de ácido vanílico (40 mg) se disolvió en acetonitrilo (aproximadamente 2 mL) a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 minutos, y después a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para obtener la Forma I de Fórmula I de Vainillato, que se caracterizó como se ha comentado en el presente documento.

40 **Forma II de Fórmula I de Vainillato**

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

45 Una mezcla de Forma I de Fórmula I de Vainillato y Forma I de Fórmula II de Vainillato (0,8 g) se disolvió en acetonitrilo (8 mL) a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó entre 16 y 18 h aproximadamente. La suspensión se filtró y los sólidos resultantes se secaron al vacío a aproximadamente 50 °C para obtener la Forma II de Fórmula I de Vainillato, que se caracterizó como se indica en el presente documento.

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

55 **Forma I de Fórmula I de Fosfato (Ejemplo de referencia)**

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

65 **Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de referencia)**

Una mezcla de Fórmula I (117 mg) y 1,1 equivalentes de ácido xinafóico (también llamado ácido l-hidroxi-2-naftoico) (48

mg) se disolvió en acetonitrilo (aproximadamente 2 mL) a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente para obtener la Forma I de Fórmula I de Xinafoato, que se caracterizó como se expone en el presente documento.

Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo (Ejemplo de referencia)

Se disolvió ácido fosfórico (1,1 equivalentes, aproximadamente 30 mg de ácido fosfórico acuoso al 85%) en acetonitrilo (aproximadamente 1 mL), seguido de la adición de Fórmula I (111 mg) y agitación a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 días. Los sólidos húmedos proporcionaron un patrón XRPD que correspondía a un posible solvato de acetonitrilo del fosfato de Fórmula I, que se convirtió en la forma I del fosfato de Fórmula I tras secarse al vacío a temperatura ambiente. Una ¹H NMR de la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo mostró aproximadamente 0,3 equivalente de acetonitrilo después del equilibrio a condiciones ambientales. El Solvato de Acetonitrilo Fosfato de Forma I de Fórmula I se caracterizó como se discute aquí.

Las formas cristalinas se caracterizaron mediante varias técnicas analíticas, incluyendo difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termo-gravimétrico (TGA), y sorción dinámica de vapor (DVS) utilizando los procedimientos descritos a continuación.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD): Los patrones XRPD se recogieron en un difractómetro PANanalytical XPERT-PRO en condiciones ambientales con los siguientes ajustes experimentales: 45 KV, 40 mA, $K\alpha_1=1,5406 \text{ \AA}$, rango de escaneo 2 a 40°, tamaño de paso 0,0084 ó 0,0167°, tiempo de medición: 5 minutos.

El patrón XRPD para la Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 1.

El patrón XRPD para la Forma II de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 5.

El patrón XRPD para la Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 9.

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

El patrón XRPD para la Forma Fosfato de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 17.

El patrón XRPD para la Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 20.

El patrón XRPD para la Forma I de Fórmula I de Solvato de Fosfato de Acetonitrilo (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 23.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Los termogramas DSC se recogieron en un sistema TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración para la energía y la temperatura se realizó utilizando indio certificado. Típicamente, de 1 a 5 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio agujereado, se calentó a 10 °C/min desde 25 °C hasta al menos 200 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min sobre la muestra durante toda la medición. El inicio de la endoterma de fusión se registró como punto de fusión.

El termograma DSC para la Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 2.

El termograma DSC para la Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 6.

El termograma DSC para la Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 10.

El termograma DSC para la Forma II de Fórmula I de Vainillato se representa en la Figura 14.

El termograma DSC para la Forma Fosfato de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 18.

El termograma DSC para la Forma I de Fórmula I de Xinafoato (Ejemplo de Referencia) es representado en la Figura 21.

Análisis termo-gravimétrico (TGA): Los termogramas TGA se recogieron en un sistema TA Instruments Q5000, equipado con un muestreador automático de 25 posiciones. Normalmente, se cargaron de 1 a 5 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio previamente tarada y se calentaron a 10 °C/min de 25 °C a 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 25 mL/min sobre la muestra durante toda la medición.

El termograma TGA para la Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 3.

El termograma TGA para la Forma II de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 7.

El termograma TGA para la Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 11.

El termograma TGA para la Forma II de Fórmula I de Vainillato se representa en la Figura 15.

El termograma TGA para la Forma Fosfato de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 19.

El termograma TGA para la Fórmula I Xinofoato I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 22.

Sorción dinámica de vapor (DVS): Los datos DVS, que se utilizaron para determinar la higroscopicidad de los sólidos, se recogieron en un sistema TA Instruments Q5000SA. La cámara de temperatura controlada se ajustó a 25 °C y se introdujo nitrógeno seco a un caudal de 10 mL/min. Se colocaron aproximadamente de 1 a 5 mg de cada muestra en un crisol semiesférico de cuarzo recubierto de metal o en una bandeja de aluminio desechable. Se realizó un experimento isotérmico escalonado a 25 °C controlando la humedad relativa (RH) en la cámara de 0% a 90%, y luego a 0%, en incrementos de 10% para lograr un ciclo completo de sorción/desorción.

La isoterma DVS para la Forma I de Fórmula I (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 4.

La isoterma DVS para la Forma I de Fórmula II (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 8.

La isoterma DVS para la Forma I de Fórmula I de Vainillato (Ejemplo de Referencia) se representa en la Figura 12.

La isoterma DVS para la Forma II de Fórmula I de Vainillato se representa en la Figura 16.

Estudios Físicoquímicos

Se examinaron las propiedades fisicoquímicas para ciertas formas sólidas del compuesto de Fórmula I aquí descrito. Como se muestra en la Tabla 2, la forma II del Vainillato de Fórmula I, la forma I de Fórmula I y la forma II de Fórmula I son menos higroscópicas a 25°C en comparación con el compuesto de Fórmula (Ia).

Tabla 2: Propiedades fisicoquímicas para ciertas formas sólidas del Compuesto de Fórmula I

Propiedad fisicoquímica	Fórmula I			
	El compuesto de Fórmula (Ia)	Fórmula I Forma II de vainillato	Fórmula I Forma I	Fórmula I Forma II
Inicio de punto de fusión (°C)	150	151	101	121
Higroscopicidad a 25°C (% de ganancia de peso del 0 al 80% de HR)	Ligeramente higroscópico (0.6%)	No higroscópico (0.15%)	No higroscópico (0.06%)	No higroscópico (0.14%)
Estabilidad Física* (almacenado a 40 °C/75% de HR abierto)	Estable hasta por lo menos 2 meses			
*No se detectó cambio de forma por XRPD				

Estudios de Estabilidad Química

Se examinaron estudios de estabilidad química para ciertas formas sólidas diversas del compuesto de Fórmula I aquí descrito en condiciones de envase abierto y configuración de envase.

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

Fases móviles

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

Parámetros de funcionamiento

5

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

10

- 15
- Columna: ACQUITY UPLC® CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 150 mm
 - Caudal: 0,5 mL/min
 - Detección: 260 nm
 - Temperatura de la columna: 50 °C

20

Tabla de gradientes

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

25

30

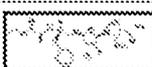
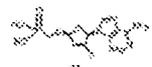
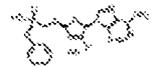
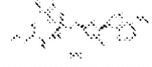
35

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

40

45

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

Muestra & Condiciones	El compuesto de Fórmula (Is)				Fórmula I (Forma II) de Yemilitec				Fórmula I (Forma I)				Fórmula I (Forma II)										
	T=0	40°C/75% HR		30°C T=0		T=0	40°C/75% HR		30°C		T=0	40°C/75% HR		30°C									
		4sem	8sem	4sem	8sem		4sem	8sem	4sem	8sem		15sem	15sem										
<i>Pureza del Compuesto de Fórmula I (%AN)</i>																							
	98.0	94.8	89.9	93.8	95.7	98.3	98.1	97.9	98.2	98.2	98.1	98.2	98.2	98.9	98.9	98.7	96.6	98.7					
<i>Productos de la degradación (%AN)</i>																							
	0.75	0.49	1.18	0.35	0.66		0.07	0.20	tr	tr	0.06	0.12	0.52	0.06	0.13	0.08	2.23	0.15					
	0.48	2.15	6.54	1.09	1.87	0.10	0.22	0.28	0.30	0.27	0.10	0.26	0.41	0.25	0.33	-	-	-					
	0.14	0.12	0.11	0.13	0.14	tr	0.05	0.05	tr	0.05						0.06	tr	0.06					
<i>Impurezas desconocidas/Productos de la degradación* (%AN)</i>																							
RRT 0.10		1.23		0.90			0.07					0.15		0.08									
RRT 0.20			1.03		0.5			0.05					0.12		tr								
RRT 0.21			0.53		0.33			0.05					0.15		tr								
RRT 0.25			0.09																				
RRT 0.32																		tr					
RRT 0.34				tr														0.05					
RRT 0.36		tr															0.59	0.52	0.67				
RRT 0.43		0.56					0.06																
RRT 0.45																			0.07				
<i>Impurezas desconocidas/Productos de la degradación* (%AN)</i>																							
RRT 0.49		0.66		0.29															tr	0.05	tr		
RRT 0.50																							
RRT 0.55			tr		0.1																		
RRT 0.61							tr													0.11	tr	0.05	
RRT 0.62																					0.2	tr	
RRT 0.68								tr	tr	0.05	tr												
RRT 0.75							tr																
RRT 0.86																					0.18	0.13	0.18
RRT 1.16																					0.05	tr	0.05
RRT 1.19																					0.05		tr
RRT 1.22	0.14	0.13	0.11	0.14	0.12	0.13	0.16	0.13	0.13	0.14	0.05	0.08	tr	0.05	0.05	0.10	0.05	0.09					
RRT 1.27	0.48	0.42	0.39	0.43	0.44	1.38	1.35	1.35	1.35	1.35	0.58	0.81	0.57	0.53	0.61								
RRT 1.33	tr	0.05	0.07	0.08	0.07										tr	tr							
Impureza total producto de degradación	2.02	5.25	19.12	3.41	4.33	1.67	1.91	2.09	1.83	1.81	0.97	1.16	1.77	1.06	1.12	1.32	2.45	1.28					

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

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

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

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios de estabilidad de la configuración de empaque de la Forma II de la Fórmula I (Tablas 4 y 5) y del compuesto de la Fórmula (Ia) (Tabla 6).

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

Fases móviles

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

Parámetros de funcionamiento

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

- Columna: ACQUITY UPLC® CSH Fenil Hexil, 1,7 µm, 3,0 mm x 150 mm
- Caudal: 0,85 mL/min
- Detección: 260 nm
- Temperatura de la columna: Tabla de gradientes

Tabla de gradientes

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

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

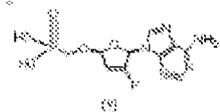
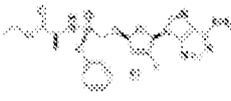
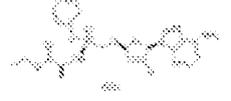
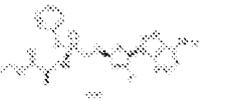
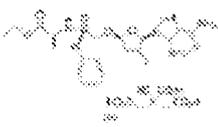
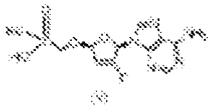
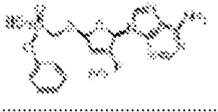
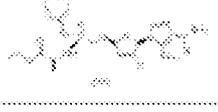
Muestra & Condiciones	30°C/75%HR				
	T = 0	3 MO	6 MO	9 MO	12 MO
<i>Pureza del Compuesto de Forma II de Fórmula I (%peso/peso)</i>					
	99.7	99.2	98.9	98.6	98.6
		0.20	0.39	0.63	0.83
					

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

Muestra & Condiciones	40 °C/75% HR			
	T=0	1 Mo	3 Mo	
<i>Pureza del Compuesto de Forma II de Fórmula I (%peso/peso)</i>				
	99.7	100.2	97.6	
<i>Productos de degradación (%peso/peso)</i>				
		0.20	1.20	
				
				
Fenol	0.06	0.06	0.08	
RRT 0.28				
RRT 0.34			0.07	
RRT 0.45				
Impureza/producto degradación totales	0.1	0.3	1.4	
				
Fenol	0.06			0.05
RRT 0.34		0.06	0.07	0.07
Impureza/producto degradación totales	0.1	0.3	0.5	0.7
				1.0

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

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

Muestra & Condiciones	25 °C/60% HR				40 °C/75% HR		
	T=0	1 Mes	3 Meses	6 Meses	T=0	4 días	2 sem
<i>Pureza del Compuesto de Fórmula Ia (% peso/peso)</i>							
	97.8	97.7	98.0	97.1	97.8	97.5	97.0
<i>Productos de degradación (% peso/peso)</i>							
	0.09	0.31	0.59	0.83	0.09	0.42	0.71
	0.09	0.21	0.44	0.75	0.09	0.15	0.31
							
RRT 0.14				0.05			
RRT 0.26	0.14	0.16	0.16	0.15	0.14	0.15	0.15
RRT 0.42			0.06	0.06			
RRT 0.61	0.03	0.07	0.07	0.06	0.03	0.03	0.07
RRT 0.82		0.05	0.08				
RRT 1.51			0.05				
Impureza/ producto de degradación totales	0.4	0.8	1.4	2.0	0.4	0.8	1.2

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

Fases móviles

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

Parámetros de funcionamiento

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

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

Tabla de gradientes

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

5

10

15 Como se muestra en la Tabla 6, el total de productos de degradación observados para el Compuesto de Fórmula (Ia) bajo la condición de 25 °C a 60% RH es de 2.0% después de 6 meses. Del mismo modo, el total de productos de degradación observados para el compuesto de fórmula (Ia) en condiciones de 40 °C a 75% de humedad relativa es del 1,2% después de 2 semanas.

20 Se realizaron estudios adicionales de estabilidad de la configuración de envasado de la Forma II de Fórmula I (Tabla 7) y del compuesto de Fórmula (Ia) (Tabla 8).

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

[0300] Fases móviles

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

Parámetros de funcionamiento

35

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

- 40 • Columna: ACQUITYUPLC® CSH C18 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 150 mm
- Caudal: 0,5 mL/min
- Detección: 260 nm
- Temperatura de la columna: 50 °C

45

Tabla de gradientes

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

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

Tiempo (sem)	Condición de estabilidad	Configuración de almacenamiento	Fórmula I Forma II (Pureza por %AN)	Impurezas Productivas de Degradación Totales (%AN)	El compuesto de Fórmula (VI) (%)	Impurezas no especificadas (%AN)			KRPO	Conten.: de agua	Apariencia
						RRT (%)	RRT (%)	RRT (%)			
0	-20°C	A granel en frasco de vidrio ámbar	99.6	0.4	0.20	RRT 0.34 (%)	RRT 0.61 (%)	RRT 0.82 (%)	Cristalina	0.04	Sólido blanquecino
4	-20°C	PE doble en botella de HDPE	99.0	0.4	0.27	0.15	tr	tr	Cristalina	0.04	Sólido blanquecino
0	25°C 60 % HR	PE doble en botella de HDPE	99.6	0.4	0.21	0.15	tr	tr	Cristalina	0.08	Sólido blanquecino
0	40°C 75% HR	PE doble en botella de HDPE	99.0	0.4	0.21	0.14	tr	tr	Cristalina	0.03	Sólido blanquecino

tr = cantidad traza (0.03-0.05 %)
 PE doble = una botella de polietileno doble.
 Botella de HDPE = botella de plástico de polietileno de alta densidad
 %AN = Porcentaje de área del pico individual en el cromatograma con respecto a la cantidad total de picos cromatográficos en el cromatograma

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

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

Fases móviles

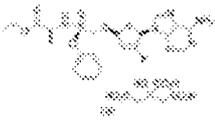
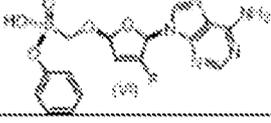
- Fase móvil A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua
- Fase móvil B: 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Parámetros de funcionamiento

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

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

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

Muestra & Condiciones*	- 20°C			5 °C			25°C/60% RH		
	T = 0	1 Mes	3 Meses	T = 0	1 Mes	3 Meses	T = 0	1 Mes	3 Meses
<i>Pureza del Compuesto de Fórmula Ia (%AN)</i>									
	99.6	99.5	99.5	99.6	99.5	99.4	99.6	99.2	98.6
<i>Productos de degradación (%AN)</i>									
	0.09	0.08	0.07	0.09	0.09	0.11	0.09	0.20	0.39
	0.09	0.11	0.13	0.09	0.12	0.13	0.09	0.21	0.44
									

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

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

45 Estudios de Solubilidad

A. Preparación de la muestra

Se añadieron ácido clorhídrico 1N e hidróxido de sodio 1N al agua filtrada para generar soluciones acuosas con valores de pH comprendidos entre 3 y 7. A continuación, las Soluciones acuosas se transfirieron a tubos de centrifuga y se añadió una cantidad en exceso de Forma I de Fórmula I o de Forma I de Fórmula II. La mezcla se sonicó brevemente durante aproximadamente 10 segundos y luego se transfirió a un agitador. Las muestras se agitaron durante unas 35 h a temperatura ambiente a 1.400 rpm.

55 B. Análisis de muestras

Las muestras se centrifugaron durante aproximadamente 10 minutos y se midió el pH del sobrenadante. Las muestras se diluyeron 200X utilizando una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución (UPLC) para determinar la concentración. Los sólidos residuales se analizaron mediante difracción de rayos X en polvo, y se confirmó que no había cambios de forma durante el transcurso del experimento.

C. Resultados

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

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

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

5

10 Estudios Competitivos sobre Suspensiones

15

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

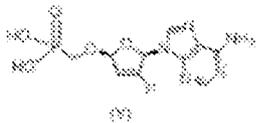
20

Estudios de Exposición

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

25

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

Dosis	Analito	Parametro PK	El Compuesto de Fórmula (Ia)	Fórmula I Forma I
10 mg	Fórmula I	AUC ₍₀₋₂₄₎ media(nM*hr) (SD)	49.0 (12.7)	44.3 (23.8)
		C _{max} media(nM) (SD)	87.2 (38.3)	83.2 (46.2)
		AUC ₍₀₋₂₄₎ media(nM*hr) (SD)	1200(254)	1190(223)
		AUC ₍₀₋₁₂₎ media(nM*hr) (SD)	1400(349)	1420(266)
		C _{max} media(nM) (SD)	172(44.7)	183(31.1)

30

35

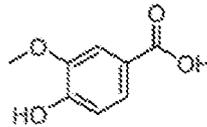
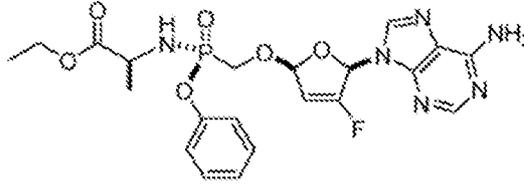
40

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

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Ib con la siguiente estructura:



(Ib).

y que se encuentra en la forma cristalina II **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente $5,9^\circ$, $11,8^\circ$ y $15,5^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ .

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene picos adicionales en:

- a) aproximadamente $3,0^\circ$, $19,9^\circ$ y $14,7^\circ$ $2\theta \pm 9,2^\circ$ 2θ ; y/o:
- b) aproximadamente $24,4^\circ$ $2\theta \pm 9,2^\circ$ 2θ .

3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por**:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 13; y/o:
- b) termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 14; y/o:
- c) termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 15; y/o:
- d) una isoterma dinámica de sorción de vapor sustancialmente como se muestra en la figura 16.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende además de uno a tres agentes terapéuticos adicionales.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que al menos uno de los agentes terapéuticos adicionales es activo contra el HIV.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en la que la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la forma farmacéutica unitaria es un comprimido.

9. Una forma de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para tratar una infección por HIV.

10. Una forma farmacéutica sólida de la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para tratar una infección causada por el HIV.

11. Una forma farmacéutica sólida para uso según la reivindicación 10, en la que la forma de dosificación oral sólida comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. La forma farmacéutica sólida para uso oral según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que la forma farmacéutica es un comprimido.

13. El comprimido para uso según la reivindicación 12, en el que el comprimido está formulado para dosificación una vez al día.

14. El comprimido para uso según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el comprimido es de una sola capa.

15. El comprimido para uso según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el comprimido es un comprimido multicapa; por ejemplo, en el que el comprimido es un comprimido bicapa.

5

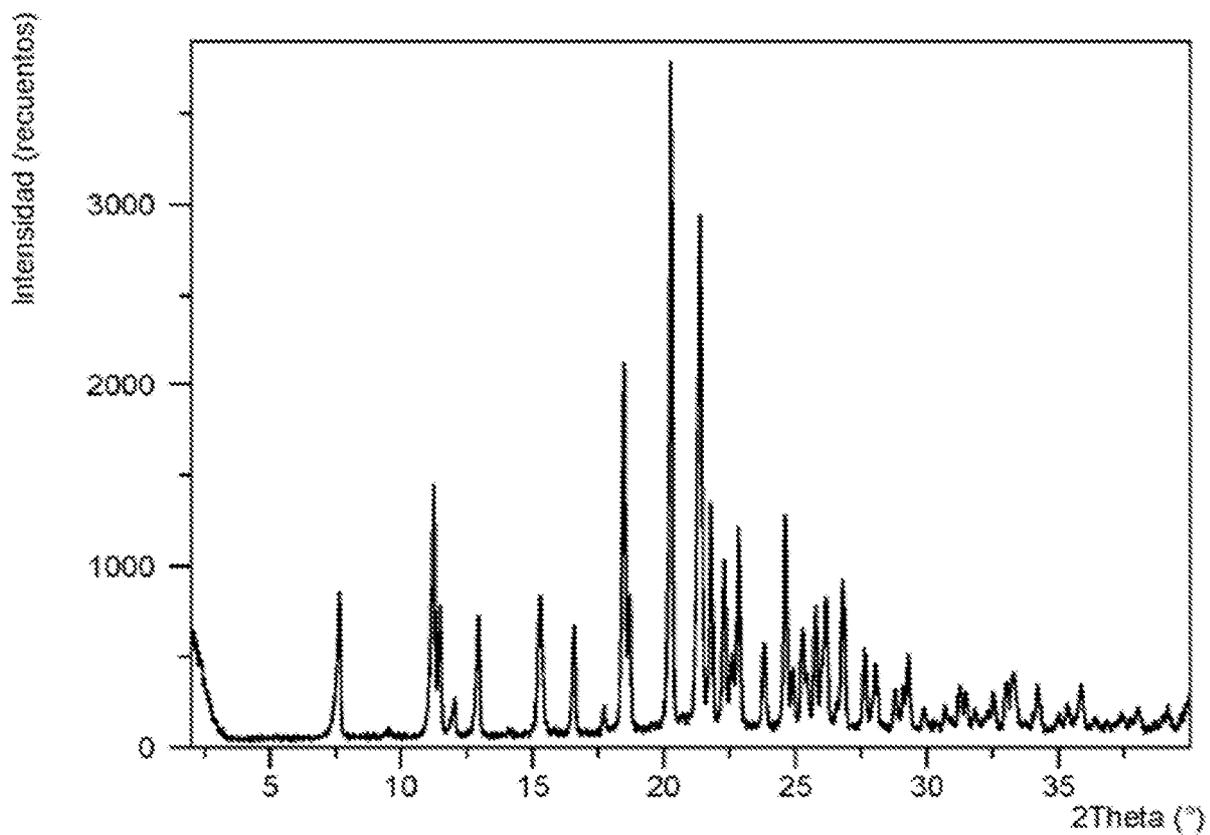


FIG. 1: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I

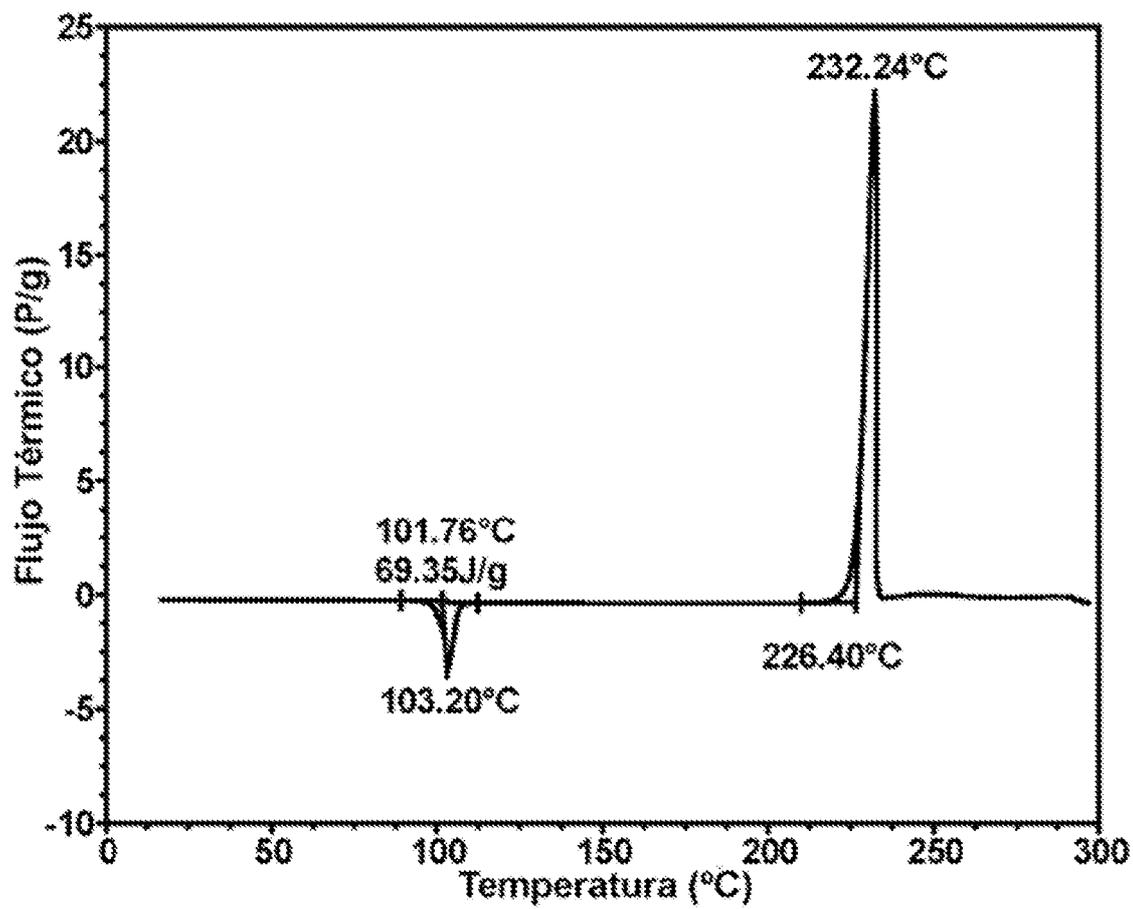


FIG. 2: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I

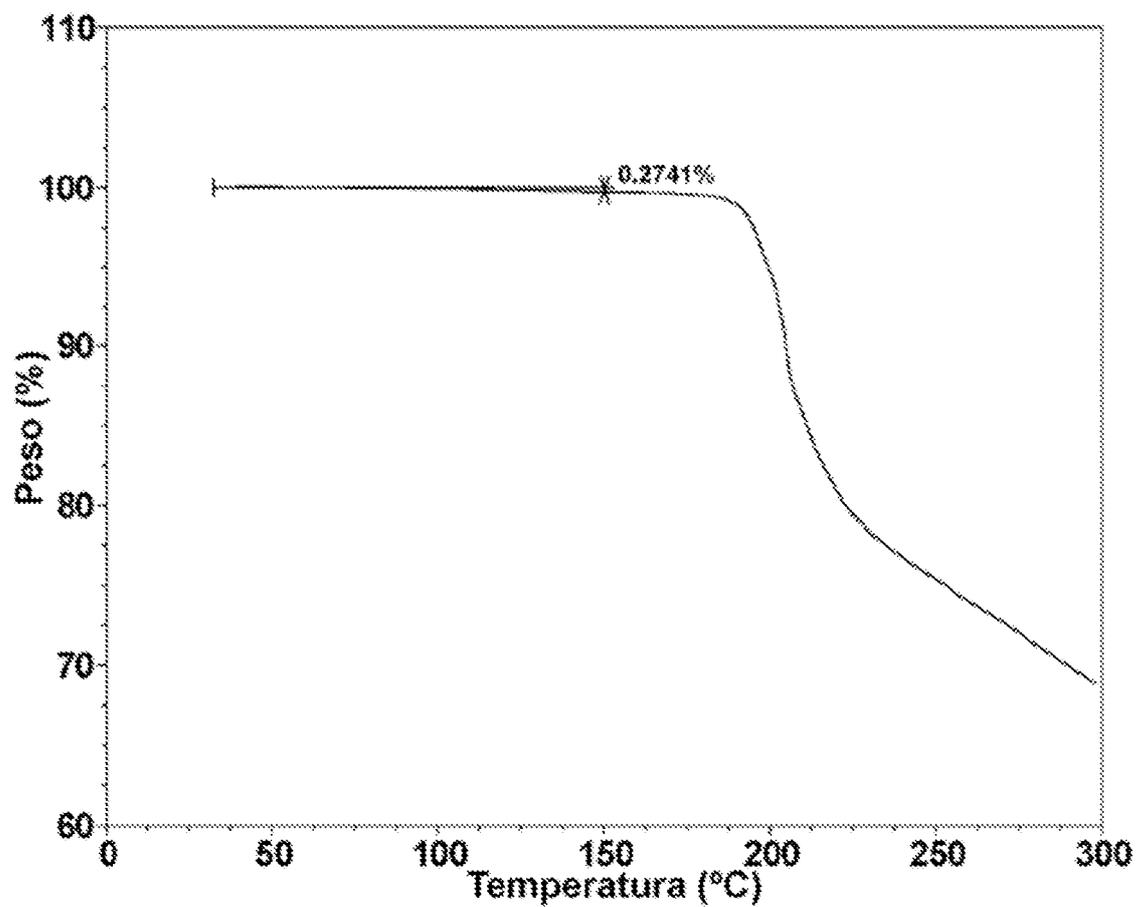


FIG. 3: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I.

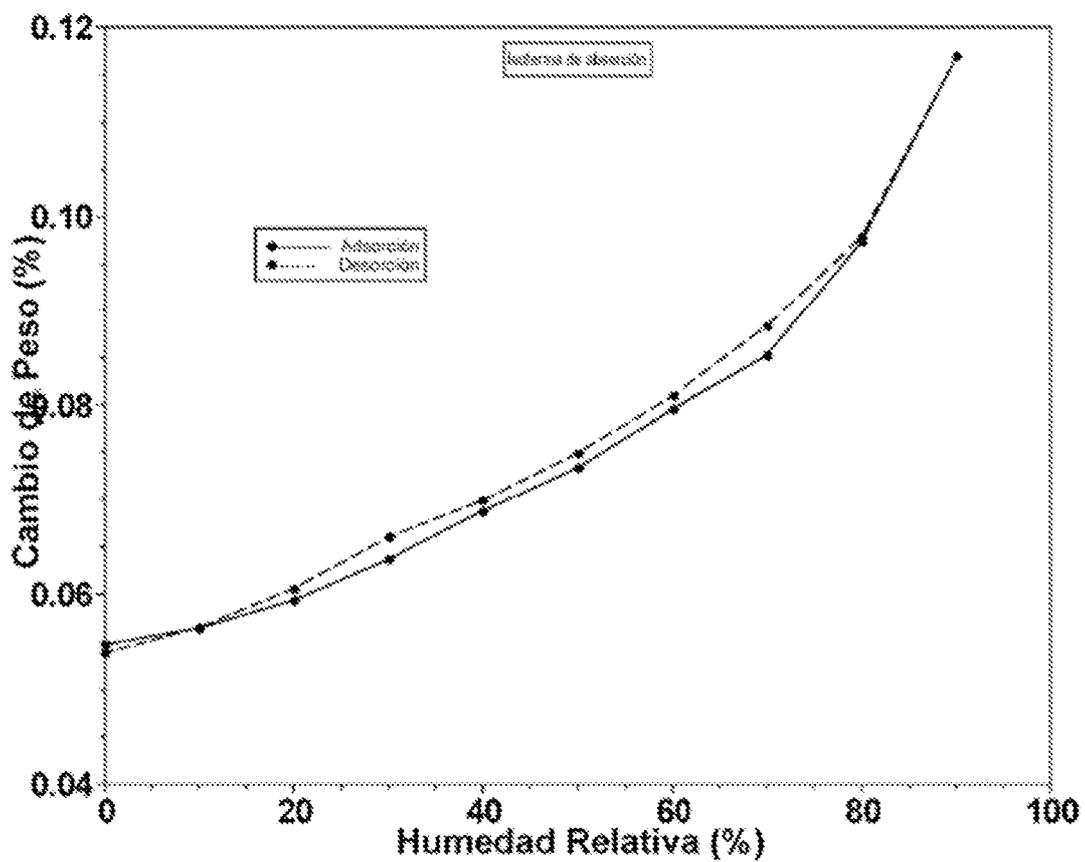


FIG. 4: Isotherma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I.

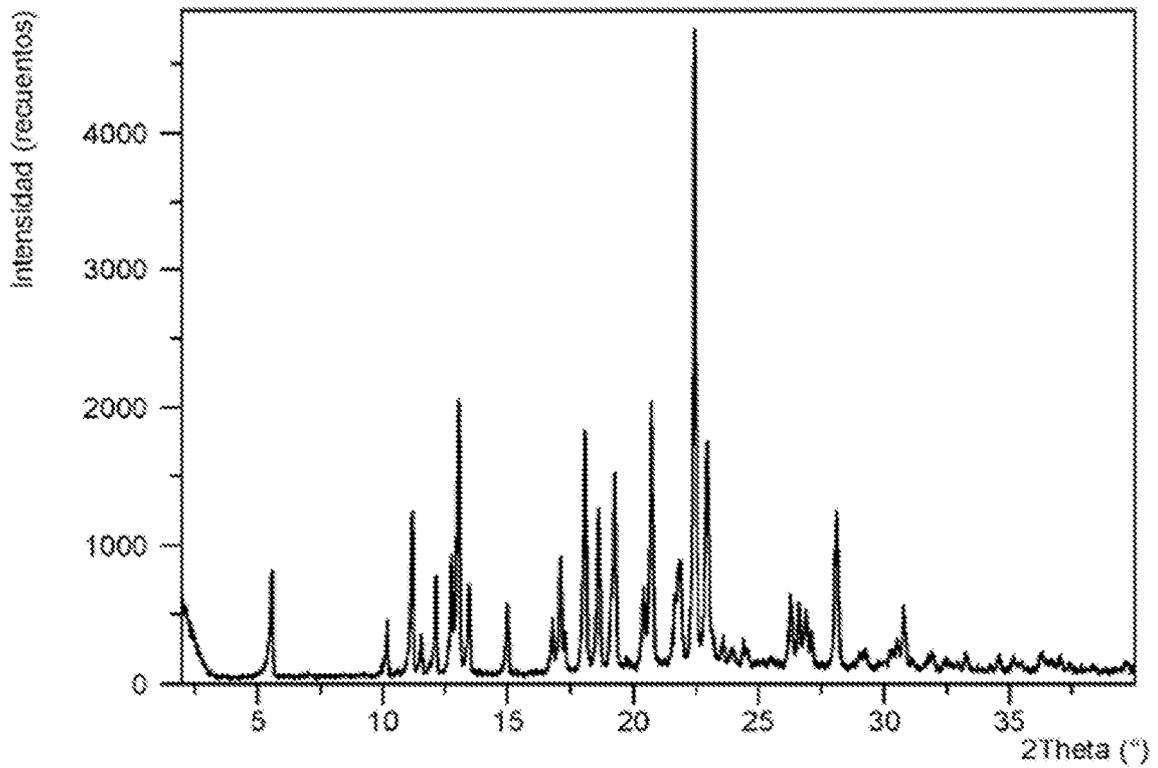


FIG. 5: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma II

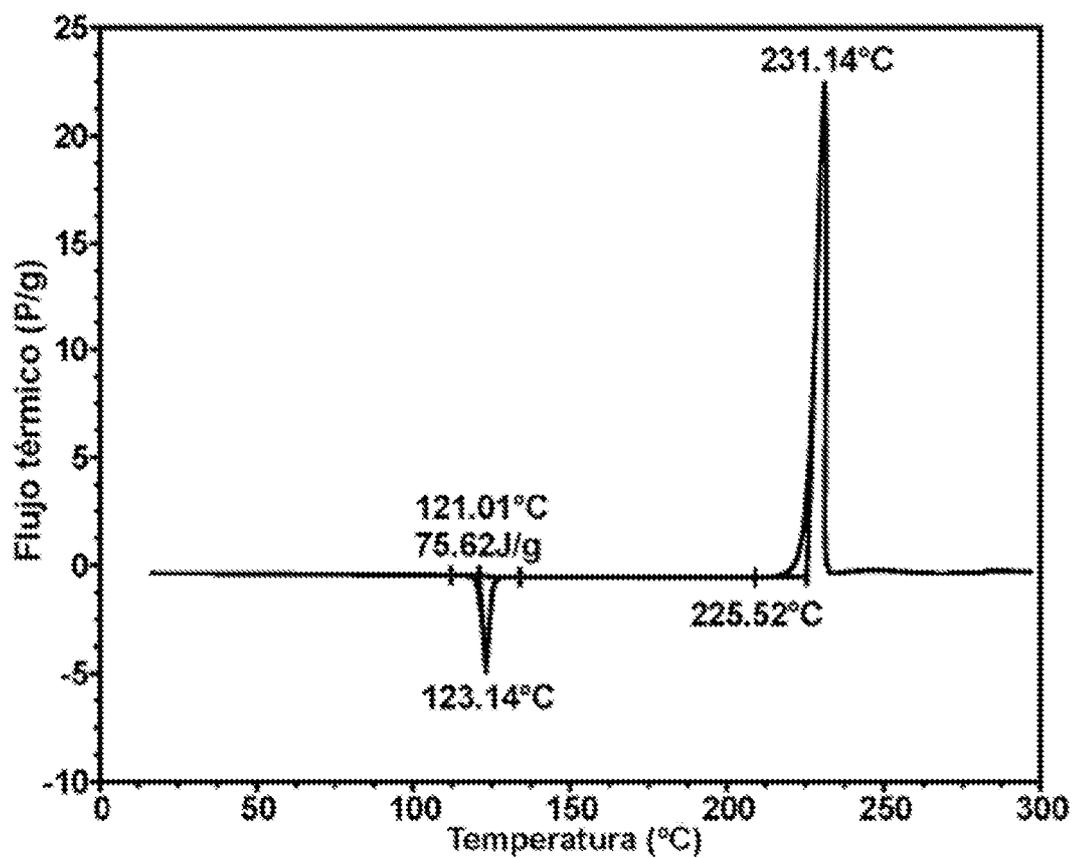


FIG. 6: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II

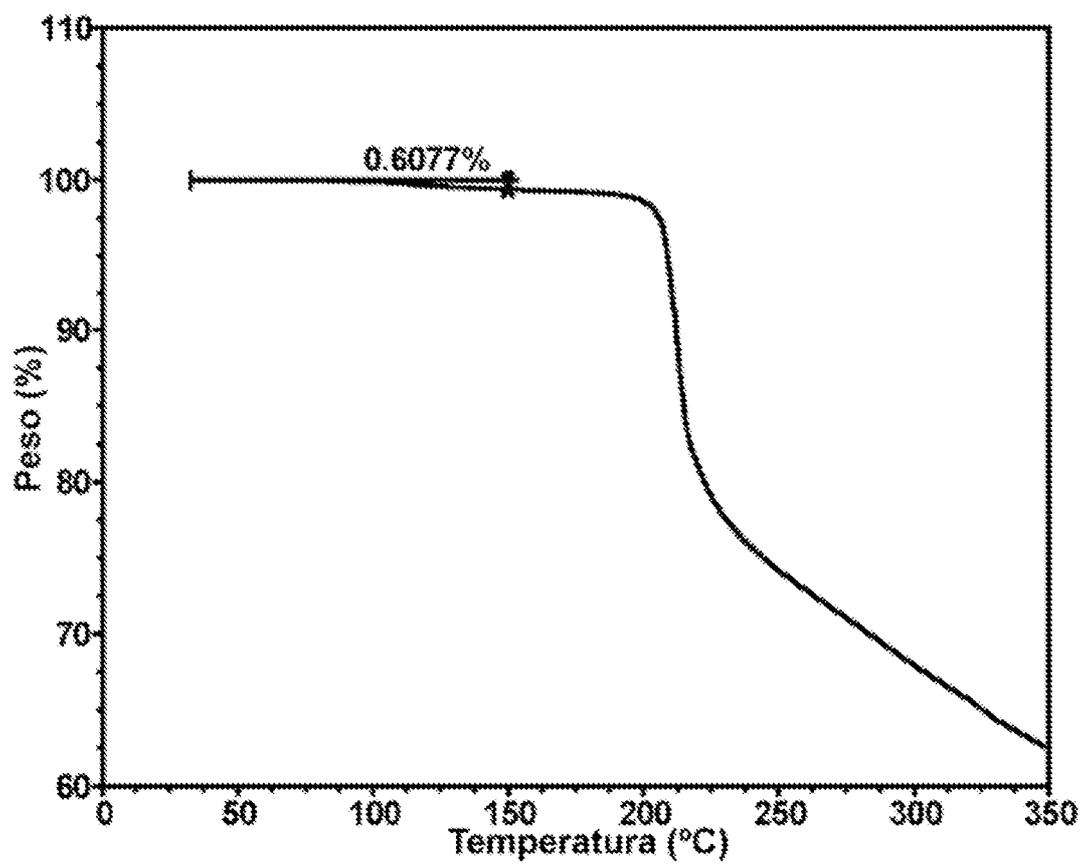


FIG. 7: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II

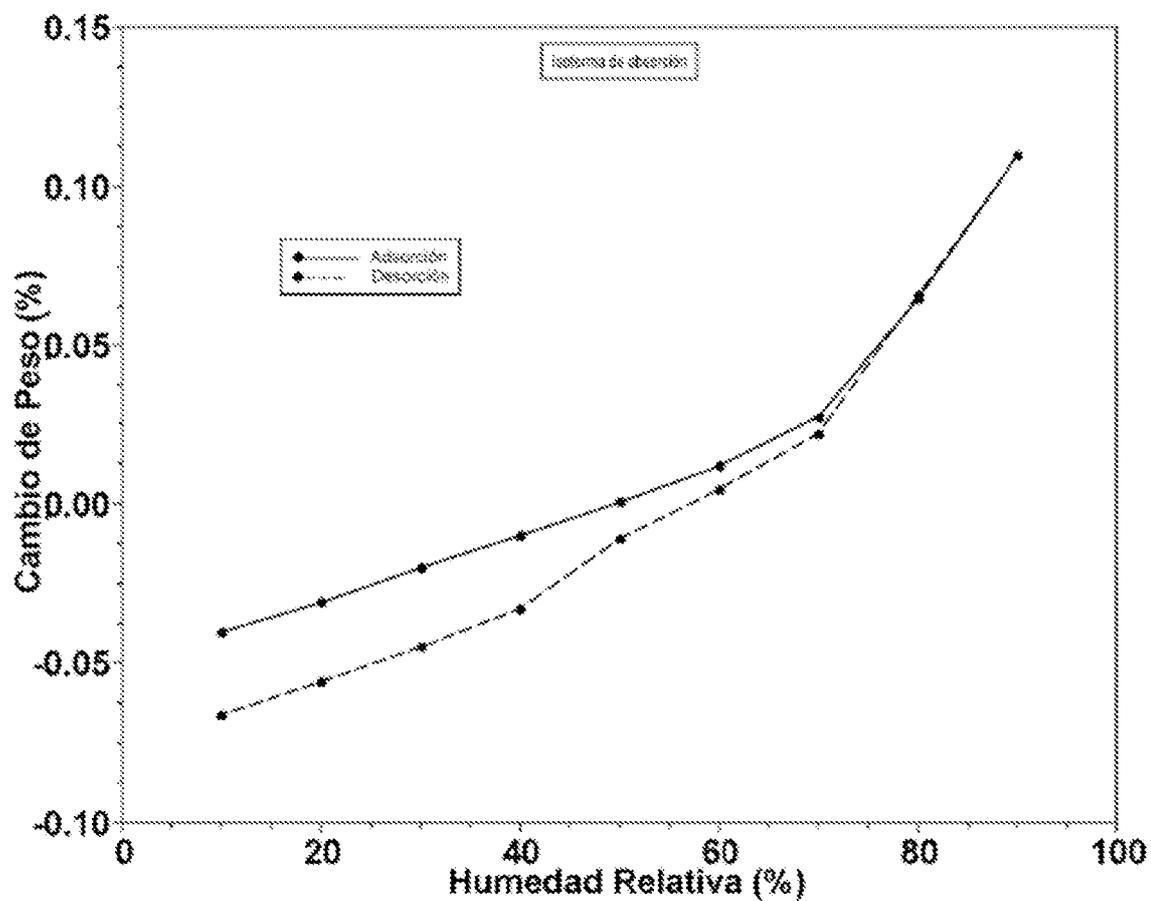


FIG. 8: Espectro DVS del compuesto de Fórmula I Forma II

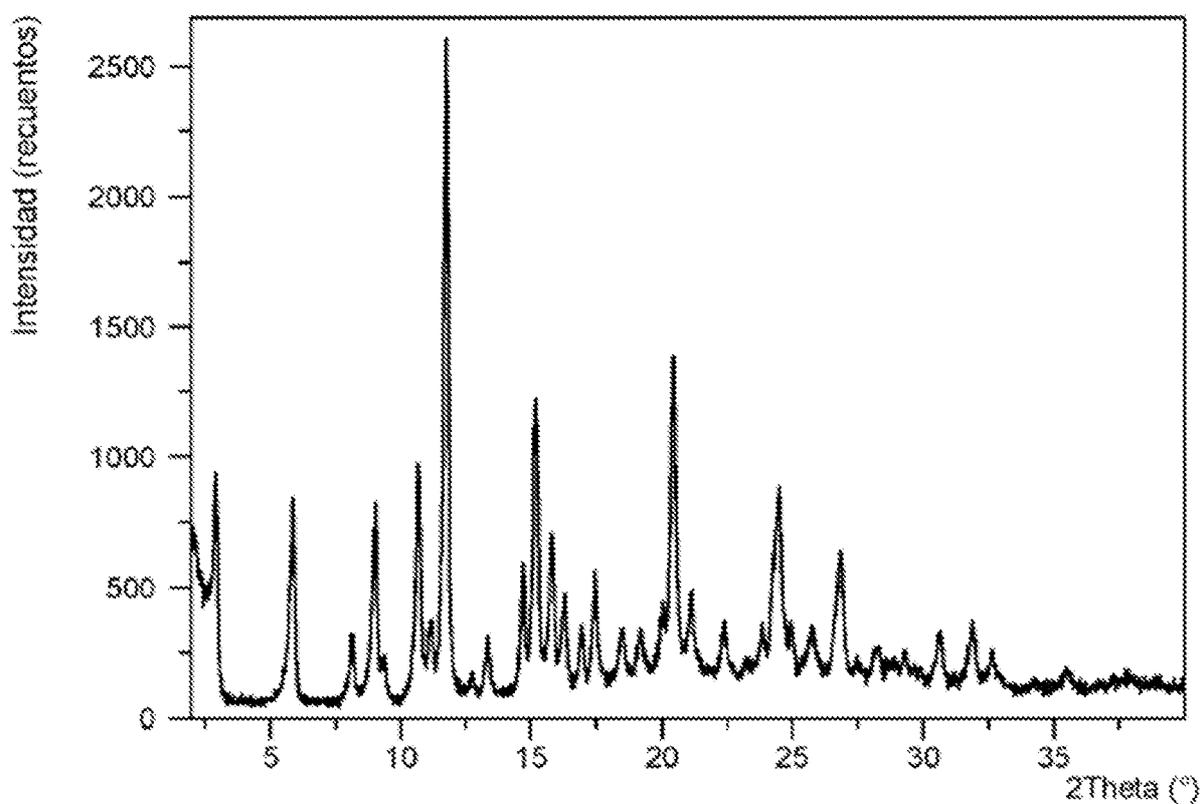


FIG. 9: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

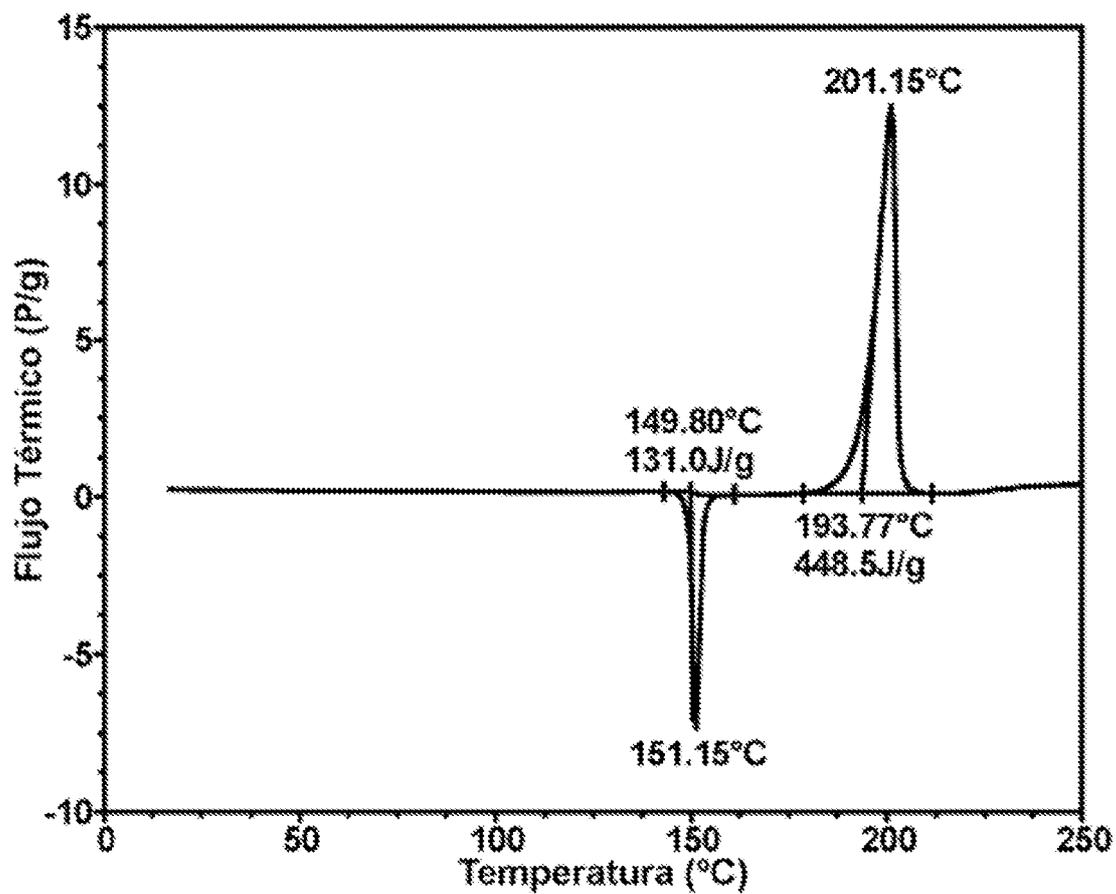


FIG. 10: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

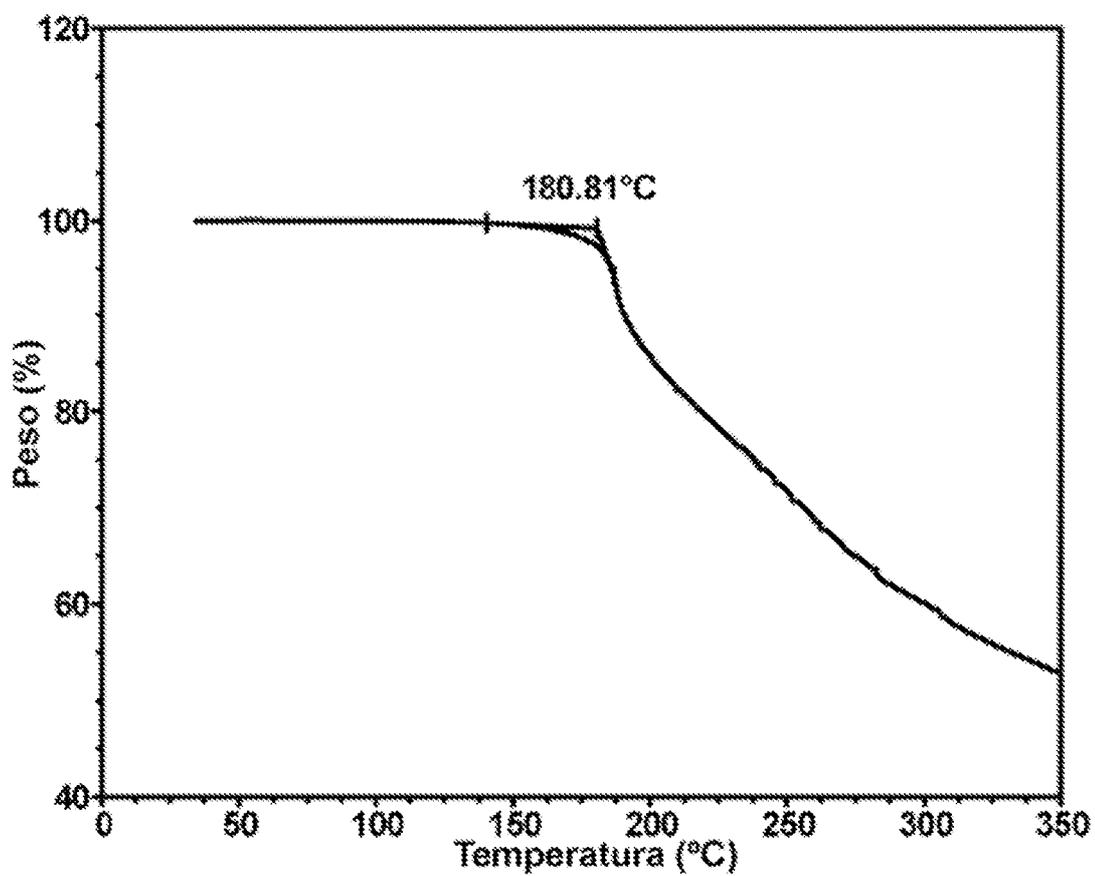


FIG. II: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

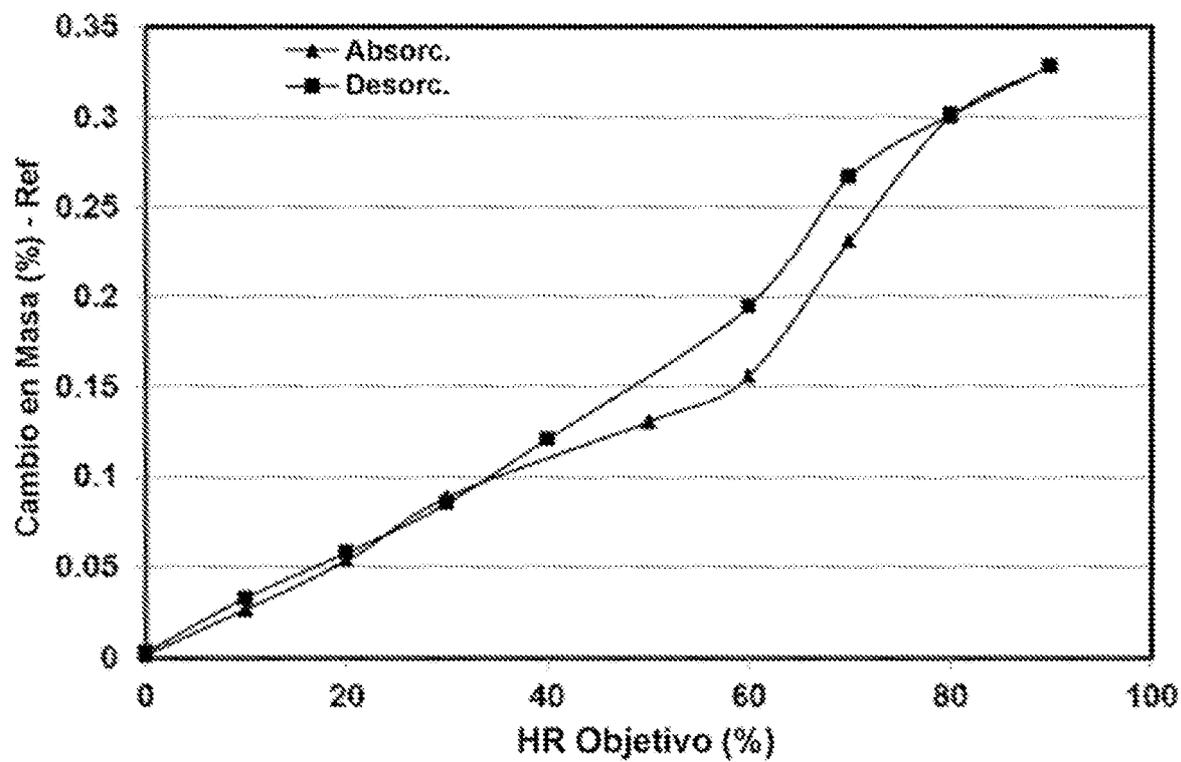


Fig. 12: Isotherma DVS del compuesto de Fórmula I Forma I de Vainillato

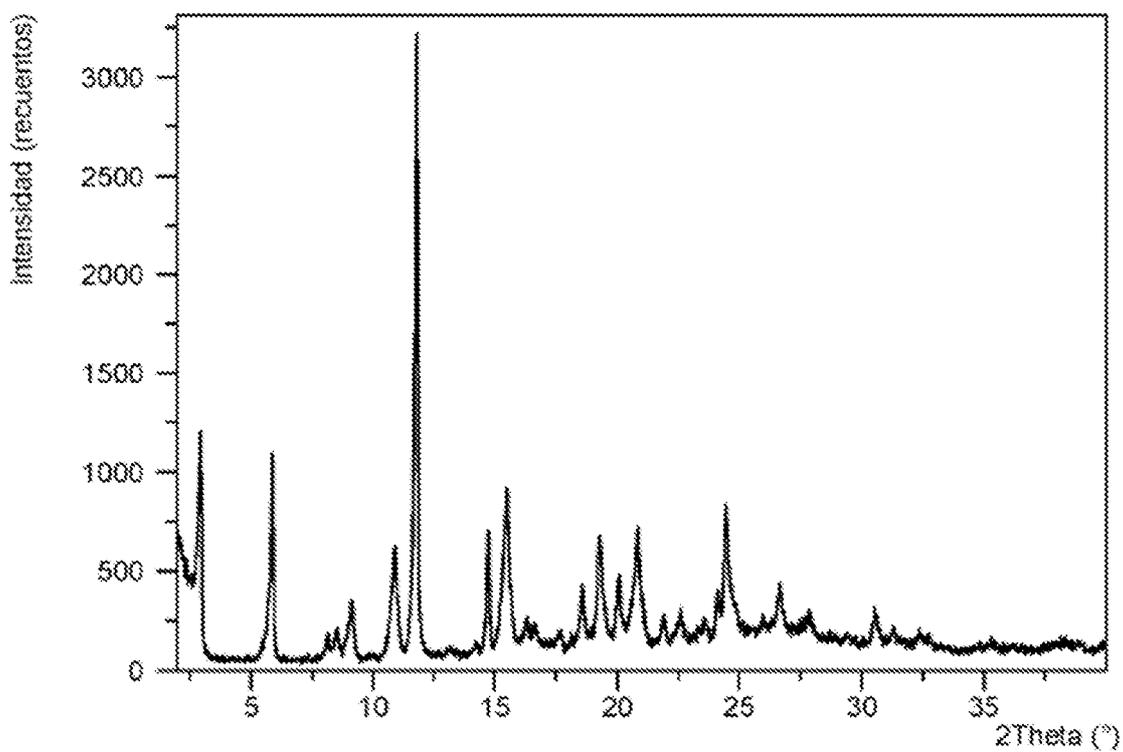


FIG. 13: Patrón de XRPD del compuest de Fórmula I Forma II de Vanillato

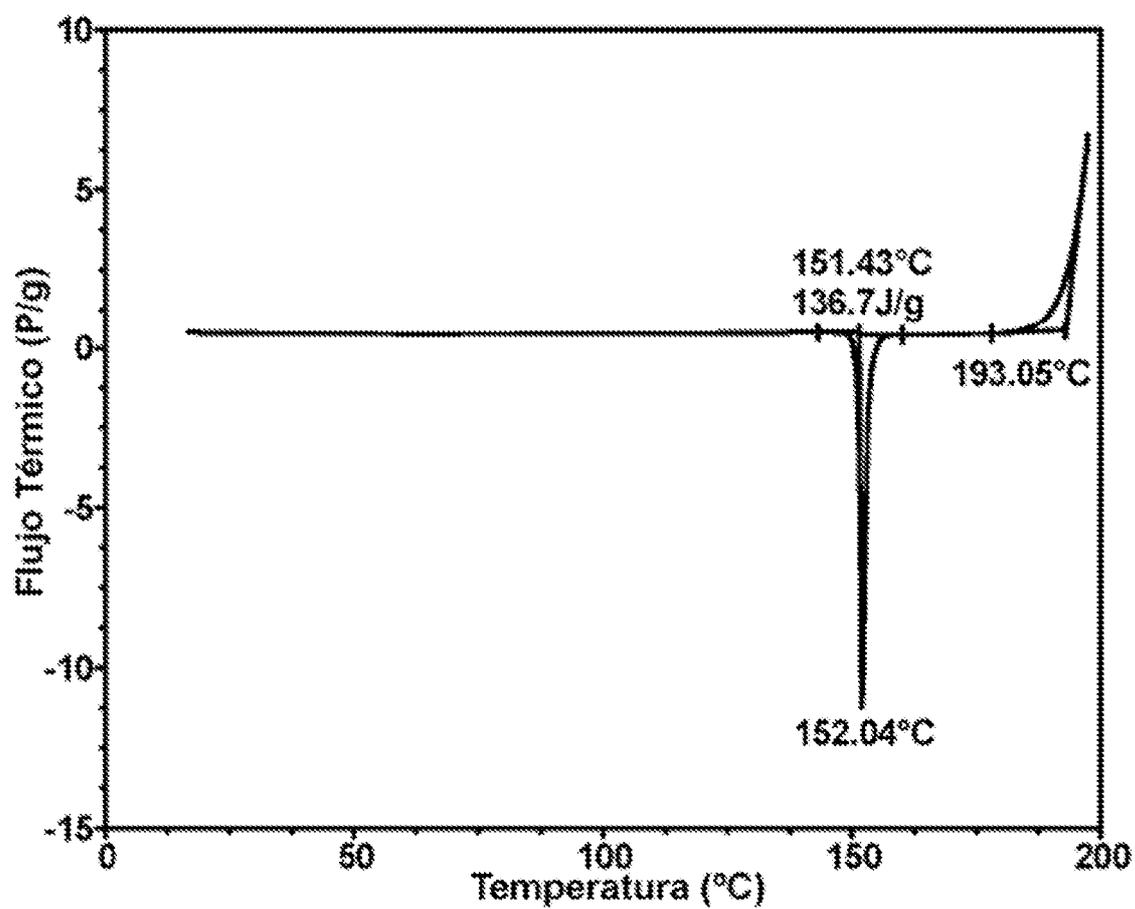


FIG. 14: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

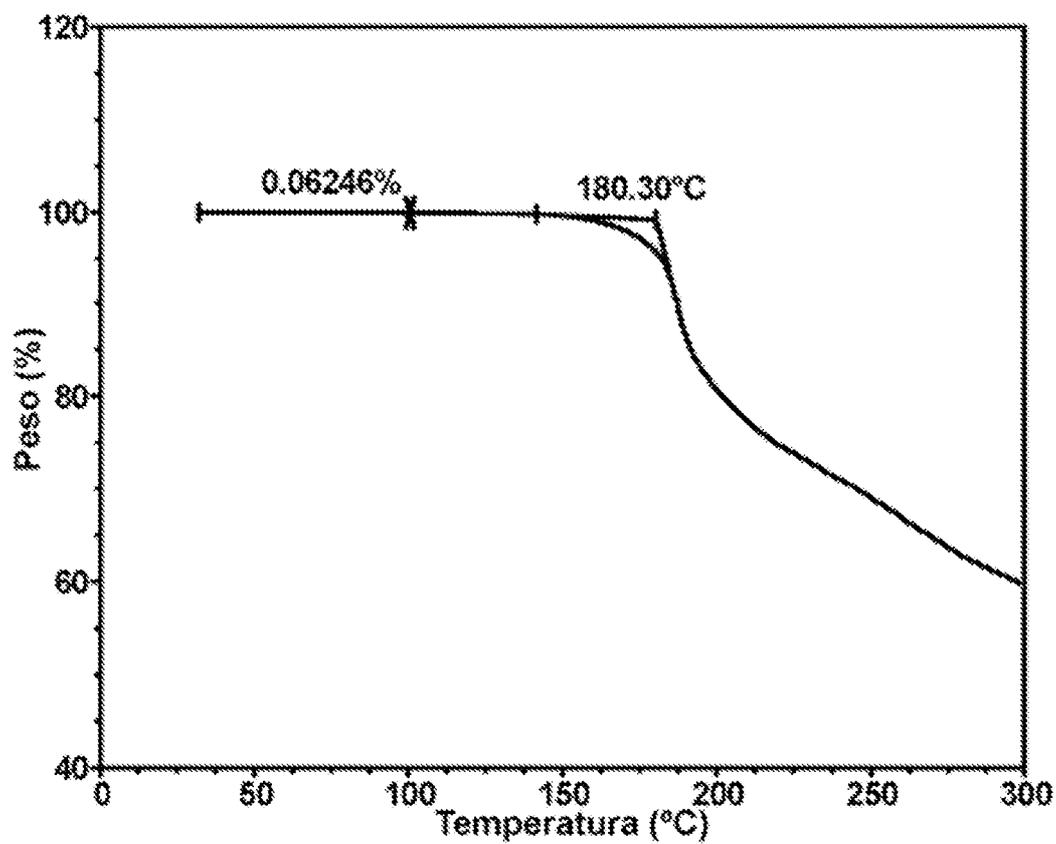


FIG. 15: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

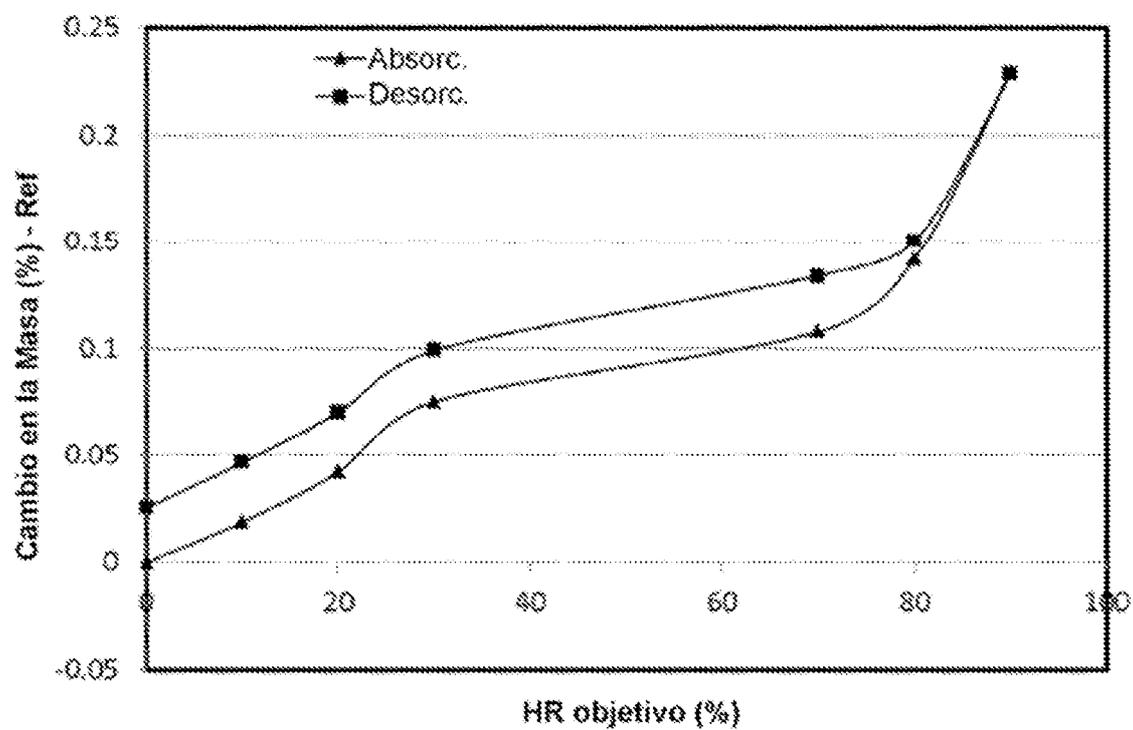


FIG. 16: Isoterma DVS del compuesto de Fórmula I Forma II de Vainillato

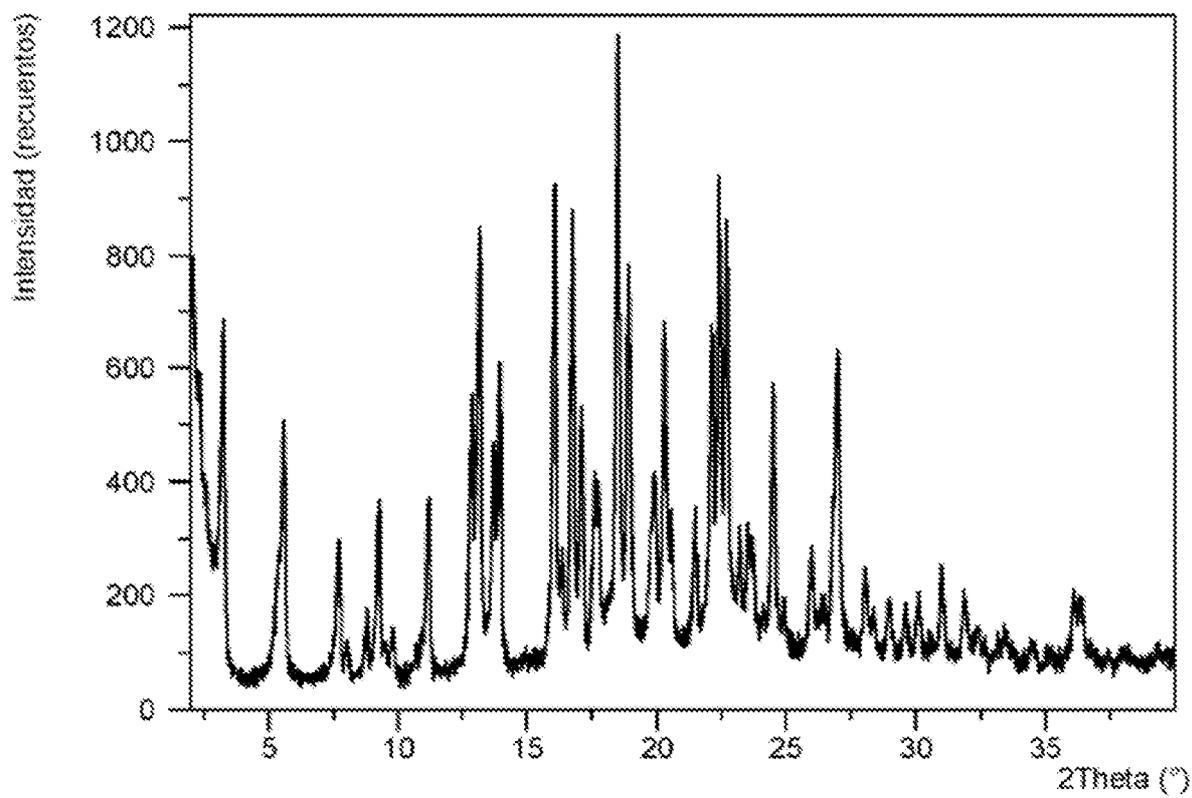


FIG. 17: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

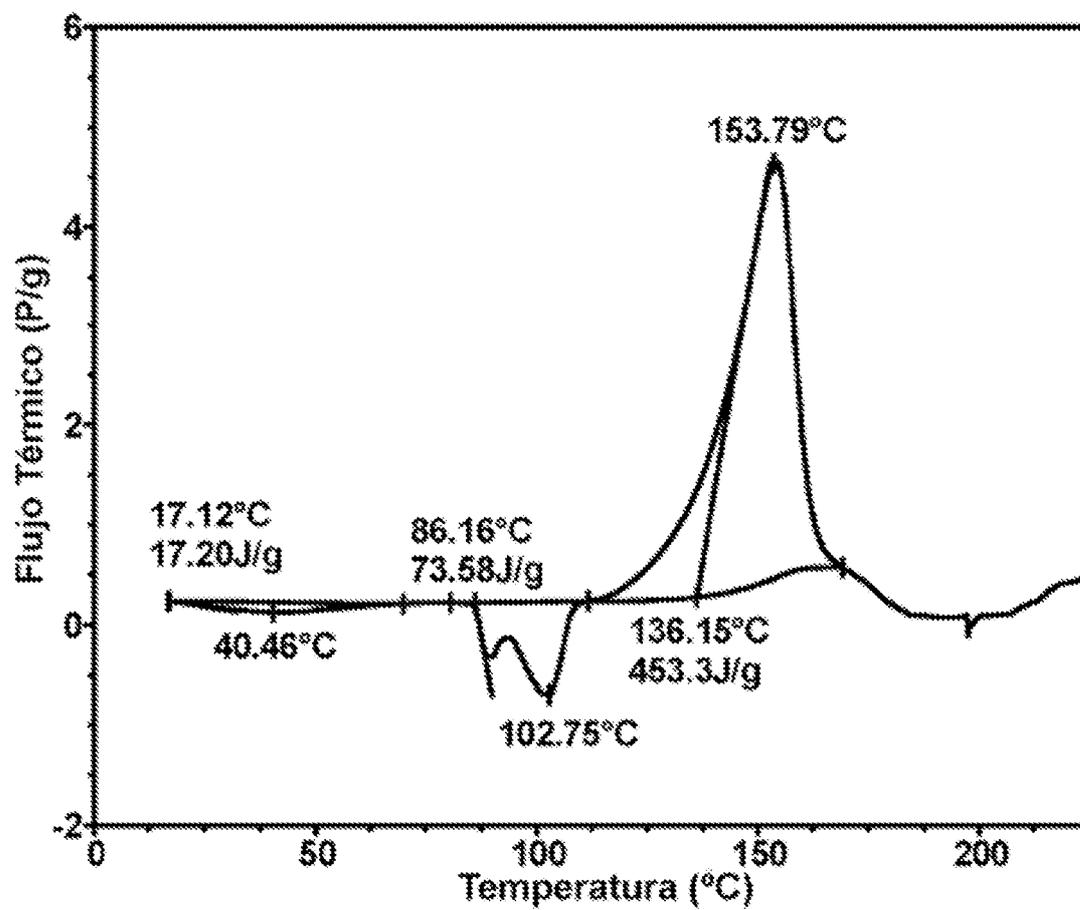


FIG. 18: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

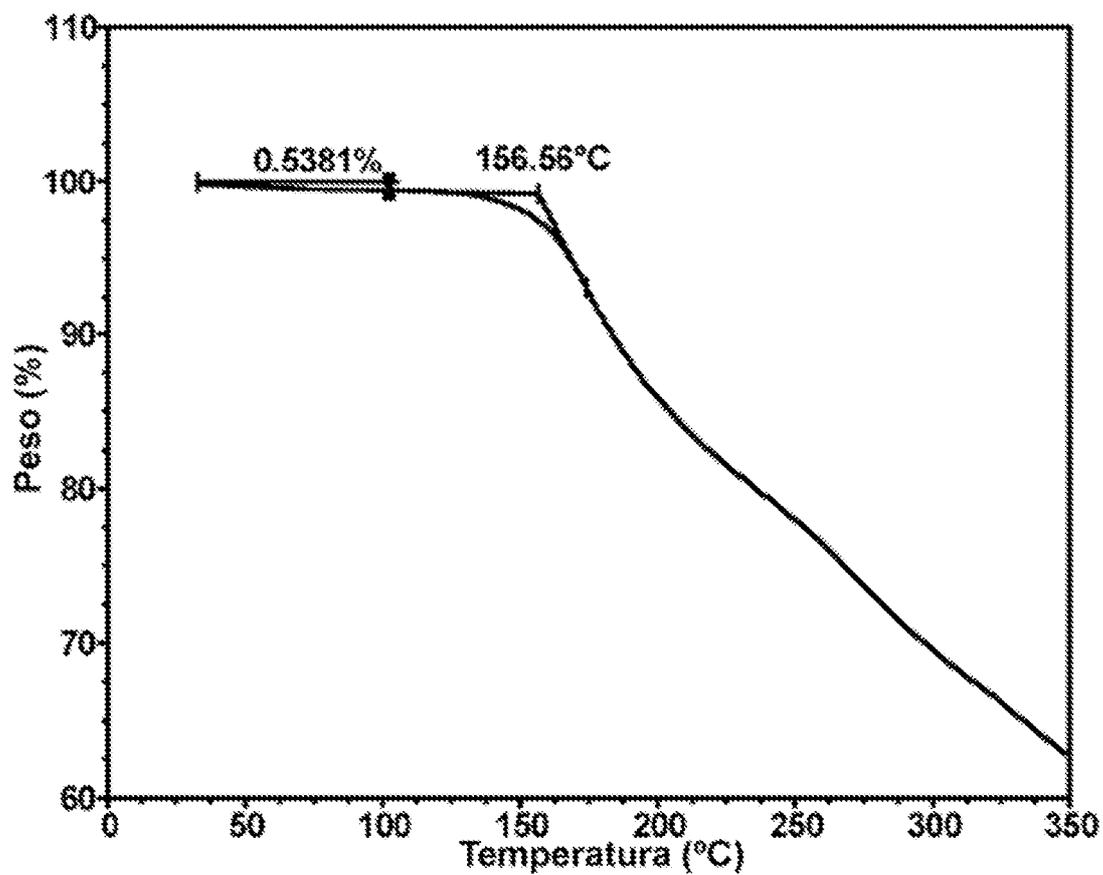


FIG. 19: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato

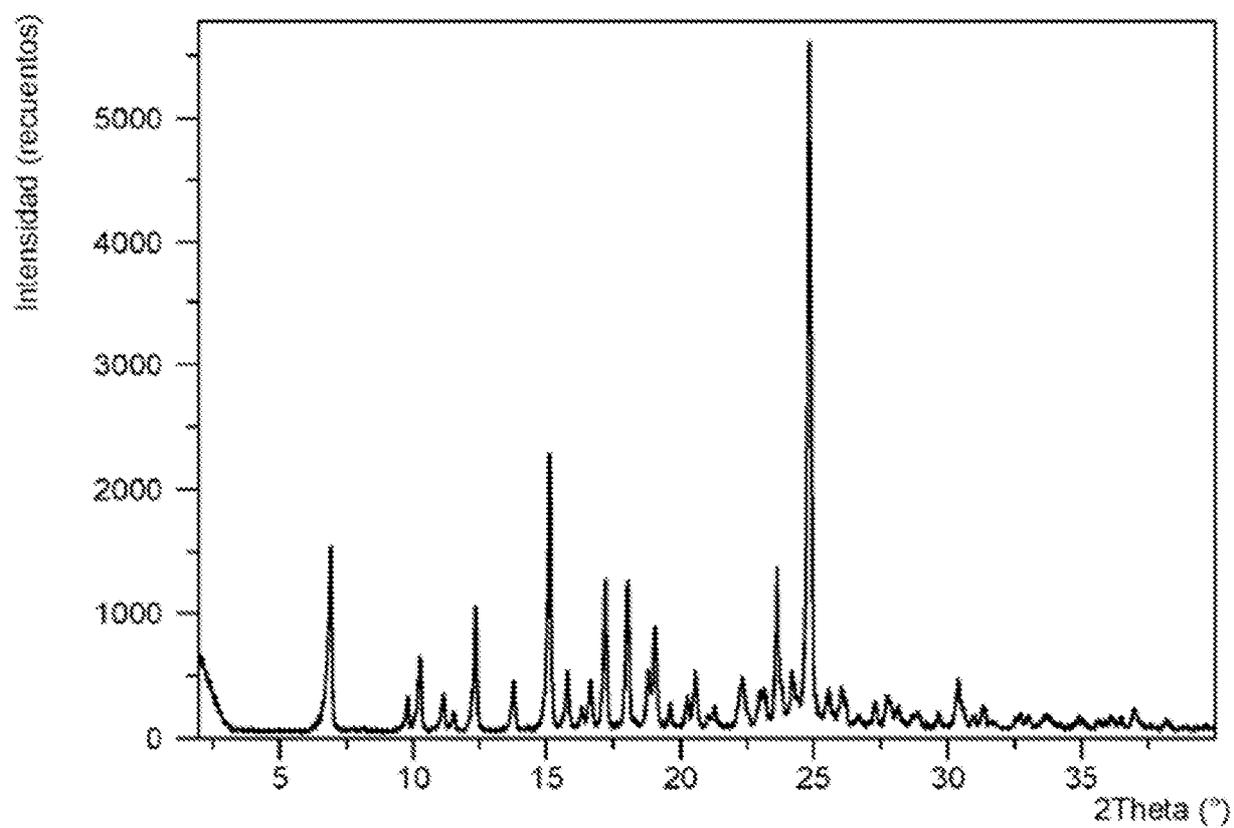


FIG. 20: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula Forma I de xinafoato

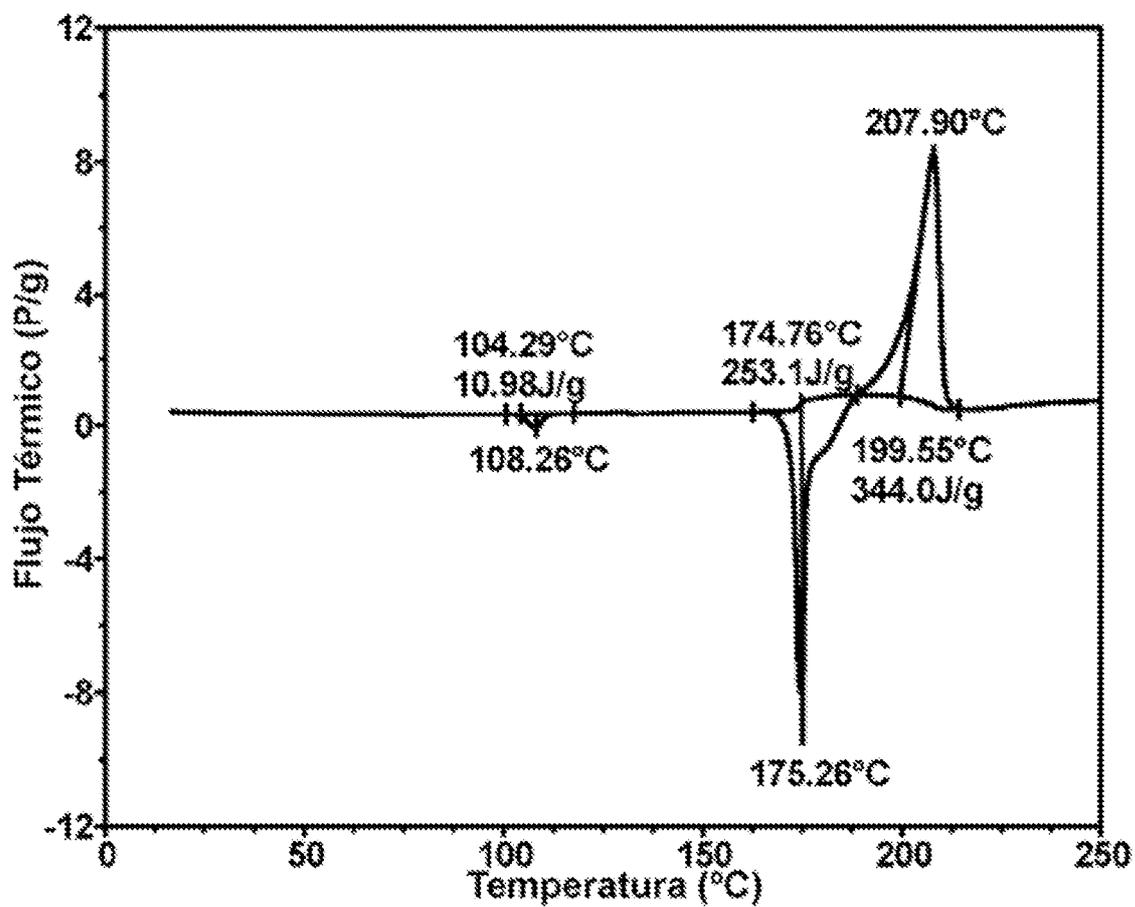


FIG. 21: Termograma DSC del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato

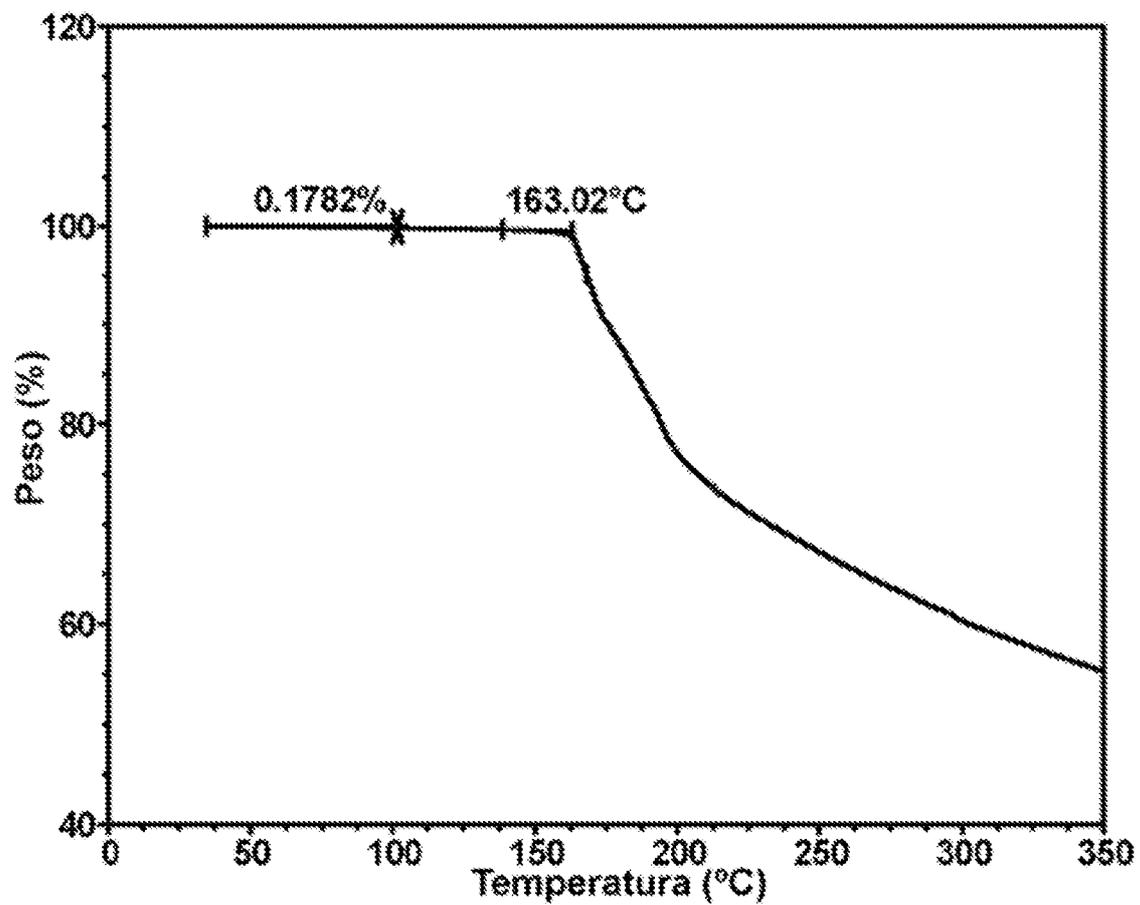


FIG. 22: Termograma TGA del compuesto de Fórmula I Forma I de xinafoato

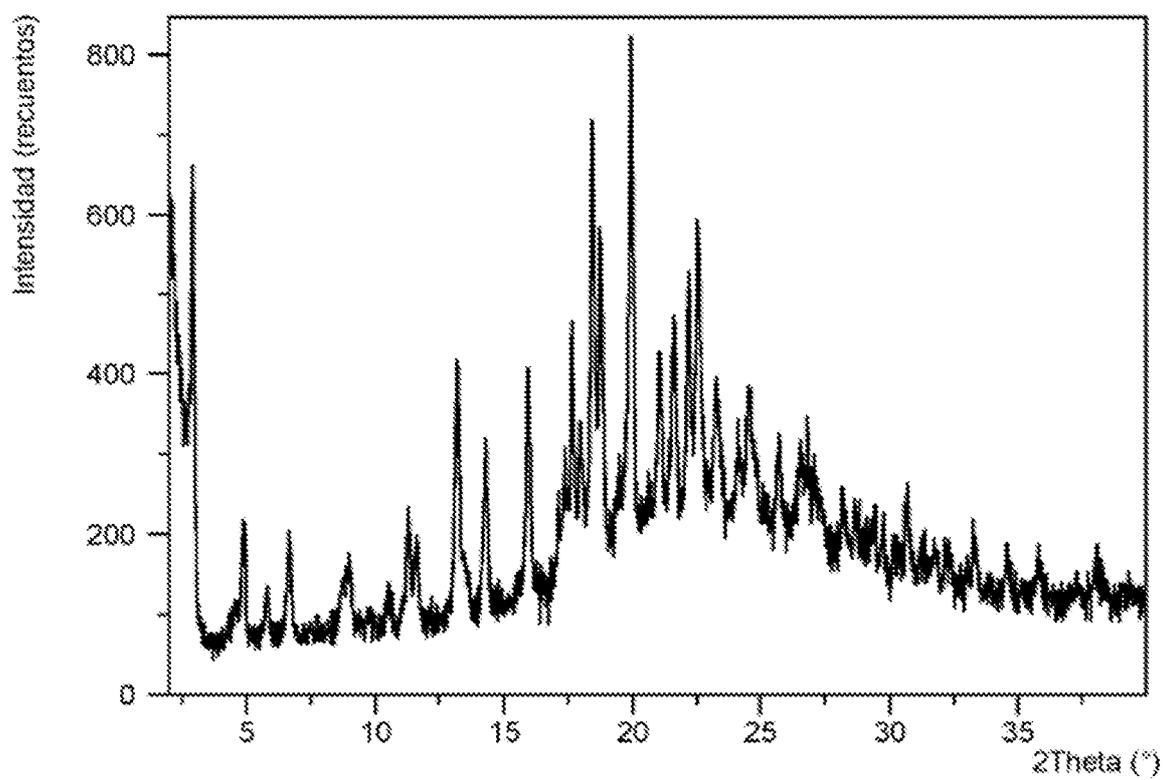


FIG. 23: Patrón de XRPD del compuesto de Fórmula I Forma I de fosfato acetonitrilo solvato

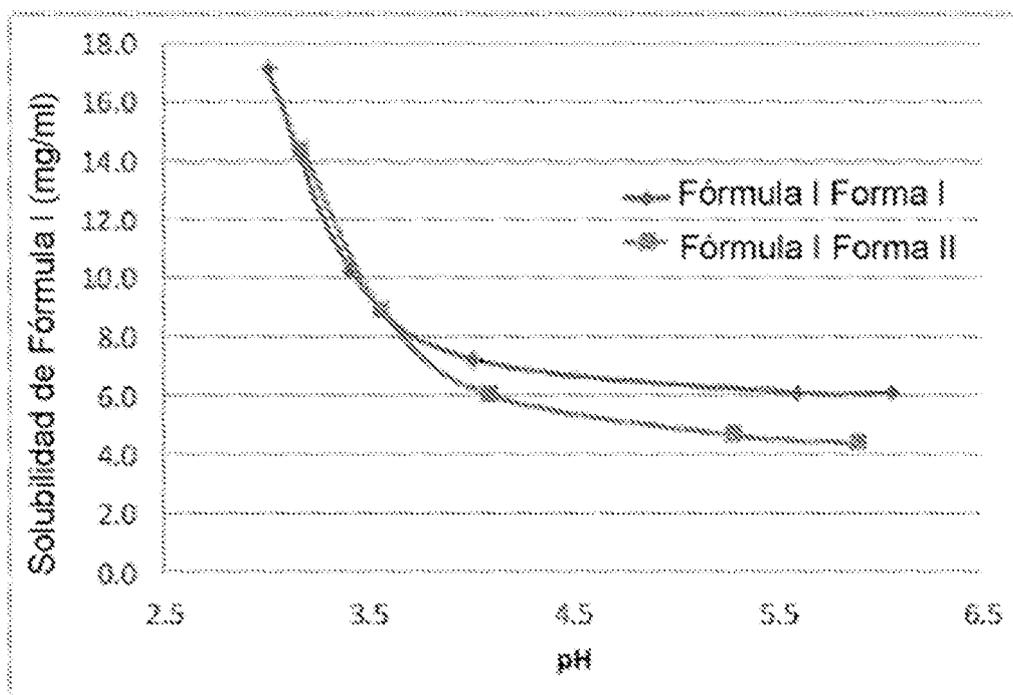
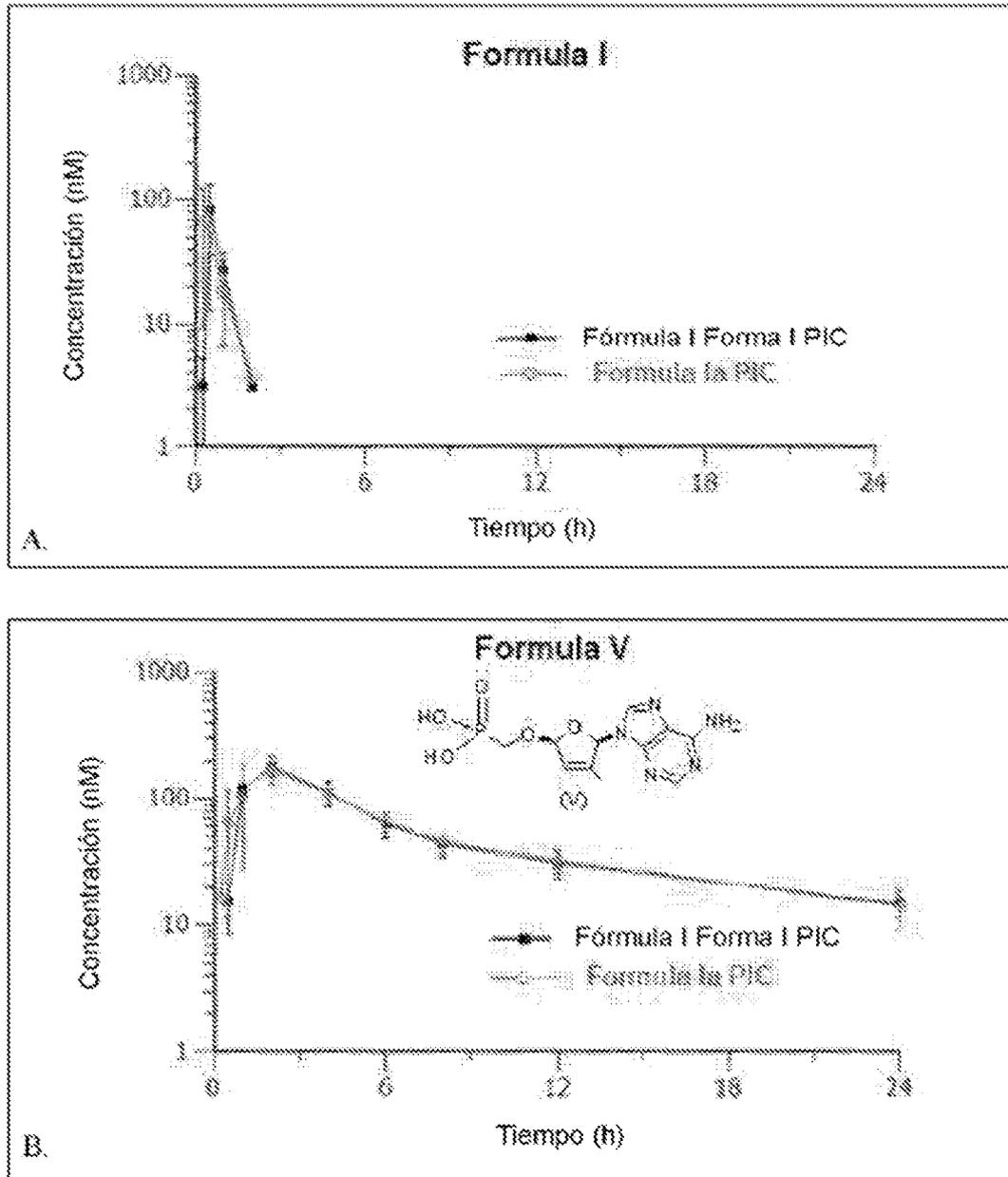


FIG. 24: Perfil de solubilidad de PH de Fórmula I Forma I y Fórmula I Forma II



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