

**(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**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de y beneficio de acuerdo con 35 U.S.C. 119(e) de la Solicitud de Patente Provisional U.S. No. de Serie 62/015,245, presentada el 20 de Junio de 2014, cuya descripción se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO

[0002] La presente invención se relaciona con (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, las formas cristalinas, las formulaciones farmacéuticas, y los usos terapéuticos de las mismas.

ANTECEDENTES

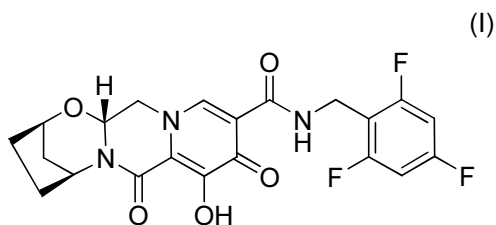
[0003] La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa, e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos contra la transcriptasa inversa y la proteasa están en amplio uso y han demostrado eficacia, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, y cols. *N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001).

[0004] Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por el VIH. Las pautas de tratamiento publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias de combinación, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos. Además, las decisiones relativas al tratamiento de pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras condiciones médicas. Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras condiciones que el paciente pueda experimentar, el potencial de interacción con fármacos es un criterio para la selección de un régimen

de medicación. Como tal, existe la necesidad de que las terapias antirretrovirales tengan un menor potencial de interacciones medicamentosas.

[0005] Como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos con el número de serie 14/133,855, presentada el 19 de diciembre de 2013, titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS DE CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO", (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad anti-viral. Como se discutió en la solicitud en trámite junto con la presente, número de serie PCT US2013/076367, presentada el 19 de Diciembre de 2013 titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS DE CARBAMOILPIRIDONA y SU USO FARMACÉUTICO", (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida demuestra actividad anti-viral.

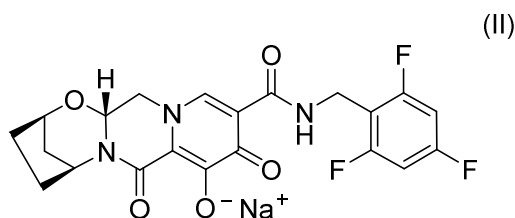
[0006] (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, (Formula I), tiene la siguiente estructura:



[0007] Se desea tener formas físicamente estables del compuesto que sean adecuadas para el uso terapéutico y el proceso de fabricación.

BREVE RESUMEN

[0008] En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato de sodio, que tiene la siguiente estructura (Formula II):



[0009] Incluso en otra realización, la presente invención se dirige a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio cristalino.

[0010] Incluso en otra realización, la presente invención está dirigida a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0011] En una cierta realización, la presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que comprenden (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

[0012] En otra realización, la presente invención se dirige a métodos para tratar o prevenir (de manera profiláctica) una infección por VIH al administrar (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.

[0013] En otra realización, la presente invención está dirigida a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio para su uso métodos para tratar o prevenir de manera profiláctica una infección por VIH.

[0014] En otra realización, la presente invención está dirigida al uso de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir de manera profiláctica una infección por VIH.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0015] **Figura 1:** Patrón XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0016] **Figura 2:** DSC para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0017] **Figura 3:** TGA para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0018] **Figura 4:** DVS para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

[0019] **Figura 5:** Perfiles de disolución de la Fórmula I Forma I, Fórmula I Forma III, y Fórmula II Forma I.

[0020] **Figura 6:** Perfiles de solubilidad de la Fórmula I Forma III y Fórmula II Forma I en Fluido Gástrico de Simulación del Estado en Ayunas (FaSSGF, por las siglas en inglés de *Fasted-State Simulated Gastric Fluid*).

[0021] **Figura 7:** Perfiles de solubilidad de la Fórmula I Forma III y Fórmula II Forma I en Fluido Intestinal de Simulación del Estado en Ayunas (FeSSIF, por las siglas en inglés de *Fasted-State Simulated Intestinal Fluid*).

[0022] **Figura 8:** Patrón de XRPD calculado y experimental para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0023] 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 técnica entenderá que la invención se puede practicar sin estos detalles. La descripción de varias realizaciones que se presenta a continuación, se realiza con el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta descripción se proporcionan únicamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitando las reivindicaciones de manera alguna. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas en cualquier otro encabezado.

Definiciones

[0024] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de las reivindicaciones y la presente memoria descriptiva, la palabra "comprender" y variaciones de las mismas, tal como "comprende" y "que comprende" debe ser interpretada en un sentido abierto e inclusivo que es como "incluyendo, pero sin limitarse a".

[0025] La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que una característica particular, estructura o característica descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Así, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0026] La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I) y (II) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H ,

^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I) y (II), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y / o de tejidos de sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos.

[0027] La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, puede aumentar la vida media *in vivo* o pueden reducirse los requerimientos de dosificación. Por lo tanto, en algunas circunstancias pueden preferirse isótopos más pesados.

[0028] La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmula (I) y (II) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[0029] "Compuesto estable" y "estructura estable" se usan para indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0030] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritas posteriormente pueden o no producirse, y que la descripción incluye instancias en las que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y

radicales arilo que no tienen sustitución.

[0031] El término "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente deslizante, agente endulzante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

[0032] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.

[0033] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados patológicos, condiciones o trastornos para los cuales los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que busca un investigador o un médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad-estado o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos usados en combinación con los compuestos de la invención o coincidentemente con ellos, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica, y esta descripción.

[0034] El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la

presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y / o reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición según la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y / o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y / o impedir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición según la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño en los primeros días de vida. En algunas realizaciones, el término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y / o reducir la carga viral en un paciente. En algunas realizaciones, el término "tratamiento", tal como se utiliza en la presente memoria, significa además o de manera alternativa, la administración de un compuesto o composición según la presente invención para mantener una carga viral reducida en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición de la individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad; y / o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y / o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño en los primeros días de vida. En algunas realizaciones, el término "tratamiento", tal como se usa en la presente memoria, significa, además o de manera alternativa, la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus como terapia subsiguiente o adicional a un fármaco de primera elección, (Por ejemplo, para el mantenimiento de una carga viral baja).

[0035] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o condición que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o condición. El término "prevención" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención, previa exposición del individuo al virus (por ejemplo, profilaxis previa a la exposición), para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y / o prevenir que el virus alcance niveles

detectables en la sangre.

[0036] Los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos aquí 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, caballos, ovejas, cabras y cerdos) y / o animales de laboratorio (por ejemplo ratones, ratas, hámsteres, conejillos de indias, cerdos, conejos, perros, y monos). En una realización, el sujeto (o el paciente) es un humano. "El humano (o paciente) en necesidad de las mismas" se refiere a un humano que puede tener o se sospecha que tiene enfermedades o condiciones que se beneficiarían de cierto tratamiento; por ejemplo, ser tratadas con los compuestos descritos en la presente memoria de acuerdo con la presente solicitud.

[0037] El término "agente antiviral" tal como se utiliza en la presente memoria indica un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y / o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo pero sin limitarse a agentes que interfieren Con mecanismos huésped o virales necesarios para la formación y / o replicación de un virus en un ser humano.

[0038] El término "inhibidor de la replicación del VIH" tal como se utiliza en la presente memoria pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH de replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

[0039] Un tautómero se refiere a un cambio de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

[0040] La referencia a "alrededor de" un valor o parámetro e la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "alrededor de X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un(una)" y "el(la)" incluyen

referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En consecuencia, por ejemplo, referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia al "ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0041] "Farmacéuticamente aceptables" o "fisiológicamente aceptables" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0042] Las "formas de dosificación unitarias" son unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos (por ejemplo, humanos y otros mamíferos), conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Forma cristalina

Fórmula II

[0043] Es deseable desarrollar una forma cristalina de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio que puede ser útil en la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede ser un intermediario para la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede ser el producto final en la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. Una forma polimórfica o polimorfo o co-cristal puede tener propiedades tales como

biodisponibilidad y estabilidad a ciertas condiciones que pueden ser adecuadas para usos médicos o farmacéuticos.

[0044] Una forma cristalina de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio puede proporcionar la ventaja de biodisponibilidad y estabilidad, adecuada para uso como un ingrediente activo en una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, una forma cristalina (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 provee una ventaja de biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y/o estabilidad (Tabla 4). Las variaciones en la estructura del cristal de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo puede afectar la velocidad de disolución (lo que puede afectar la biodisponibilidad, etc.), manufacturabilidad (e.g., facilidad de manipulación, habilidad para preparar de manera consistente dosis de contenido conocido) y estabilidad (e.g., estabilidad térmica, vida en anaquel, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Dichas variaciones pueden afectar la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes dosis o formas de liberación, tal como una dosis oral sólida que incluye tabletas y cápsulas. En comparación con otras formas tales como formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proveer higroscopicidad, controles de tamaño de partícula, tasa de disolución, solubilidad, pureza, estabilidad física y química, facilidad de fabricación, rendimiento, y/o control de proceso en valores deseados o adecuados. Por lo tanto, las formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio pueden proporcionar ventajas tales como: mejorar el proceso de fabricación de un agente activo o la estabilidad o facilidad de almacenamiento de una forma de producto farmacéutico del compuesto o un ingrediente activo, y / o tener biodisponibilidad y / o estabilidad adecuadas como agente activo.

[0045] Se ha encontrado que el uso de ciertos solventes produce diferentes formas polimórficas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, incluyendo la Forma polimórfica I, que puede presentar una o más características favorables descritas anteriormente. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio

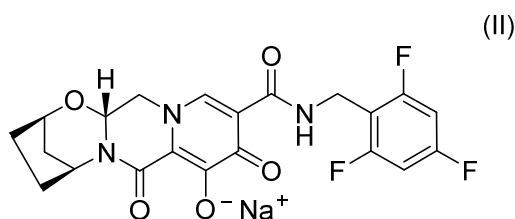
proporciona una ventaja de biodisponibilidad mejorada (Tabla 3) y / o estabilidad (Tabla 4). Los procedimientos para la preparación de los polimorfos descritos aquí y la caracterización de estos polimorfos se describen con mayor detalle a continuación.

[0046] El nombre del compuesto que se provee aquí se ha obtenido utilizando ChemBioDraw Ultra y una persona versada en la materia entiende que la estructura del compuesto puede ser nombrada o identificada utilizando otros sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede ser nombrado o identificado con nombres comunes, nombres sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en química incluyen, pero no se limitan a, el *Chemical Abstract Service* (CAS) y la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por las siglas en inglés de *International Union of Pure and Applied Chemistry*). Por consiguiente, la estructura del compuesto proporcionada anteriormente puede ser nombrada o identificada como (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio bajo la IUPAC.

[0047] En realizaciones particulares, se revelan formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

Fórmula II, Forma I

[0048] En una realización, se revelan las formas novedosas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, que tiene la siguiente estructura (Formula II):



[0049] En una realización adicional, se revelan formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

[0050] En cierta realización, se revela la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio.

[0051] En una realización, se provee la Forma polimórfica I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y/o en la FIG. 8. La Forma polimórfica I de la sal de sodio puede exhibir un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. La Forma polimórfica I de la sal de sodio puede exhibir una gráfica de análisis termográfico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. La Forma polimórfica I de la sal de sodio puede exhibir gráficas de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIG. 4.

[0052] El término "sustancialmente como se muestra en" cuando se hace referencia, por ejemplo, a un patrón XRPD, a un termograma DSC o a una gráfica de TGA incluye un patrón, termograma o gráfica que no es necesariamente idéntico a los descritos aquí, pero que cae dentro de los límites de error experimental o desviaciones cuando son considerados por un experto en la técnica.

[0053] La Forma polimórfica I de la sal de sodio puede tener una celda unitaria según se determina mediante cristalografía de rayos X de cristal de las siguientes dimensiones: $a = 8.9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13.9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31.115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; y $\gamma = 90^\circ$.

[0054] En algunas realizaciones de la Forma polimórfica I de la sal de sodio, al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o todos de las siguientes (a) - (j): aplican (a) la forma polimórfica I tiene un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y / o la FIG. 8; (b) la forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2; (c) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene una gráfica de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3; (d) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene gráficos de

DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4; (e) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene una celda unitaria, determinada por cristalografía de rayos X de cristal, de las siguientes dimensiones: $a = 8.9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13.9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31.115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; y $\gamma = 90^\circ$; (f) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un sistema de cristal ortorómbico; (g) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un grupo espacial P212121; (h) La Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un volumen de $3879.2(7) \text{ \AA}^3$; (i) La Forma polimórfica I tiene un valor Z de 4; y (j) la Forma polimórfica I tiene una densidad de 1.614 Mg/m^3 .

[0055] En algunas realizaciones, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o todas las siguientes propiedades:

- a) Un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y / o la FIG. 8;
- b) Un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2;
- c) Gráfica de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 3;
- d) Gráficas de DVS sustancialmente como se muestra en la FIG. 4; y
- e) Una celda unitaria, según se determina por cristalografía de rayos X de cristal, de las siguientes dimensiones $a = 8.9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13.9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31.115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; y $\gamma = 90^\circ$;

[0056] En algunas realizaciones, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad del XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1 y / o la FIG. 8.

[0057] En algunas realizaciones, La forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, y 23,3. En una realización, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, y 23,3 y una o más de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, la forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, y 23,3 y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de

XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, y 23,3 y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, la forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, y 23,3 y tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) A 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, y 22,5. En una realización, la Forma polimórfica I de la sal de sodio tiene un patrón de XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, y 26,6. En una realización, la Forma polimórfica I de la sal del sodio tiene un patrón de XRPD que comprende tres reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionadas del grupo que consiste de 5.5, 16.1, 23.3, 22.1, 28.5, 22.5, 19.5, 26.6, y 17.9.

Composiciones Farmacéuticas

[0058] Para los fines de administración, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se administran como un producto químico en bruto o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (II), incluyendo formas y co-cristales de las mismas, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o condición particular de interés. La actividad de los compuestos de Fórmula (II) puede ser determinada por un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en la solicitud en trámite junto con la presente número 14 / 133.855, presentada el 19 de diciembre de 2013 titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS DE CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO". La actividad de los compuestos de Fórmula (II) también puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en la solicitud de Patente PCT en trámite junto con la presente N° US2013/076367, presentada el 19 de diciembre de 2013 titulada "COMPUESTOS POLICÍCLICOS DE CARBAMOILPIRIDONA Y SU USO FARMACÉUTICO". Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de Fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300

mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de Fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de Fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de Fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, se presenta un compuesto de fórmula (II) en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o aproximadamente 500 mg.

Fórmula II

[0059] También se proporcionan composiciones que comprenden al menos un polimorfo (por ejemplo, una o más de las Formas Polimórficas I de la Fórmula II) como se describe en la presente memoria. En una realización particular, se proporciona una composición que comprende la Forma polimórfica I de la Fórmula II aquí descrita. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender formas polimórficas sustancialmente puras, o pueden estar sustancialmente libres de otros polimorfos y / o impurezas.

[0060] En algunas realizaciones, la composición comprende una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En algunas realizaciones se proveen composiciones que comprenden a forma polimórfica como se describe aquí, en donde el (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio en la composición está sustancialmente pura (*i.e.*, Forma I sustancialmente pura). En realizaciones particulares de composiciones que comprenden una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos

aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99% de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio presente en la composición es Fórmula II, Forma I, aquí revelada. En algunas realizaciones, la composición incluye al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99% de la Forma I de (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.

[0061] En otras realizaciones de composiciones que comprenden una forma polimórfica aquí revelada, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio presente en la composición es de otros polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio y/o impurezas.

[0062] En incluso otras realizaciones de composiciones que comprenden las formas polimórficas que se revelan aquí, 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 con respecto a la masa de las formas polimórficas presentes. Las impurezas pueden, por ejemplo, incluir sub-productos de la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, contaminantes, productos de degradación, otras forma polimórficas, forma amorfa, agua, y solventes. En algunas realizaciones, las impurezas incluyen subproductos del proceso de sintetizar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-

olato de sodio. En algunas realizaciones, las impurezas incluyen contaminantes del proceso de sintetizar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En algunas realizaciones, las impurezas incluyen los productos de degradación de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En algunas realizaciones, las impurezas incluyen otras formas polimórficas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio. En algunas realizaciones, las impurezas incluyen agua o solvente. En algunas realizaciones de composiciones que comprenden una forma polimórfica aquí revelada, las impurezas se seleccionan del grupo que consiste de sub-productos de la síntesis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, contaminantes, productos de degradación, otras forma polimórficas, agua, solventes y combinaciones de los mismos.

[0063] En incluso otras realizaciones, la composición que comprende Fórmula II, Forma I aquí revelada tiene menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2%, o menos de aproximadamente 1% en peso de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio amorfo o no cristalino.

[0064] En algunas realizaciones, el término “sustancialmente puro” o “sustancialmente libre” con respecto a una forma polimórfica particular de un compuesto significa que la composición que comprende la forma polimórfica contiene menos de 95%, menos de 90%, menos de 80%, menos de 70%, menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 40%, menos de 30%, menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, menos de 5%, o menos de 1% en peso de otras sustancias, incluyendo otras formas polimórficas y/o impurezas. En algunas realizaciones, “sustancialmente pura” o “sustancialmente libre de” se refiere a una sustancia libre de otras sustancias, incluyendo otras forma polimórficas y / o impurezas. Las impurezas pueden, por ejemplo, incluir subproductos o residuos de reactivos de reacciones químicas, contaminantes, productos de degradación, otras formas polimórficas, agua y solventes.

Administración

[0065] La administración de los compuestos descritos en la presente invención en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, pueden llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse combinando un compuesto descrito en la presente memoria con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como dispersiones de sólidos y soluciones de sólidos. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. En una realización, la composición farmacéutica se prepara para administración oral. En una realización específica, las composiciones farmacéuticas son un comprimido. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en la misma sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un contenedor de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosis. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia*, 20a edición (Philadelphia College of Pharmacy y Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

[0066] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica

destinada a ser administrada por inyección combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

[0067] Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica sólida destinada a la administración oral mezclando un compuesto de la invención con al menos un excipiente farmacéutico adecuado para formar una composición de preformulación sólida, que luego se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales tabletas, pastillas y cápsulas. Por consiguiente, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica, que incluye un compuesto de Fórmula (II) y un excipiente farmacéutico.

[0068] Los compuestos descritos en la presente memoria se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, la cual variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y longitud de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes antivirales una o dos veces al día mientras el paciente esté infectado, infectado de forma latente, o para prevenir la infección (por ejemplo, durante varios años, meses, semanas o días).

Terapia de combinación

[0069] En una realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva 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 método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria 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.

[0070] En una realización, se provee un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención 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.

[0071] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrita en la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0072] Una realización proporciona un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, uno a tres) agentes terapéuticos adicionales para uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona un compuesto descrito en la presente memoria para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Una realización proporciona un compuesto descrito en la presente memoria para uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección

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

[0073] Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. Una realización proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH, en el tratamiento de una infección por VIH. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento para tratar una infección por VIH, en donde el compuesto se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0074] Un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (II)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula II (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

[0075] En una realización, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0076] En una realización, se proveen agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0077] En una realización, se proveen kits que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0078] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada (por ejemplo, inhibidores de la CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la fijación de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, compuestos que tienen como objetivo la cápside del VIH ("inhibidores de cápside", por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside, o compuestos que alteran la cápside tales como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0079] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores

de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores CCR5, Inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD e inhibidores de NADH-oxidasas, vacunas para el HIV, inhibidores de maduración del VIH, agentes reversiones de latencia (por ejemplo, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC), e inhibidores de BRD4), compuestos que tienen como objetivo la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que alteran la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias inmunitarias (por ejemplo, moduladores Pd-1, moduladores Pd-L1, moduladores de receptores tipo Toll, Agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas similares a anticuerpos (por ejemplo, DARTs®, Dubodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab) incluyendo aquellos dirigidos al VIH gp120 o gp41, fármacos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de metiltransferasa de ADN, moduladores del gen HIV vif, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef de VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la cinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 de agarre a ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del Factor de Complemento H, inhibidores de ubiquitin ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proteasa convertasa PC9, inhibidores de la helicasa DDX3X de ARN dependientes de ATP, inhibidores del complejo cebador de la transcriptasa inversa, terapia génica del VIH, inhibidores PI3K, compuestos tales como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences),

WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0080] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de VIH de sitio no catalítico (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

[0081] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más otros compuestos útiles para tratar el VIH. En algunas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, Inhibidores de la integrasa del VIH de sitio no catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la tableta puede contener uno o más ingredientes activos para el tratamiento del VIH, tales como inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH. En algunas realizaciones, dichas tabletas son adecuadas para dosificación diaria.

[0082] En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona entre uno o más de los siguientes:

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

(2) Inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en capravirina,

emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC -963, MIV - 150, TMC - 120, rilpivirina, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirina (UK - 453061), RDEA806, KM023 y MK - 1439;

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

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

(6) inhibidores no de sitio catalítico o alostéricos de la integrasa de VIH (NCINI), incluyendo, pero sin limitarse a, los compuestos BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, descritos en WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences) cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento;

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

(8) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(9) el inhibidor de entrada SP01A;

(10) el inhibidor de gp120 BMS - 488043;

(11) el inhibidor de G6PD y NADH-oxidasas inmunitin;

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

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

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

(15) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (Bevirimat), HRG214, VGX-410, KD - 247, AMZ 0026, CYT 99007A - 221 VIH, DEBIO - 025, BAY 50 - 4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA - 1050040 (PA - 040), y combinaciones de los mismos

[0083] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de los siguientes:

- (1) Fármacos de combinación seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), COMPLERA® o EVIPLERA® (rilpivirina + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+ fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), dolutegravir + sulfato de abacavir +lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, dolutegravir+clorhidrato de rilpivirina, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabine + cobicistat + elvitegravir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabine + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), sulfato de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudine+lamivudine, AZT+3TC), EPZICOM® (Kivexa®, sulfato de abacavir +lamivudine, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir +zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir +emtricitabina, TDF+FTC), doravirina + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, doravirina + lamivudina + disoproxilo tenofovir, tenofovir + lamivudine y lamivudine + fumarato de disoproxilo de tenofovir;
- (2) inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310 911;
- (3) inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste de delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirine, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC 292;

- (4) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste de VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddi), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, clevudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvicitabine, alovudina, fosfazida, tidoxil, fozivudine, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina, tidoxil, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida, tenofovir, hemifumarato de tenofovir, alafenamida, fumarato de tenofovir, alafenamida, adefovir, adefovir dipivoxil, y fentinavir;
- (5) inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;
- (6) inhibidores de sitio no catalítico de VIH, o alostérico, inhibidores de la integrasa (NCINI) seleccionados del grupo que consiste de CX-05168, CX-05045 y CX-14442;
- (7) inhibidores de gp41 de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;
- (8) inhibidores de la entrada de VIH seleccionados del grupo que consiste de cenicriviroc;
- (9) inhibidores de gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste de Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

- (10) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), nifediviroc (TD-0232), TD-0680, y vMIP (Haimipu);
- (11) inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste de ibalizumab;
- (12) inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste de plerixafor, ALT-1188, y vMIP Haimipu;
- (13) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de cobicistat y ritonavir;
- (14) terapias inmunológicas seleccionados del grupo que consiste de dermaVir, interleucina-7, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo (MPA) y su éster derivado de micofenolato mofetil (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polietilenimina polímero (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de los receptores tipo toll (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13) rintatolimod e IR-103;
- (15) vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste de vacunas de péptidos, vacunas de subunidades de proteínas recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna pseudovirión), vacunas de péptidos derivados de CD4, las combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX) ALVAC HIV (vCP1521) / AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna gp120 VIH-1 monomérica subtipo C (Novartis), Remune, ITV 1, Contre Vir, Ad5 ENVA-48, DCVax-001 (CDX 2401), PEP 6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 de ADN recombinante multiclade (rAd5) Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3 / VSSP ISA-51, vacunas con adyuvantes poli-ICLC, TatImmune, GTU-MultiHIV (FIT-06), AGS-004,

gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna gag rVSVIN VIH-1, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX- B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clado C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, combiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01, CDX-1401, rcAd26.MOS1.HIV-Env y DNA-Ad5 gag / pol / nef / nev (HVTN505);

- (16) anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" (tales como DARTs®, Duobodies®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) Incluyendo BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos a gp120 o gp41 de VIH seleccionados del grupo que consiste de bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523 y VRC07;
- (17) agentes de reversión de latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de histona deacetilasa tales como Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibidores de proteasoma tales como: Velcade; proteína quinasa C (PKC) activadores tales como indolactama, prostratin, Ingenol B y DAG-lactonas, Ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram, y anfotericina B;
- (18) inhibidores de nucleocápside p7 de VIH (NCp7) seleccionados del grupo constituido por azodicarbonamida;
- (19) inhibidores de la maduración del VIH seleccionado del grupo que consiste de BMS-955176 y GSK-2838232;
- (20) inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457 pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodio, EN-3342, TGR-1202 alpelisib, duvelisib,

UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, la INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

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

(22) otros fármacos para el tratamiento de VIH seleccionados del grupo que consiste de BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, acemanano, Gamimune, Prolastina, ácido 1,5-dicafeoilquínico, BIT 225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV- 43, MK-1376, rHIV7-shI-TAR-CCR5Rz, la terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona, la terapia génica de AAV-eCD4-Ig y PA-1050040 (PA-040);

y combinaciones de los mismos.

[0084] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto revelado aquí se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto revelado aquí se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres cuatro o más

agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto revelado aquí se combina con inhibidor nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En otra forma de realización, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa de VIH, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto revelado aquí se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

[0085] En ciertas realizaciones, se combina un compuesto revelado aquí con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto revelado aquí 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 ser seleccionados de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En otra forma de realización, un compuesto revelado aquí se combina con inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto revelado aquí se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH,

un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con al menos un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidor de la integrasa, y potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto revelado aquí se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

[0086] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con al menos un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa, inhibidor de integrasa, y potenciador farmacocinético.

[0087] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo tenofovir, alafenamida tenofovir o tenofovir hemifumarato alafenamida.

[0088] En una realización particular, un compuesto aquí revelado se combina con tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida tenofovir o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0089] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida tenofovir, y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

[0090] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0091] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, raltegravir + lamivudina, Truvada® (fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, TDF + FTC) maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®,

sulfato de abacavir + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC) etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, didanosina, interferón, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol) Hlviral, lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, efavirenz + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, darunavir + cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, tenofovir alafenamida y hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

[0092] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0093] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0094] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

[0095] En una realización particular, un compuesto revelado aquí se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0096] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida y emtricitabina 200 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con 5 a 10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o alafenamida tenofovir y emtricitabina 200 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí 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 revelado aquí se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se revela aquí (por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)) puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de las dosis se enumera específica e individualmente.

[0097] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con 200 a 400 mg de disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, o hemifumarato de disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con 200 a 250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, o hemifumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina 200 mg. En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, o disoproxilo de tenofovir y emtricitabina 200 mg. Un compuesto como el revelado aquí (por ejemplo, un compuesto de fórmula (II)) puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de las dosis se enumerarán específica e individualmente.

[0098] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto revelado aquí se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0099] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí 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.

[00100] En ciertas realizaciones, un compuesto revelado aquí se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto revelado aquí con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere por lo general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto revelado aquí y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto revelado aquí en y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

[00101] La administración conjunta incluye la administración de la unidad de dosis de los compuestos revelados aquí antes o después de la administración de la unidad de dosis de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto revelado aquí en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto revelado aquí se administra primero, seguido en segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto revelado aquí en cuestión de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto revelado aquí se administra primero, seguido, después de un período de horas (e.g., 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (e.g., 1-

12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto revelado aquí.

Datos de XRPD

[00102] En ciertas realizaciones, las formas cristalinas se caracterizan por los intervalos del plano inter-reticulares determinadas por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD). El difractograma de XRPD se representa típicamente mediante un diagrama de trazado de la intensidad de los picos frente a la localización de los picos, es decir, el ángulo de difracción 2θ (dos-theta) en grados. Las intensidades se dan a menudo entre paréntesis con las siguientes abreviaturas: muy fuerte = vst; fuerte= st; medio = m; débil = w; y muy débil = ww. Los picos característicos de un XRPD dado se pueden seleccionar de acuerdo con las posiciones del pico y su intensidad relativa para distinguir convenientemente esta estructura cristalina de las demás.

[00103] Los expertos en la técnica reconocerán que las mediciones de las localizaciones y/o la intensidad de los picos de XRPD para una forma cristalina dada del mismo compuesto pueden variar dentro de un margen de error. Los valores de grado 2θ permiten márgenes de error apropiado. Por lo general, los márgenes de error están representados por "±". Por ejemplo, el grado 2θ de aproximadamente "8,7 ± 0,3" indica un intervalo de aproximadamente 8,7 + 0,3, es decir, aproximadamente 9,0 a aproximadamente 8,7-0,3, es decir, aproximadamente 8,4. Dependiendo de las técnicas de preparación de las muestras, las técnicas de calibración aplicada a los instrumentos, la variación operativa humana, y etc, los expertos en la técnica reconocerán que el error apropiado de los márgenes para un XRPD pueden ser de ± 0,5; ± 0,4; ± 0,3; ± 0,2; ± 0,1; ± 0,05; o menos. En ciertas realizaciones de la invención, el margen de error de XRPD es de ± 0,2.

[00104] Los detalles adicionales de los métodos y equipos utilizados para el análisis de XRPD se describen en la sección de ejemplos.

[00105] Los picos de XRPD para las formas cristalinas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II) de la presente invención se pueden encontrar en la Tabla 1 a continuación.

[00106] **Tabla 1:** Picos de XRPD para las formas cristalinas de Fórmula II Forma I

Fórmula II	
Forma I	
Posición del Pico [2 θ]	Intensidad Relativa [%]
5.5	100.0
16.1	87.3
17.9	22.4
19.5	38.0
22.1	61.8
22.5	42.2
23.3	60.4
26.6	27.3
28.5	42.9

Preparación de los polimorfos

[00107] Un método para sintetizar (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepine-10-carboxamide (e.g. un compuesto de Fórmula (I)) ha sido previamente descrito en la Publicación PCT No. WO2014/100323. Esta referencia se incorpora aquí por referencia en su totalidad, y específicamente con respecto a la síntesis de (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepine-10-carboxamide. Un método para sintetizar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (e.g. un compuesto de Fórmula (II)) se describe aquí.

[00108] Por ejemplo, en un aspecto se provee un método para producir una composición que comprende uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar un compuesto de Fórmula (II) con un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados para producir una composición que comprende uno o más polimorfos del compuesto de Fórmula (II). En otro aspecto, se provee otro método para producir una composición que comprende uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio con un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados.

[00109] La selección de un solvente o combinación de solventes en particular afecta la formación favoreciendo una forma polimórfica de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio sobre otra. Los solventes adecuados para la formación del polimorfo pueden incluir, por ejemplo, metanol, etanol, agua, acetato de isopropilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona, y cualquier mezcla de las mismas.

[00110] En otro aspecto, también se proveen uno o más polimorfos de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio producidos de acuerdo con cualquiera de los métodos aquí descritos.

[00111] Debe entenderse que los métodos para preparar los polimorfos aquí descritos (incluyendo cualquier forma polimórfica I) pueden dar diferencias en cantidad y calidad si se comparan con los métodos para preparar (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio producido en escala laboratorio.

Fórmula II, Forma I

[00112] En una realización, se provee un método para producir una composición que comprende la forma polimórfica I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el método comprende combinar (2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida con una base de sodio (e.g. hidróxido de sodio) en un solvente para producir una composición que comprende la Forma polimórfica I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de etanol, dimetilformamida, y cualquier mezcla de las mismas. En una realización, el solvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

[00113] También se provee la Forma polimórfica I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio preparada combinando (2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida con una base de sodio (e.g. hidróxido de sodio) en un solvente, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de etanol, dimetilformamida, y cualquier mezcla de las mismas. En una realización, el solvente es una mezcla de etanol y dimetilformamida.

Usos en la Fabricación del Medicamento

Fórmula II

[00114] También se provee el uso de los polimorfos descritos aquí en la fabricación de un medicamento. La una o más formas polimórficas como se describe aquí (e.g., Forma polimórfica I) pueden usarse como un intermediario en el proceso de fabricación para producir un medicamento.

[00115] En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-

metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de se usa en la fabricación de un ingrediente farmacéuticamente activo.

Kits

[00116] Las composiciones que comprenden uno o más de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio y formuladas en uno o más vehículos, excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, ubicarse en un contenedor adecuado, y rotularse para el tratamiento de una condición indicada. De manera acorde, también se contempla un kit, tal como un contenedor, que comprende una forma de dosis de uno o más de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, y una etiqueta que contiene las instrucciones para el use del (los) compuesto(s).

[00117] En algunas realizaciones, el kit es un contenedor que comprende una forma de dosis de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio, y uno o más vehículos, excipientes u otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. En una realización de los kits aquí descritos, la forma de dosis es una tableta.

[00118] Por ejemplo, un kit puede comprender una forma de dosis de una composición farmacéutica y un inserto de empaque que contiene instrucciones para el use de la composición en el tratamiento de una condición médica. Las instrucciones para el use en el kit pueden ser para tratar el VIH. En algunas realizaciones, las instrucciones para uso en el kit pueden ser para tratar el VIH.

[00119] En algunas realizaciones las formas de solvato y polimórfica aquí descritas pueden potencialmente exhibir propiedades mejoradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formas de solvato y polimórfica aquí descritas pueden potencialmente exhibir una estabilidad mejorada. Dicha estabilidad mejorada podría tener un impacto potencialmente beneficioso en la fabricación del Compuesto de Fórmula I, tal como por ejemplo ofrecer la capacidad de almacenar un intermediario de proceso durante periodos prolongados de tiempo. La estabilidad mejorada también

podría beneficiar potencialmente una composición o composición farmacéutica del compuesto de Fórmula II. En algunas Realizaciones, las formas de solvato y polimórfica aquí descritas pueden también potencialmente resultar en la mejora de rendimiento del compuesto de Fórmula II, o potencialmente resultar en una mejora de la calidad del Compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, las formas de solvato y polimórfica descritas en este documento también pueden exhibir propiedades farmacocinéticas mejoradas y / o biodisponibilidad potencialmente mejorada.

Métodos

Síntesis

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

[00120] Se adicionaron (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 (20 g) y etanol (80 mL) a un recipiente de reacción y se calentó a aproximadamente 75 °C. Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio (22 mL de una solución 2 M) durante aproximadamente 30 minutos, tras lo cual se enfrió la emulsión hasta aproximadamente 20°C durante aproximadamente una hora. Se recolectó (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I mediante filtración, se lavó con EtOH (50 mL) y se secó al vacío.

[00121] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29 – 7.07 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.35 (dd, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.7, 8.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 1H).

Caracterización

[00122] Se caracterizó (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I mediante

diversas técnicas analíticas, incluyendo patrón de difracción de rayos X en polvo (XPPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termográfico (TGA), y sorción de vapor dinámica (DVS) usando los siguientes procedimientos.

[00123] *Difracción de Rayos X en Polvo*: El análisis de XRPD se llevó a cabo en un difractómetro (PANanalytical XPERT-PRO, PANanalytical BV, Almelo, Países Bajos) usando radiación de cobre ($\text{Cu K } \alpha$, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Las muestras se prepararon para el análisis mediante el depósito de la muestra en polvo en el centro de un soporte de aluminio equipado con una placa de fondo cero. El generador fue operado a una tensión de 45 kV y un amperaje de 40 mA. Las aberturas utilizadas fueron Soller 0,02 rad., antidispersión de $1,0^\circ$ y divergencia. La velocidad de rotación de la muestra fue de 2 seg. Se realizaron mediciones de 2 a $40^\circ 2\theta$ durante 5-15 min con un tamaño de paso de $0,0167^\circ 2\theta$. El análisis de datos se realizó por verificación de datos X'Pert versión 1.2d (PANalytical BV, Almelo, Países Bajos)

[00124] El patrón de XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se representa en la Figura 1. El patrón de XRPD calculado para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I representado en la Figura 1 se calculó usando Mercury 3.1 Development (Build RC5). Los datos de cristal sencillo para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se ingresaron en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón de XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I. El material de bloque, tal como la paridad estequiométrica entre la temperatura se obtuvo en Rigaku Miniflex II XRD usando parámetros de potencia de 40kV, 15mA, velocidad de barrido de 2.0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un montaje ASC-6, un rango de barrido de 3.000 a 40.000 grados, una rejilla de incidencia de 1.250 grados, una rejilla limitante de la longitud de 10.0 mm, y un detector SC-70, una rejilla receptora #1 de 1.250 grados, modo de barrido continuo, y una rejilla de recepción #2 de 0.3mm. La muestra se preparó usando aproximadamente 20 mg de sólidos sobre un disco de silicona montado sobre un portador metálico. La temperatura de adquisición fue de $\sim 21^\circ \text{C}$.

[00125] El patrón de XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se representa en la Figura 8. El patrón XRPD calculado para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I representado en la Figura 8 se calculó usando Mercury 3.1 Development (Build RC5). Los datos de cristal único para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se ingresaron en Mercury 3.1 Development (Build RC5) para calcular el patrón XRPD para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I. El material de bloque, tal como la paridad estequiométrica entre la temperatura se obtuvo en un Rigaku Miniflex II XRD usando parámetros de potencia de 40kV, 15mA, velocidad de barrido de 2.0000 grados por minuto, un goniómetro Miniflex 300/600 y un montaje ASC-6, un rango de barrido de 3.000 a 40.000 grados, una rejilla de incidencia de 1.250 grados, una rejilla limitante de longitud de 10.0 mm, y un detector SC-70, rejilla receptora #1 de 1.250 grados, modo de barrido continuo, y una rejilla receptora #2 de 0.3mm. La muestra se preparó utilizando aproximadamente 20 mg de sólidos sobre un disco de silicona montado en un portador metálico. La temperatura de adquisición fue ~21 °C.

[00126] La Figura 8 compara el patrón de XRPD calculado para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I y el patrón de XRPD experimental de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I. La comparación muestra el grado en el que coinciden los patrones de XRPD calculado y experimental. Una alta similitud indica que la estructura cristalina resuelta es también la estructura cristalina del material analizado directamente por XRPD. Esta determinación puede sustentar los datos ortogonales acerca de la composición del material de bloque, tal como la estequiometría.

[00127] Los picos de XRPD se encuentran en la Tabla 1 arriba.

[00128] *Calorimetría de barrido diferencial:* Las propiedades térmicas de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se evaluaron usando un instrumento de Calorimetría de barrido diferencial (DSC) (TA Q1000, TA Instruments, New Castle, DE, USA). Aproximadamente 1 a 10 mg de muestra sólida se ubicó en una placa de aluminio estándar con un agujero para cada experimento y se calentó a una tasa de 10 °C/min bajo una purga de 50 mL/min de nitrógeno. El análisis de los datos se llevó a cabo usando Universal Analysis 2000 Versión 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, USA). El análisis de calor de fusión se llevó a cabo mediante integración sigmoideal del pico endotérmico de fusión.

[00129] El DSC para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I está representado en la Figura 2.

[00130] *Análisis termogravimétrico:* El análisis termogravimétrico (TGA) de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I se realizó en un instrumento TGA (TA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.). Aproximadamente de 1 a 10 mg de muestra sólida se colocó en una bandeja de aluminio abierta para cada experimento y se calentó a una velocidad de 10 °C / min bajo una purga de nitrógeno de 60 mL / min usando. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando Universal Analysis 2000 Versión 4.7A (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.).

[00131] El TGA para (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I está representado en la Figura 3.

[00132] *Sorción de vapor dinámica:* La higroscopicidad de (2R,5S,13aR)-7,9-

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

[00133] El DVS para (2R, 5S, 13aR) - 7,9 - dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I está representado en la Figura 4.

[00134] Los datos de indización para la Fórmula II Forma I se resumen en la Tabla 2 a continuación.

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

Forma e Identificación	Solvente	Dimensiones de la Celda Unitaria					
		Distancia (Å)			Ángulo (°)		
		a	b	c	α	β	γ
Fórmula II Forma I	metanol	9.105	13.986	31.384	90	90	90

[00135] Los estudios de difracción de rayos X de cristal único se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker APEX Ultra II equipado con radiación Mo K α (λ = 0,71073 Å). Los cristales del compuesto de prueba se cortaron en una sección 0,22 x 0,18 x 0,04 mm y se montaron sobre un Cryoloop con aceite Paratone -N. Los datos se recolectaron en una corriente de gas nitrógeno a 100 (2) K. Se recogieron un total de 15725 reflexiones cubriendo los índices, -9<=*h*<=10, -13<=*k*<=16, -37<=*l*<=36. Se encontró que 7163 reflexiones eran independientes de la simetría, con un *R*_{int} de 0,0682. La indexación y el refinamiento de celdas unitarias indicaron una red ortorrómbica. El grupo espacial, que se define únicamente por las ausencias sistemáticas en los datos, se encontró que era P212121. Los datos se integraron utilizando el programa de software Bruker SAINT y se escalaron utilizando el programa de software SADABS. La solución por métodos directos (SHELXT) produjo un modelo de fase completa compatible con la estructura propuesta.

[00136] Todos los átomos que no eran hidrógeno se refinaron anisótricamente mediante cuadrados mínimos de matriz completa (SHELXL-2014). Todos los átomos de hidrógeno se ubicaron utilizando un modelo de conducción. Sus posiciones fueron limitadas con relación a su átomo padre usando el comando HFIX apropiado en SHELXL-2014. Los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 2A. Se estableció que la estereoquímica absoluta se ajustaba a las muestras previamente estudiadas del mismo compuesto.

[00137] Los datos de cristalografía de rayos X de cristal único para la Fórmula II Forma I se resumen en la Tabla 2A a continuación.

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

C42 H34 F6 N6 Na2 O10	Temp Adquisición	Grupo Espacial	Z	Dimensiones de Celda Unitaria					
	100(2) K	P212121	4	Distancia (Å)			Ángulo (°)		
Forma e Identification	Solvente	Solvente en red	Densidad (Mg/m ³)	a	b	c	α	β	γ
Formula II Forma I	Etanol/DMF	No	1.614	8.9561 (10)	13.9202 (14)	31.115 (3)	90	90	90

Perfil de Disolución

[00138] El perfil de disolución intrínseca de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Fórmula II) Forma I de la presente invención y los perfiles de disolución intrínseca de la Forma I y Forma III de la Fórmula I, el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepine-10-carboxamida (revelado en la solicitud provisional presentada de manera simultánea en los Estados Unidos 62/015,238 radicada el 20 de junio de 2014 y titulada FORMAS CRISTALINAS DE (2R,5S,13AR)-8-HIDROXI-7,9-DIOXO-N-(2,4,6-TRIFLUOROBENCIL)-2,3,4,5,7,9,13,13A-OCTAHIDRO-2,5-METANOPIRIDO[1',2':4,5]PIRAZINO[2,1-B][1,3]OXAZEPINA-10-CARBOXAMIDA), se midieron caracterizando la disolución de API a partir de un área superficial constante. Aproximadamente 150 mg de la sustancia activa se comprimieron a 1500 psi (1,03x10⁷ Pa) durante aproximadamente 3 segundos usando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, NJ, USA). La sustancia activa comprimida formó un disco plano (superficie ~ 0,49 cm²), que se montó en un aparato de disolución (VanKel Industries Inc., Edison, NJ, VK7000, W1120A-0288). El disco giratorio (100 rpm) luego se redujo en el medio de disolución (500 ml de HCl 0,01 N) que se equilibró a 37 ± 1 °C. Las muestras fueron tomadas en puntos de tiempo predeterminados y se midieron las concentraciones de los fármacos usando un método UPLC-UV apropiado. La constante de velocidad de disolución intrínseca (K) se calculó usando la siguiente ecuación:

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

[00139] Donde C es la concentración de la sustancia activa en el tiempo t, A es el área superficial de la tableta (~ 0,49 cm²) y V es el volumen del medio (500 mL). Obsérvese que el término activo como se usa en la presente memoria se refiere a la molécula madre, cuya estructura es compartida tanto por la Fórmula I como por la Fórmula II.

[00140] Los perfiles de disolución se pueden encontrar en la Figura 5.

Solubilidad

[00141] La solubilidad de la forma sodio de la presente invención y el ácido libre, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida Forma III in medio biorelevante se determinó a temperatura ambiente como una función del tiempo. La solubilidad se determinó en los siguientes medios biorrelevantes: fluido gástrico de simulación de estado de ayuno 0.1 mM (FaSSGF) pH 1,6 (taurocolato 0,08 mM, lecitina 0,02 mM, NaCl 34,2 mM); Fluido intestinal de simulación de estado alimentado 18.75 mM (FeSSIF) pH 5 (15 mM de taurocolato, lecitina 3,75 mM, NaCl 0,12 M); y 3,75 mM de Fluido intestinal de simulación de estado de ayuno (FaSSIF) pH (taurocolato 3 mM, lecitina 0,75 mM, 0,10 M NaCl). Aproximadamente 20 mg de la sustancia del fármaco se mezcló en una placa de agitación magnética en 50 mL de medio biorrelevante. Se extrajeron muestras (~ 1 ml) cada 5 – 10 min durante 2 horas. Las muestras se filtraron / centrifugaron durante 10 min inmediatamente en un tubo Spin-X equipado con un filtro de nilón 0,45 µm. El filtrado resultante se analizó usando un método de UPLC-UV apropiado.

[00142] Los perfiles de solubilidad en FaSSGF se pueden encontrar en la Figura 6. Los perfiles de solubilidad en FeSSIF y FaSSIF se pueden encontrar en la Figura 7.

Biodisponibilidad

[00143] La biodisponibilidad de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio (Formula II) Forma

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

[00144] Cada grupo de dosis consistió en 6 perros machos de raza pura Beagle, que habían sido sometidos previamente a experimentos. Al momento de la dosificación, los animales pesaron entre 10 y 13 kg. Los animales se pusieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación. Cada sujeto fue pre-tratado con pentagastrina (6 µg / kg) y dosificado 30 minutos más tarde con un solo comprimido de 25 mg de Fórmula II Forma I o Fórmula I Forma III. Cada sujeto recibió 10 ml de agua para ayudar a tragar.

[00145] Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 1 ml cada una) de cada animal a 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 y 24,0 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer que contenían EDTA TM-K2 como el anti-coagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo en espera de la centrifugación del plasma. Se usó un método LC / MS / MS para medir la concentración del compuesto de ensayo en plasma. Se añadió una alícuota de 100 µL de cada muestra de plasma a una placa limpia de 96 pozos, y se añadieron 400 µL de solución fría de acetonitrilo / de patrón interno (ACN) /(ISTD). Después de la precipitación de proteínas, una alícuota de 110 µL del sobrenadante se transfirió a una placa limpia de 96 pozos y se diluyó con 300 µL de agua. Una alícuota de 25 µL de la solución anterior se inyectó en un sistema Ultra LC / MS / MS TSQ Quantum utilizando una columna de HPLC Hypersil Gold C18 (50 X 3,0 mm, 5 µm; Thermo Hypersil Parte # 25105-053030). Se usó una bomba binaria Agilent Serie 1200 (P / N G1312A Bin Pump) para la elución y separación, y se utilizó un muestreador automático HTS PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) para la inyección de la muestra. Se utilizó un espectrómetro de masas TSQ Quantum Ultra de triple cuadrupolo en el modo de monitoreo selectivo de reacción (Thermo Finnigan, San Jose, CA). La cromatografía líquida se realizó usando dos fases móviles: La fase móvil A contenía 1% de acetonitrilo en solución acuosa de formiato amonio 2,5 mM con pH de 3,0, y la fase móvil B contenía 90% de acetonitrilo en formiato de amonio 10 mM con pH de 4,6. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental sobre los datos de concentración en plasma-tiempo. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3: F (%) se refiere a la biodisponibilidad oral; AUC se refiere al área bajo la curva y es una medida de la exposición al plasma total del compuesto indicado; Cmax refiere a la

concentración plasmática máxima del compuesto después de la administración.

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

Forma	Formulación	%F	AUC _{ult} (uM x hr)	C _{max} (uM)
Fórmula I Forma III	Granulación seca ¹	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
Fórmula II Forma I	Granulación Seca ²	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1

¹ *Tableta*: 30% activo, 56% celulosa microcristalina, 13% croscarmelosa sodio, 1% estearato de magnesio

² *Tableta*: 30% activo, 56% celulosa microcristalina, 13% croscarmelosa sodio, 1% estearato de magnesio

Estabilidad

[00146] Se evaluó la estabilidad de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato de sodio Forma I. Como se observa en la Tabla 4, a continuación, el compuesto es estable después de cuatro semanas de almacenamiento bajo condiciones aceleradas. En la Tabla 5, AN se refiere a la normalización del área y es el área del pico relativo del activo con respecto a otras impurezas y componentes contenidos en la muestra. LS se refiere a fuerza lábil y es la cantidad de activo presente con respecto a la cantidad teórica.

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

Condiciones Almacenamiento	Tiempo almacenamiento (semanas)	% AN	% LS
Material de partida	0	94.4 ± 0.1	99.8 ± 0.1
40°C (cerrado)	1	95.2 ± 0.3	108.0 ± 0.2
	2	94.4 ± 0.1	102.4 ± 0.1
	4	94.4 ± 0.0	97.0 ± 0.0
40°C/75% RH (abierto)	1	94.9 ± 0.1	103.3 ± 6.9
	2	94.4 ± 0.0	108.5 ± 0.4
	4	94.4 ± 0.0	102.9 ± 0.1
25°C/60% RH (abierto)	1	95.0 ± 0.2	104.8 ± 0.1
	2	94.4 ± 0.1	101.6 ± 0.1
	4	94.4 ± 0.0	103.0 ± 0.8

[00147] Cada una de las referencias, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorpora aquí por referencia en su totalidad, como si cada una de ellas se incorpora individualmente. Además, se apreciará que, en la anterior enseñanza de la invención, el experto en la técnica podría hacer ciertos cambios o modificaciones a la invención, y estos equivalentes todavía estarían dentro del alcance de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas a la solicitud. Cada una de las referencias, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorpora aquí por referencia en su totalidad, como si cada una de ellas se incorporara individualmente. Además, se apreciará que, en la enseñanza anterior de invención, el experto en la técnica podría hacer ciertos cambios o modificaciones a la invención, y estos equivalentes todavía estarían dentro del ámbito de aplicación de la invención definida por las reivindicaciones anexas de la solicitud.