

Această cerere revendică prioritatea și beneficiul conform 35 U.S.C. 119 (e) al cererii de brevet provizorii US 62/015,245, depuse la 20 iunie 2014, a cărei descriere este încorporată în prezenta cerere prin referință în întregime. Prezenta invenție se referă la (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat de sodiu, formele cristaline, formulările farmaceutice și utilizările terapeutice ale acestora.

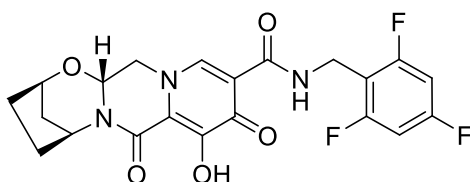
Infecția cu virusul imunodeficienței umane și bolile conexe sunt o problemă majoră de sănătate publică în toată lumea. Virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) codifică trei enzime care sunt necesare pentru replicarea virală: revers-transcriptaza, proteaza și integraza. Deși medicamente care vizează revers-transcriptaza și proteaza sunt larg utilizate și și-au demonstrat eficiența, în special atunci când sunt utilizate în combinație, toxicitatea și dezvoltarea tulpinilor rezistente au limitat utilitatea acestora [1].

Un obiectiv al terapiei antiretrovirale este de a realiza supresiunea virală în pacientul infectat cu HIV. Directivele de tratament publicate de Ministerul Sănătății și Serviciilor Umane al Statele Unite prevăd că realizarea supresiunii virale necesită utilizarea terapilor combinate, adică mai multe medicamente din cel puțin două sau mai multe clase de medicamente. În plus, deciziile cu privire la tratamentul pacienților infectați cu HIV sunt complicate atunci când pacientul necesită tratament pentru alte stări medicale (Id. la E-12). Deoarece standardul de îngrijire necesită utilizarea diferitor multiple medicamente pentru a suprima HIV, precum și pentru a trata alte stări cu care se confruntă pacientul, posibilitatea unei interdependențe a substanțelor medicamentoase este un criteriu pentru selectarea unei scheme a tratamentului medicamentos. Ca atare, există o necesitate de terapii antiretrovirale care au un potențial scăzut de interdependențe a substanțelor medicamentoase.

După cum s-a expus în cererea de brevet [2], (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-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 demonstrează activitate anti-virală. Astfel cum s-a expus în cererea de brevet [WO/2014/100323 26.06.2014], (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-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 demonstrează activitate anti-virală.

(2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-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 (Formula I), are următoarea structură:

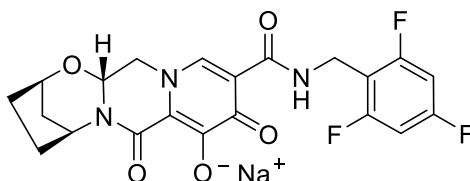
(I)



Este de dorit să se obțină forme stabile fizic ale compusului care sunt adecvate pentru utilizarea terapeutică și procesul de fabricație.

În anumite exemple de realizare, prezenta invenție se referă la (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9, 13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat de sodiu, având următoarea structură (Formula II):

(II)



Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat de sodiu cristalin.

Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olatului de sodiu.

Într-un anumit exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la formulări farmaceutice care conțin (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat de sodiu.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la metode de tratament sau prevenire profilactică a unei infecții cu HIV prin administrarea (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olatului de sodiu.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)carbamoi)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olat de sodiu pentru utilizare în metodele de tratament sau de prevenire profilactică a unei infecții cu HIV.

Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la utilizarea (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu în fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea profilactică a unei infecții cu HIV.

Invenția se explică prin desenele din Figura 1- 8 care reprezintă:

Figura 1: Difractograma XRPD a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Figura 2: CSD a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Figura 3: ATG a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Figura 4: SDV a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Figura 5: Profilurile de dizolvare a Formei I Formula I, a Formei III Formula I și a Formei II Formula II.

Figura 6: Profilurile de solubilitate a Formei III Formula I și a Formei II Formula I în lichidul gastric simulat în condiții preprandiale (FaSSGF).

Figura 7: Profilurile de solubilitate a Formei III Formula I și a Formei II Formula I în lichidul intestinal simulat în condiții postprandiale (FeSSIF) și în lichidul intestinal simulat în condiții preprandiale (FaSSIF).

Figura 8: Difractograma XRPD experimentală și calculată a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

În descrierea care urmează, anumite detalii specifice sunt stabilite pentru a asigura o înțelegere completă a diferitelor exemple de realizare ale invenției. Cu toate acestea, un specialist în domeniu va înțelege că invenția poate fi practică fără aceste detalii. Descrierea de mai jos a mai multor exemple de realizare se face cu înțelegerea faptului că prezenta descriere trebuie să fie considerată ca o exemplificare a obiectului revendicat și nu intenționează să limiteze revendicările anexate la exemplele de realizare specifice ilustrate. Titlurile utilizate pe parcursul acestei descrieri sunt prezentate doar pentru comoditate și nu trebuie interpretate ca limitând revendicările în nici un fel. Exemplele de realizare ilustrate în orice titlu pot fi combinate cu exemplele de realizare ilustrate în oricare alt titlu.

Definiții

Cu excepția cazului în care contextul impune altfel, în întreaga descriere și revendicări, cuvântul „a conține” și variațiile acestuia, cum ar fi „conține” și „conținând” vor fi interpretate într-un sens deschis, inclusiv, adică ca „incluzând, dar fără a se limita la”.

Referința în această descriere la „un exemplu de realizare” sau „exemplu de realizare” înseamnă că un element, structură sau caracteristică particulară descrisă în legătură cu exemplul de realizare este inclusă în cel puțin un exemplu de realizare a prezentei invenții. Astfel, aparițiile frazelor „într-un exemplu de realizare” sau „în exemplul de realizare” în diferite locuri din această descriere nu sunt neapărat toate referindu-se la același exemplu de realizare. Mai mult decât atât, elementele, structurile sau caracteristicile particulare pot fi combinate în orice manieră adecvată în unul sau mai multe exemple de realizare.

Invenția descrisă în prezenta cerere are destinația, de asemenea, de a cuprinde toți compușii acceptabili farmaceutic cu formulele (I) și (II) fiind marcați cu izotopi radioactivi având unul sau mai mulți atomi înlocuiți cu un atom având o masă atomică diferită sau un număr de masă diferit. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii descriși includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor, clor și iod, cum ar fi ^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 și, respectiv, ^{125}I . Acești compuși marcați cu izotopi radioactivi pot fi utili pentru a ajuta la determinarea sau măsurarea eficienței compușilor, prin caracterizarea, de exemplu, a sitului sau modului de acțiune sau a afinității de legare la un sit de acțiune farmacologic important. Anumiți compuși marcați cu izotopi radioactivi cu formulele (I) și (II), de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studiile de distribuție tisulară a medicamentelor și/sau substraturilor. Izotopii radioactivi tritium, adică ^3H , și carbon-14, adică ^{14}C , sunt utili în particular în acest scop în vederea ușurinței încorporării lor și mijloacelor rapide de detecție.

Substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu, adică ^2H , poate oferi anumite avantaje terapeutice rezultând dintr-o mai mare stabilitate metabolică. De exemplu, timpul de înjumătățire *in vivo* poate fi crescut sau cerințele de dozare pot fi reduse. Astfel, izotopii mai grei pot fi preferați în anumite circumstanțe.

Substituția cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O și ^{13}N , poate fi utilă în studiile de Topografie cu Emisie de Pozitroni (TEP) pentru examinarea ocupării receptorilor de către substrat. Compușii marcați izotopic cu formulele (I) și (II) pot fi obținuți în general prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise în Exemplele prezentate mai jos, utilizând un reactiv marcat izotopic adecvat în locul reactivului nemarcat izotopic utilizat anterior.

„Compus stabil” și „structură stabilă” înseamnă că indică un compus care este suficient de robust pentru a supraviețui izolării la un grad util de puritate dintr-un amestec de reacție și formulării într-un agent terapeutic eficient.

„Opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul descris ulterior de circumstanțe poate sau nu poate să apară și că descrierea include cazuri în care evenimentul sau circumstanța are loc și cazuri în care nu are loc. De exemplu, „aril substituit opțional” înseamnă că radicalul arilic poate sau nu poate fi substituit și că descrierea include atât radicali arilici substituiți, cât și radicali arilici nesubstituiți.

„Purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic” include, fără limitare, orice adjuvant, purtător, excipient, agent de alunecare, agent de îndulcire, diluant, conservant, substanță colorantă/colorant, amplificator de aromă, agent activ de suprafață, agent de umectare, agent de dispersare, agent de suspendare, stabilizator, agent izotonic, solvent sau emulgator care a fost aprobat de către Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor din Statele Unite ca fiind acceptabil pentru utilizare la oameni sau animale domestice.

O „compoziție farmaceutică” se referă la o formulare a unui compus al invenției și a unui mediu general acceptat în domeniu pentru livrarea compusului biologic activ la mamifere, de exemplu, la ființe umane. Un astfel de mediu include toți purtătorii, diluanții sau excipienții acceptabili pentru aceasta.

„Cantitate eficientă” sau „cantitate eficientă terapeutică” se referă la o cantitate de un compus conform invenției, care atunci când este administrat la un pacient care necesită aceasta, este suficientă pentru a efectua tratamentul stărilor de boală, stărilor sau tulburărilor pentru care compușii au utilitate. O astfel de cantitate ar fi suficientă pentru a provoca răspunsul biologic sau medical al unui sistem de țesut, sau pacient care este stabilită de un cercetător sau clinician. Cantitatea de un compus conform invenției, care constituie o cantitate eficientă terapeutică va varia în funcție de astfel de factori cum ar fi compusul și activitatea lui biologică, compoziția folosită pentru administrare, timpul de administrare, calea de administrare, rata de excreție a compusului, durata tratamentului, tipul de stare de boală sau tulburare care este tratată și severitatea acesteia, medicamentele utilizate în combinație cu sau prin coincidență cu compușii invenției, și vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului. O astfel de cantitate eficientă terapeutică poate fi determinată în mod obișnuit de un specialist obișnuit în domeniu având în vedere propriile cunoștințe, stadiul tehnicii, precum și această descriere.

Termenul „tratament”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții pentru a atenua sau elimina simptomele infecției HIV și/sau pentru a reduce încărcătura virală la un pacient. Termenul „tratament” cuprinde, de asemenea, administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții după expunerea individului la virus dar înainte de apariția simptomelor bolii, și/sau înaintea detectării virusului în sânge, pentru a preveni apariția simptomelor bolii și/sau pentru a preveni atingerea de către virus a nivelurilor detectabile în sânge, și administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții pentru a preveni transmiterea perinatală a HIV de la mamă la copil, prin administrarea la mamă înainte de a da naștere și la copil în primele zile de viață. În anumite exemple de realizare, termenul „tratament”, astfel cum este utilizat în prezenta cerere, este destinat să semnifice administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții pentru a diminua sau elimina simptomele infecției cu HIV și/sau pentru a reduce încărcătura virală la un pacient. În anumite exemple de realizare, termenul „tratament”, astfel cum este utilizat în prezenta cerere, este destinat suplimentar sau alternativ să semnifice administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții pentru a menține o încărcătură virală redusă la un pacient. Termenul „tratament” include, de asemenea, administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții după expunerea individului la virus, dar înainte de apariția simptomelor bolii; și/sau înainte de detectarea virusului în sânge, pentru a preveni apariția simptomelor bolii și/sau pentru a împiedica virusul să atingă niveluri detectabile în sânge, și administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții pentru a preveni transmiterea perinatală a HIV de la mamă la făt, prin administrarea la mamă înainte de a da naștere și la copil în primele zile de viață. În anumite exemple de realizare, termenul „tratament”, astfel cum este utilizat în prezenta cerere, este destinat suplimentar sau alternativ să semnifice administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții după expunerea individului la virus ca o terapie ulterioară sau suplimentară la o terapie prioritară (de exemplu, pentru menținerea încărcăturii virale scăzute).

„Prevenire” sau „care previne” înseamnă orice tratament al unei boli sau a unei stări care cauzează simptomele clinice ale bolii sau stării să nu se dezvolte. Termenul „prevenire” include, de asemenea, administrarea unui compus sau a unei compoziții ale prezentei invenții din momentul expunerii individului la virus (de exemplu, profilaxia pre-expunere), pentru a preveni apariția simptomelor bolii și/sau pentru a împiedica virusul să atingă niveluri detectabile în sânge.

Termenii „Subiect” sau „pacient” se referă la un animal, cum ar fi un mamifer (inclusiv o ființă umană), care a fost sau va fi obiectul tratamentului, observației sau experimentului. Metodele descrise în prezenta cerere pot fi utile în terapia umană și/sau aplicații veterinare. În unele exemple de realizare, subiectul este un mamifer (sau pacientul). În unele exemple de realizare subiectul (sau pacientul) este un om, animale domestice (de exemplu, câini și pisici), animale de fermă (de exemplu, vite, cai, oi, capre și porci) și/sau animale de laborator (de exemplu, șoareci, șobolani, hârciogii, porci de Guineea, porci, iepuri, câini și maimuțe). Într-un exemplu de realizare, subiectul (sau pacientul) este un om. „Om (sau pacient) care necesită aceasta” se referă la un om care poate avea sau este suspect de a avea boli sau stări care ar putea beneficia de pe urma unui anumit tratament; de exemplu, care se tratează cu compușii descriși în prezenta cerere.

Termenul „agent antiviral”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice un agent (compus sau biologic), care este eficient pentru a inhiba formarea și/sau replicarea unui virus într-o ființă umană, inclusiv dar fără a se limita la agenți care interferează cu gazda sau mecanismele virale necesare pentru formarea și/sau replicarea unui virus într-o ființă umană.

Termenul „inhibitor al replicării HIV”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice un agent capabil să reducă sau să elimine capacitatea HIV de a se replica într-o celulă gazdă, fie *in vitro*, *ex vivo* sau *in vivo*.

Un, „tautomer” se referă la o schimbare a protonului dintr-un atom al unei molecule în alt atom al aceleiași molecule. Prezenta invenție include tautomeri ai oricăror compuși menționați.

Referința la „aproximativ” o valoare sau un parametru din prezenta cerere include (și descrie) exemple de realizare care sunt direcționate către acea valoare sau parametru per se. De exemplu, descrierea care se referă la „aproximativ X” include descrierea „X”. De asemenea, formele de singular „un” și „o” includ referiri la plural, dacă contextul nu dictează în mod clar altceva. Astfel, de exemplu, referirea la „compusul” include o multitudine de astfel de compuși și referirea la „analiza” include referirea la una sau mai multe analize și echivalenții acestora cunoscute specialiștilor în domeniu.

„Acceptabil farmaceutic” sau „acceptabil fiziologic” se referă la compuși, săruri, compoziții, forme medicamentoase și alte materiale care sunt utile în prepararea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizare farmaceutică veterinară sau umană.

„Formele medicamentoase unitare” sunt unități discrete fizic potrivite ca doze unitare pentru subiecți (de exemplu, subiecți umani și alte mamifere), fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un purtător farmaceutic adecvat.

Forma cristalină

Formula II

Este de dorit să se dezvolte o formă cristalină a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu care poate fi utilă în sinteza (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. O formă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu poate fi un intermediar pentru sinteza (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. O formă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu poate fi produsul final în sinteza (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. O formă polimorfă sau un polimorf sau cocrystal poate avea proprietăți, cum ar fi biodisponibilitatea și stabilitatea în anumite condiții, care pot fi adecvate pentru utilizare medicală sau farmaceutică.

O formă cristalină a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu poate oferi avantajul de biodisponibilitate și stabilitate, adecvat pentru utilizare în calitate de ingredient activ într-o compoziție farmaceutică. În anumite exemple de realizare, o formă cristalină a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu oferă un avantaj de biodisponibilitate (Tabelul 3) și/sau stabilitate (Tabelul 4) crescută. Variațiile în structura cristalină a unei substanțe medicamentoase farmaceutice sau a unui ingredient activ pot afecta viteza de dizolvare (care poate afecta biodisponibilitatea etc.), gradul de tehnicitate (de exemplu, procesarea, capacitatea de a prepara în mod constant doze de concentrație cunoscută) și stabilitatea (de exemplu, stabilitatea termică, durata valabilității etc.) a unui produs medicamentos farmaceutic sau a unui ingredient activ. Astfel de variații pot afecta prepararea sau formularea compozițiilor farmaceutice în diferite forme medicamentoase sau de livrare, cum ar fi formă medicamentoasă orală solidă inclusiv tablete și capsule. În comparație cu alte forme, cum ar fi forme necristaline sau amorfe, formele cristaline pot oferi higroscopicitate dorită sau potrivită, controale ale dimensiunilor particulelor, viteză de dizolvare, solubilitate, puritate, stabilitate fizică și chimică, grad de tehnicitate, randament și/sau controlul procesului. Astfel, formele cristaline ale sodiu (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului pot oferi avantaje cum ar fi: îmbunătățirea procesului de fabricație a unui agent activ sau stabilitatea sau capacitatea de depozitare a unei forme de produs medicamentos al compusului sau a unui ingredient activ, și/sau cu stabilitate și/sau biodisponibilitate adecvată în calitate de agent activ.

Pentru a produce diferite forme polimorfe ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, inclusiv Forma I polimorfă, a fost depistată utilizarea anumitor solvenți, care pot prezenta una sau mai multe caracteristici favorabile descrise mai sus. În anumite exemple de realizare, Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu oferă un avantaj de biodisponibilitate (Tabelul 3) și/sau stabilitate (Tabelul 4) crescută. Procedeele de preparare a polimorfilor descriși în prezenta cerere și caracterizarea acestor polimorfi sunt descrise în detaliu mai jos.

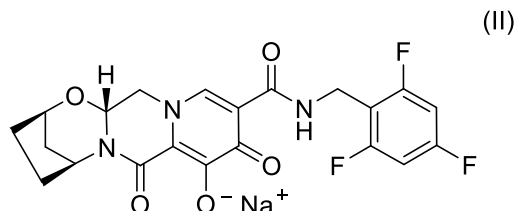
Denumirea compusului prezentată mai sus este obținută cu utilizarea ChemBioDraw Ultra și un specialist în domeniu înțelege că structura compusului poate fi denumită sau identificată utilizând alte sisteme și simboluri de nomenclatură general recunoscute. Prin exemplu, compusul poate fi denumit sau identificat cu denumiri comune, sistematice sau nesistematice. Sistemele și simbolurile de nomenclatură care sunt de obicei recunoscute în domeniul chimiei, inclusiv, dar fără a se limita la Serviciul de Rezumate Chimice (în engleză Chemical Abstract Service (CAS)) și Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (în engleză International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)). Prin urmare, structura compusului prezentată mai sus poate fi denumită sau identificată ca

sodiu (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olat conform IUPAC.

În exemple de realizare particulare sunt dezvăluite formele cristaline ale sodiu (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului.

Formula II, Forma I

Într-un anumit exemplu de realizare sunt dezvăluite forme noi ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, având următoarea structură (Formula II):



Într-un alt exemplu de realizare sunt dezvăluite forme cristaline ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Într-un anumit exemplu de realizare este dezvăluită Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

Într-un exemplu de realizare este prezentată Forma I polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, în care polimorful prezintă o difractogramă de raze X pe pulberi (XRPD), astfel cum este prezentată în general în Fig. 1 și/sau Fig. 8. Forma I polimorfă a sodiului poate prezenta o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (CSD), astfel cum este prezentată în general în Fig. 2. Forma I polimorfă a sodiului poate prezenta o diagramă de analiză termogravimetrică (ATG), astfel cum este prezentat în general în Fig. 3. Forma I polimorfă a sodiului poate prezenta o diagramă de sorbție dinamică de vapori (SDV), astfel cum este prezentată în general în Fig. 4.

Termenul „astfel cum este prezentat în general în”, atunci când se referă, de exemplu, la o difractogramă XRPD, o termograma CSD sau o diagramă ATG include o difractogramă, termogramă sau o diagramă care nu sunt neapărat identice cu cele prezentate în prezenta cerere, dar care se încadrează în limitele erorii sau devierilor experimentale atunci când sunt examinate de către un specialist în domeniu.

Forma I polimorfă a sodiului poate avea o celulă elementară determinată prin cristalografia cu raze X a monocristalului cu următoarele dimensiuni: $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ și $\Gamma = 90^\circ$.

În unele exemple de realizare a Formei I polimorfe a sodiului se aplică, cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru, cel puțin cinci, cel puțin șase, cel puțin șapte, cel puțin opt, cel puțin nouă sau toate din următoarele (a)-(j): (a) Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD, astfel cum este prezentată în general în Fig. 1 și/sau Fig. 8; (b) Forma I polimorfă a sodiului are o termograma CSD, astfel cum este prezentată în general în Fig. 2; (c) Forma I polimorfă a sodiului are o diagramă ATG, astfel cum este prezentată în general în Fig. 3; (d) Forma I polimorfă a sodiului are o diagramă SDV, astfel cum este prezentată în general în Fig. 4; (e) Forma I polimorfă a sodiului are o celulă elementară, astfel cum este determinat prin cristalografia cu raze X a monocristalului, cu următoarele dimensiuni: $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ și $\Gamma = 90^\circ$; (f) Forma I polimorfă a sodiului are un sistem cristalin ortorombic; (g) Forma I polimorfă a sodiului are un grup spațial P212121; (h) Forma I polimorfă a sodiului are un volum de $3879,2(7) \text{ \AA}^3$; (i) Forma I polimorfă a sodiului are o valoare Z de 4; și (j) Forma I polimorfă a sodiului are o densitate de $1,614 \text{ Mg/m}^3$.

În unele exemple de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are cel puțin una, cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru sau toate dintre următoarele proprietăți:

a. o difractogramă XRPD, astfel cum este prezentată în general în FIG. 1 și/sau FIG. 8;

b. o termograma CSD, astfel cum este prezentată în general în FIG. 2;

c. o diagramă ATG, astfel cum este prezentată în general în FIG. 3;

d. o diagramă SDV, astfel cum este prezentată în general în FIG. 4; și

e. o celulă elementară, astfel cum este determinat prin cristalografia cu raze X a monocristalului, cu următoarele dimensiuni: $a = 8,9561 (10) \text{ \AA}$; $b = 13,9202 (14) \text{ \AA}$; $c = 31,115 (3) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ și $\Gamma = 90^\circ$;

În unele exemple de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD care afișează cel puțin două, cel puțin trei, cel puțin patru, cel puțin cinci sau cel puțin șase dintre reflexiile unghiului de difracție 2θ în grade cu cea mai mare intensitate ca și difractograma XRPD prezentată în general în FIG. 1 și/sau FIG. 8.

În anumite exemple de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2 \text{ grade}$) la $5,5^\circ$, $16,1^\circ$ și $23,3^\circ$. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2 \text{ grade}$) la $5,5^\circ$, $16,1^\circ$

și 23,3°, precum și una sau mai multe reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 22,1°, 28,5° și 22,5°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 5,5°, 16,1° și 23,3°, precum și una dintre reflexiile unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 22,1°, 28,5° și 22,5°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 5,5°, 16,1° și 23,3°, precum și două dintre reflexiile unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 22,1°, 28,5° și 22,5°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 5,5°, 16,1° și 23,3°, precum și trei dintre reflexiile unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 22,1°, 28,5° și 22,5°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 5,5°, 16,1°, 23,3°, 22,1°, 28,5° și 22,5°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) la 5,5°, 16,1°, 23,3°, 22,1°, 28,5°, 22,5°, 19,5° și 26,6°. Într-un exemplu de realizare, Forma I polimorfă a sodiului are o difractogramă XRPD conținând reflexii ale unghiului de difracție 2θ ($2\theta \pm 0,2$ grade) selectate din grupul constând din 5,5, 16,1, 23,3, 22,1, 28,5, 22,5, 19,5, 26,6 și 17,9.

Compoziții farmaceutice

În scopul administrării, în anumite exemple de realizare, compușii descriși în prezenta cerere sunt administrați ca un produs chimic brut sau sunt formulați sub formă de compoziții farmaceutice. Compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții conțin un compus cu formula (II), inclusiv forme și co-cristale ale acestora, și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic. Compusul cu formula (II) este prezent în compoziție într-o cantitate care este eficientă pentru tratarea unei boli sau stări particulare de interes. Activitatea compușilor cu formula (II) poate fi determinată de un specialist în domeniu, de exemplu, astfel cum este descris în cererea [US 14/133,855 2013.12.19]. Activitatea compușilor cu formula (II) poate fi determinată de un specialist în domeniu, de exemplu, astfel cum este descris în cererea [WO/2014/100323 26.06.2014]. Concentrațiile și dozele adecvate pot fi ușor determinate de un specialist în domeniu. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 500 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 25 mg până la aproximativ 100 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 50 mg până la aproximativ 100 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg. În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg sau aproximativ 500 mg.

Formula II

Sunt prezentate, de asemenea, compoziții care cuprind cel puțin un polimorf (de exemplu, oricare una sau mai multe Forme I polimorfe cu formula II), astfel cum este descris în prezenta cerere. Într-un exemplu de realizare particulară, este prezentată o compoziție care conține Forma I polimorfă cu formula II, descrisă în prezenta cerere. În alte exemple de realizare, compozițiile descrise în prezenta cerere pot cuprinde forme polimorfe substanțial pure, sau pot fi substanțial lipsite de alți polimorfi și/sau impurități.

În unele exemple de realizare, compoziția conține o formă polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. În anumite exemple de realizare, sunt prezentate compoziții care conțin o formă polimorfă, astfel cum este descris în prezenta cerere, în care (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu în compoziție este în esență pură (de exemplu, Forma I substanțial pură). În exemple de realizare particulare ale compozițiilor conținând o formă polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 85%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 96%, cel puțin aproximativ 97%, cel puțin aproximativ 98% sau cel puțin aproximativ 99% din (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu prezent în compoziție este Forma I, Formula II, descrisă în prezenta cerere. În anumite exemple de realizare, compoziția include cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 85%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 96%, cel puțin aproximativ 97%, cel puțin aproximativ 98% sau cel puțin aproximativ 99% de Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu.

În alte exemple de realizare a compozițiilor care conțin o formă polimorfă descrisă în prezenta cerere, mai puțin de aproximativ 50%, mai puțin de aproximativ 40%, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de 5%, mai puțin de aproximativ 4%, mai puțin de aproximativ 3%, mai

puțin de 2% sau mai puțin de 1% din (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatul de sodiu prezent în compoziție sunt alți polimorfi ai (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu și/sau impurități.

În alte exemple de realizare ale compozițiilor care conțin formele polimorfe descrise în prezenta cerere, impuritățile constituie mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 4%, mai puțin de aproximativ 3%, mai puțin de 2% sau mai puțin de 1% din masa totală în raport cu masa formelor polimorfe prezente. Impuritățile pot, de exemplu, să includă produse secundare de la sinteza (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, contaminanți, produse de degradare, alte forme polimorfe, formă amorfă, apă și solvenți. În anumite exemple de realizare, impuritățile includ produse secundare din procesul de sintetizare a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. În anumite exemple de realizare, impuritățile includ contaminanți din procesul de sintetizare a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. În anumite exemple de realizare, impuritățile includ produse de degradare a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. În anumite exemple de realizare, impuritățile includ alte forme polimorfe ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. În anumite exemple de realizare, impuritățile includ apă sau solvent. În anumite exemple de realizare ale compozițiilor care conțin o formă polimorfă descrisă în prezenta cerere, impuritățile sunt selectate din grupul constând din produse secundare de la sinteza (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, contaminanți, produse de degradare a altor forme polimorfe, apă, solvenți și combinații ale acestora.

În alte totuși exemple de realizare, compoziția care conține Forma I, formula II, dezvăluită în prezenta cerere are mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 4%, mai puțin de aproximativ 3%, mai puțin de 2% sau mai puțin de aproximativ 1% de masă de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olat de sodiu amorf sau necristalin.

În unele exemple de realizare, termenul „substanțial pur” sau „substanțial lipsit de” în ceea ce privește o anumită formă polimorfă a unui compus înseamnă că compoziția care cuprinde forma polimorfă conține mai puțin de 95%, mai puțin de 90%, mai mică de 80%, mai puțin de 70%, mai puțin de 65%, mai puțin de 60%, mai puțin de 55%, mai puțin de 50%, mai puțin de 40%, mai puțin de 30%, mai puțin de 20%, mai puțin de 15%, mai puțin de 10 %, mai puțin de 5% sau mai puțin de 1% de masă de alte substanțe, inclusiv alte forme polimorfe și/sau impurități. În anumite exemple de realizare, „substanțial pur” sau „substanțial lipsit de” se referă la o substanță fără alte substanțe, inclusiv alte forme polimorfe și/sau impurități. Impuritățile pot, de exemplu, să includă produse secundare sau lăsate peste reactivii din reacțiile chimice, contaminanți, produse de degradare, alte forme polimorfe, apă și solvenți.

Administrarea

Administrarea compușilor descriși în prezenta cerere în formă pură sau într-o compoziție farmaceutică adecvată, poate fi realizată prin oricare dintre modurile acceptate de administrare a agenților care servesc unor utilități similare. Compozițiile farmaceutice descrise în prezenta cerere pot fi preparate prin combinarea unui compus descris în prezenta cerere cu un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic adecvat și pot fi formulate în preparate în formă solidă, semisolidă, lichidă sau gazoasă, cum ar fi tablete, capsule, pulberi, granule, unguente, soluții, supozitoare, injecții, inhalanți, geluri, microsferă și aerosoli. Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi preparate prin combinarea unui compus conform invenției cu un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic adecvat și pot fi formulate în preparate în formă solidă, semisolidă, lichidă sau gazoasă, cum ar fi dispersii solide și soluții solide. Căile tipice de administrare a unor astfel de compoziții farmaceutice includ, fără limitare, calea orală, topică, transdermică, prin inhalare, parenterală, sublinguală, bucală, rectală, vaginală și intranasală. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice sunt preparate pentru administrare orală. Într-un exemplu de realizare specifică, compozițiile farmaceutice sunt o tabletă. Compozițiile farmaceutice ale invenției sunt formulate astfel încât să permită ingredientelor active conținute în acestea să fie biodisponibile după administrarea compoziției la un pacient. Compozițiile care vor fi administrate la un subiect sau pacient iau forma unei sau mai multor doze unitare, în cazul în care, de exemplu, o tabletă poate fi o singură doză unitară, și un recipient cu un compus al invenției sub formă de aerosol poate deține o pluralitate de doze unitare. Procedeele actuale de preparare a unor astfel de forme medicamentoase sunt cunoscute, sau vor fi evidente, specialiștilor în domeniu; de exemplu, vezi [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000]. Compoziția care urmează a fi administrată va conține, în orice caz, o cantitate eficientă terapeutică de un compus al invenției pentru tratamentul unei boli sau stări de interes în conformitate cu instrucțiunile acestei dezvăluiri.

Compozițiile farmaceutice descrise în prezenta cerere pot fi preparate prin metodologia bine cunoscută în domeniul farmaceutic. De exemplu, o compoziție farmaceutică destinată a fi administrată prin injectare poate fi preparată prin combinarea unui compus al invenției cu apă sterilă, distilată astfel încât să se formeze o soluție. Un agent activ de suprafață poate fi adăugat pentru a facilita formarea unei soluții sau suspensii omogene. Agenții activi de suprafață

sunt compuși care nu interacționează covalent cu compusul invenției astfel încât să faciliteze dizolvarea sau suspendarea omogenă a compusului în sistemul de livrare apoasă.

De exemplu, o compoziție farmaceutică solidă destinată pentru administrare orală poate fi preparată prin amestecarea unui compus al invenției cu cel puțin un excipient farmaceutic adecvat pentru a forma o compoziție de preformulare solidă, care apoi poate fi ușor subdivizată în forme medicamentoase unitare la fel de eficiente cum ar fi tablete, pilule și capsule. Prin urmare, într-un exemplu de realizare concretă, este prezentată o compoziție farmaceutică, care conține un compus cu formula (II) și un excipient farmaceutic.

Compușii descriși în prezenta cerere sunt administrați într-o cantitate eficientă terapeutic, care va varia în funcție de o varietate de factori, inclusiv activitatea compusului specific utilizat; stabilitatea metabolică și durata de acțiune a compusului; vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul și dieta pacientului; modul și timpul de administrare; viteza de excreție; combinația de medicamente; severitatea tulburării sau stării particulare; și subiectul care urmează terapia. În unele exemple de realizare, compușii invenției pot fi administrați singuri sau în combinație cu alți agenți antivirali o dată sau de două ori pe zi, atât timp cât pacientul este infectat, infectat latent sau pentru a preveni infecția (de exemplu, pentru mai mulți ani, mai multe luni, săptămâni sau zile).

Terapia combinată

Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus descris în prezenta cerere în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus descris în prezenta cerere în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari.

Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament al unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau o compoziție descrise în prezenta cerere în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari.

În anumite exemple de realizare, prezenta invenție se referă la o metodă de tratament al unei infecții cu HIV, care cuprinde administrarea la un pacient care necesită aceasta a unei cantități eficiente terapeutic de un compus sau o compoziție descrise în prezenta cerere în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentare care sunt potriviți pentru tratarea unei infecții cu HIV.

Un exemplu de realizare prezintă un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția.

Un exemplu de realizare prezintă un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția. Un exemplu de realizare prezintă un compus descris în prezenta cerere pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții cu HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari. Un exemplu de realizare prezintă un compus descris în prezenta cerere pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție prezintă un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, care sunt potriviți pentru tratarea unei infecții cu HIV, pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții cu HIV. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție prezintă un compus descris în prezenta cerere pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții cu HIV, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, care sunt potriviți pentru tratarea unei infecții cu HIV.

Un exemplu de realizare prezintă utilizarea unui compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția. Un exemplu de realizare prezintă utilizarea unui compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția. Un exemplu de realizare prezintă utilizarea unui compus descris în prezenta cerere pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari. Un exemplu de realizare prezintă utilizarea unui compus descris în prezenta cerere pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus descris în prezenta cerere, în combinație cu unul sau mai mulți agenți

terapeutici suplimentari, care sunt potriviți pentru tratarea unei infecții cu HIV, în tratamentul unei infecții cu HIV. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus descris în prezenta cerere pentru tratarea unei infecții cu HIV, în care compusul este administrat în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, care sunt potriviți pentru tratarea unei infecții cu HIV.

Un compus, astfel cum este descris în prezenta cerere (de exemplu, orice compus cu formula (II)) poate fi combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în orice doză a compusului cu formula II (de exemplu, de la 50 mg până la 1000 mg de compus).

Într-un exemplu de realizare, invenția prezintă compoziții farmaceutice care conțin un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un exemplu de realizare, invenția prezintă agenți farmaceutici combinați care conțin un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari.

Într-un exemplu de realizare, invenția prezintă truse care conțin un compus descris în prezenta cerere în combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unu, doi, trei, unu sau doi, sau unu până la trei) agenți terapeutici suplimentari.

În exemplele de realizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-un grup constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei site-ului necatalitic (sau alosteric) HIV, inhibitori ai intrării (de exemplu, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai gp41 (de exemplu, inhibitori ai fuziunii) și inhibitori ai legării CD4), inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, compuși care țintesc capsida HIV („inhibitori ai capsidei”; de exemplu, inhibitori ai polimerizării capsidei sau compuși de rupere a capsidei precum cei descriși în [WO 2013/006738 10.01.2013], [US 20130165489 27.06.2013], [WO 2013/006792 din 10.01.2013], potențiatori farmacocinetici, precum și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

În alte exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-un grup constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei site-ului necatalitic (sau alosteric) HIV, inhibitori ai intrării (de exemplu, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai gp41 (de exemplu, inhibitori ai fuziunii) și inhibitori ai legării CD4), inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, compuși care țintesc capsida HIV („inhibitori ai capsidei”; de exemplu, inhibitori ai polimerizării capsidei sau compuși de rupere a capsidei, inhibitori ai nucleocapsidei p7 HIV (Ncp7), inhibitori ai proteinei capsida p24 HIV), potențiatori farmacocinetici, terapii bazate pe celule imune (de exemplu, modulatori ai Pd-1, modulatori ai Pd-L1, cum ar fi modulatorii ai receptorilor toll-like, agoniști ai IL-15), anticorpi HIV, anticorpi bispecifici și proteine terapeutice „de tip anticorp” (De exemplu, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivații Fab), inclusiv cele care țintesc gp120 HIV sau gp41, medicamente combinate pentru HIV, inhibitori ai proteinei matriciale p17 HIV, antagoniști ai IL-13, modulatori ai peptidil-prolil cis-trans izomerazei A, inhibitori ai protein-disulfid-izomerazei, antagoniști ai receptorilor de Complement C5a, inhibitor al ADN metiltransferazei, modulatori ai genei fiv HIV, antagoniști ai dimerizării Vif, inhibitori ai factorului de infectivitate virală HIV-1, inhibitori ai proteinei TAT, modulatori ai Nef HIV-1, modulatori ai tirozin kinazei Hck, inhibitori ai kinazei-3 cu linie de diferențiere mixtă (MLK-3), inhibitori ai splicing-ului HIV-1, inhibitori ai proteinei Rev, antagoniști ai integrinei, inhibitori ai nucleoproteinei, modulatori ai factorului de splicing, modulatori ai proteinei 1 ce conține domeniul COMM, inhibitori ai HIV ribonucleazei H, modulatori ai retrociclonei, inhibitori ai CDK- 9, inhibitori ai nonintegrinei 1 ce captează ICAM-3 dendritice, inhibitori ai proteinei GAG HIV, inhibitori ai proteinei POL HIV, modulatori ai factorului H al complementului, inhibitori ai ubiquitin ligazei, inhibitori ai deoxicitidin kinazei, inhibitori ai kinazei dependente de ciclină, stimulatori ai proprotein-convertazei PC9, inhibitori ai ARN helicazei ATP-dependente DDX3X, inhibitori ai complexului de reverstranscriptază primar, terapia genei HIV, inhibitori ai PI3K, compuși cum sunt cei descriși în [WO 2013/006738 10.01.2013], [US 20130165489 27.06.2013], [WO 2013/006792 10.01.2013], [WO 2013/091096A1 27.06.2013], [WO 2009/062285 22.05.2009], [US 20140221380 07.08.2014], [US 20140221378 07.08.2014], [WO 2010/130034 18.11.2010], [WO 2013/159064 24.10.2013], [WO 2012/145728 26.10.2012], [WO 2012/003497 05.01.2012], [WO 2014/100323 26.06.2014], [WO 2013/159064 24.10.2013], [WO 2012/145728 26.10.2012], [WO 2012/003497 05.01.2012], [WO 2014/100323 26.06.2014], precum și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

În anumite exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei site-ului necatalitic (sau alosteric) HIV, potențiatori farmacocinetici, precum și combinații ale acestora.

În anumite exemple de realizare, un compus cu formula (II) este formulat ca o tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HIV. În anumite exemple de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, cum ar fi inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei site-ului necatalitic (sau alosteric) HIV, potențiatori

farmacocinetici, precum și combinații ale acestora. În anumite exemple de realizare, tableta poate conține unul sau mai multe ingrediente active pentru tratarea HIV, cum ar fi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV. În anumite exemple de realizare, astfel de tablete sunt potrivite pentru administrare o dată pe zi.

În alte exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai mulți dintre:

(1) inhibitori ai proteazei HIV selectați din grupul constând din 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 și AG 1859;

(2) inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din capravirină, emivirină, delaviridină, efavirenz, nevirapină, (+) calanolid A, etravirină, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirenă, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirină (UK-453061), RDEA806, KM023 și MK-1439;

(3) inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudina, zalcitabină, lamivudină, abacavir, amdoxovir, elvucitabină, alovudină, MIV-210, ±-FTC, D-d4FC, emtricitabină, fosfazidă, fozivudină tidoxil, apricitabină (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) și fosalvudină tidoxil (fostul HDP 99,0003);

(4) inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamidă fumarat (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) sau CMX-157 (Chimerix);

(5) inhibitori ai integrezei HIV selectați din grupul constând din curcumină, derivați ai curcuminei, acid chicoric, derivați ai acidului chicoric, acid 3,5-dicafeoilchinic, derivați ai acidului 3,5-dicafeoilchinic, acid aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, ester fenetic al acidului cafeic, derivați ai esterului fenetic al acidului cafeic, tirfostin, derivați ai tirfostinului, quercetin, derivați ai quercetinului, S-1360, AR-177, L-870812 și-L 870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS -707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir și GSK-744;

(6) inhibitori ai integrezei site-ului necatalitic, sau alosteric, a HIV (NCINI) inclusiv, dar fără a se limita la, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuși descriși în [WO 2009/062285 22.05.2009], [WO 2010/130034 din 18.11.2010], [WO 2013/159064 24.10.2013], [WO 2012/145728 26.10.2012], [WO 2012/003497 05.01.2012], [WO 2012/003498 05.01.2012], fiecare dintre care este încorporat prin referință în întregime în prezenta cerere;

(7) inhibitori ai gp41 selectați din grupul constând din enfuvirtidă, sifuvirtidă, albuvirtidă, FB006M și TRI-1144;

(8) inhibitorul CXCR4 AMD-070;

(9) inhibitorul intrării SP01A;

(10) inhibitorul gp120 BMS-488043;

(11) inhibitorul G6PD și NADH-oxidazei imunitin;

(12) inhibitori ai CCR5 selectați din grupul constând din aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) și CCR5mAb004;

(13) inhibitori ai legării CD4 selectați din grupul constând din ibalizumab (TMB-355) și BMS-068 (BMS-663068);

(14) potențiatori farmacocinetici selectați din grupul constând din cobicistat și SPI-452; și

(15) alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din grupul constând din BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 și PA-1050040 (PA-040), precum și combinații ale acestora.

În anumite exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre una sau mai multe dintre:

(1) medicamente combinate selectate din grupul constând din ATRIPLA® (efavirenz + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), COMPLERA® sau EVIPLERA® (rilpivirină + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudină), lamivudină + nevirapină + zidovudină, dolutegravir + rilpivirină, dolutegravir + clorhidrat de rilpivirină, sulfat de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat + elvitegravir, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină, tenofovir alafenamidă + emtricitabină, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + rilpivirină, tenofovir alafenamidă + emtricitabină + rilpivirină, Vacc-4x + romidepsină, darunavir + hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudină, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir + ritonavir), sulfat de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudină + lamivudină, AZT+3TC), EPZICOM® (Kivexa®, sulfat de abacavir + lamivudină, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfat de abacavir + zidovudină + lamivudină, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, TDF+FTC), doravirină + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, doravirină + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir + lamivudină și lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil;

(2) inhibitori ai proteazei HIV, selectați din grupul constând din amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calciu, indinavir, sulfat de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilat de nelfinavir, saquinavir, mesilat de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) și TMC-310911;

(3) inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din delaviridină, mesilat de delaviridină, nevirapină, etravirină, dapivirină, doravirină, rilpivirină, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan și AIC-292;

- (4) inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din VIDEX® și VIDEX® EC (didanozină, ddI), zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudină, zalcitabină, lamivudină, censavudină, abacavir, sulfat de abacavir, amdoxovir, elvucitabină, alovudină, fosfazidă, tidoxil fozivudină, apricitabină, amdoxovir, KP-1461, tidoxil fosalvudină, tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, fumarat de tenofovir alafenamidă, adefovir, adefovir dipivoxil și festinavir;
- (5) inhibitori ai integrezei HIV selectați din grupul constând din curcumină, derivați ai curcuminei, acid chicoric, derivați ai acidului chicoric, acid 3,5-dicaffeoilquinic, derivați ai acidului 3,5-dicaffeoilquinic, acid aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, ester fenilic al acidului cafeic, derivați ai esterului fenilic al acidului cafeic, tirfostină, derivați ai tirfostinei, quercetină, derivați ai quercetinei, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir și cabotegravir;
- (6) inhibitori ai integrezei sitului necatalitic, sau alosteric, HIV (IINNC) selectați din grupul constând din CX-05168, CX-05045 și CX-14442;
- (7) inhibitori ai gp41 HIV selectați din grupul constând din enfuvirtidă, sifuvirtidă și albuvirtidă;
- (8) inhibitori ai intrării HIV selectați din grupul constând din cenicriviroc;
- (9) inhibitori ai gp120 HIV selectați din grupul constând din Radha-108 (Receptol) și BMS-663068;
- (10) inhibitori ai CCR5 selectați din grupul constând din aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 și vMIP (Haimipu);
- (11) inhibitori ai legării CD4 selectați din grupul constând din ibalizumab;
- (12) inhibitori ai CXCR4 selectați din grupul constând din plerixafor, ALT-1188, vMIP și Haimipu;
- (13) potențiatori farmacocinetici selectați din grupul constând din cobicistat și ritonavir;
- (14) terapii bazate pe celule imune selectate din grupul constând din dermaVir, interleuchina-7, plaquenil (hidroxiclorochina), proleuchină (aldesleuchină, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, interferon alfa pegilat, interferon gamma, hidroxiuree, micofenolat mofetil (MPA) și esterul său derivat de micofenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirină, IL-2, IL-12, polietilenimină polimeră (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, modulatori ai receptorilor toll-like (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 și tlr13), rintatolimod și IR-103;
- (15) vaccinuri HIV selectate din grupul constând din vaccinuri peptidice, vaccinuri cu subunități de proteine recombinante, vaccinuri care conțin vectori vii, vaccinuri ADN, vaccinuri bazate pe particulele pseudovirale (vaccin pseudovirion), vaccinuri peptidice CD4-derivate, combinații de vaccinuri, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccin împotriva HIV-1 subtipul C gp120 monomerică (Novartis), Remune, ITV-1, Contre Vir, AD5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX- 2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, vaccin împotriva adenovirusului-5 recombinant ADN (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vaccin Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-VAX, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3 / VSSP ISA-51, vaccinuri adjuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2. TV1 + MF-59, vaccin gag rVSVIN HIV-1, vaccin SeV-gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NIVAC-HIV-PT1, NIVAC-HIV -PT4, ADN-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (AD4-env Clade C + AD4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, 001-SAV, AE-H, MIM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MIM-V201, MVA-CMDR, ETV-01, CDX-1401, rcAd26.MOS1.HIV-Env și ADN-AD5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);
- (16) anticorpi HIV, anticorpi bispecifici și proteine terapeutice „de tip anticorp” (cum ar fi DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivați de Fab), inclusiv BMS-936559, TMB-360 și cei care vizează gp120 sau gp41 HIV selectați din grupul constând din bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC -07-523 și VRC07;
- (17) agenți de inversare a latenței selectați din grupul constând din inhibitori ai histon-deacetilazei, cum ar fi Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibitori ai proteazomului, cum ar fi Velcade; activatori ai protein-kinazei C (PKC), cum ar fi Indolactam, Prostratin, Ingenol B și DAG-lactone, Ionomicina, inhibitori ai GSK-343, PMA, SAHA, BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram, și amfotericina B;
- (18) inhibitori ai nucleocapsidei p7 (NCp7) selectați din grupul constând din azodicarbonamidă;
- (19) inhibitori ai maturării HIV selectați din grupul constând din BMS-955176 și GSK-2838232;
- (20) inhibitori ai PI3K selectați din grupul constând din idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CRJ-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodiu, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifosină, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, CICN-040093, pilaralisib, BAI-1082439, mesilat de puqutinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LI-3023414, SAR-260301 și CLR-1401;
- (21) compuși descriși în [WO 2013/006738 10.01.2013], [US 20130165489 27.06.2013], [WO 2013/006792 10.01.2013], [WO 2013/091096A1 27.06.2013], [WO 2009/062285 22.05.2009], [US 20140221380 07.08.2014], [US 20140221378 07.08.2014], [WO 2010/130034 18.11.2010], [WO 2013/159064 24.10.2013], [WO 2012/145728 26.10.2012], [WO 2012/003497 05.01.2012], [WO 2014/100323 26.06.2014], [WO 2013/159064 24.10.2013], [WO 2012/145728 26.10.2012], [WO 2012/003497 05.01.2012], [WO 2014/100323 26.06.2014], [WO 2012/003498 05.01.2012], [WO 2004/096286 11.11.2004], [WO 2006/110157 19.10.2006], [WO 2006/015261 din 09.02.2006] și

(22) alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din grupul constând din BanLec, MK-8507, AG-1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin , PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastin, acid 1,5-dicaffeoilquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, terapia genică MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexonă, terapia genică AAV-eCD4-Ig și PA-1050040 (PA-040);

precum și combinații ale acestora.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu patru agenți terapeutici suplimentari. Cei doi, trei patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici, sau ei pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici. Într-un exemplu de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV. Într-un alt exemplu de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV și un potențiator farmacocinetic. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un agent terapeutic suplimentar. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu patru agenți terapeutici suplimentari. Cei unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici și/sau pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici. Într-un exemplu de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV. Într-un alt exemplu de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV și un potențiator farmacocinetic. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu cel puțin un inhibitor al nucleozidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor al integralei și un potențiator farmacocinetic. Într-un alt exemplu de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu cel puțin un inhibitor nucleozidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor al integralei și un potențiator farmacocinetic.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din emtricitabină și lamivudină.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar, în care al doilea agent terapeutic suplimentar este emtricitabină.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați dintre Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudină), dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, raltegravir, raltegravir + lamivudină, Truvada® (fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtid, Epzicom® (Livexa®, sulfat de abacavir + lamivudină, ABC + 3TC), Trizivir® (sulfat de abacavir + zidovudină + lamivudină, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină),

rilpivirină, clorhidrat de rilpivirină, Complera® (Eviplera®, rilpivirină + tenofovir disoproxil + emtricitabină), cobicistat, sulfat de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), atazanavir, sulfat de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabină, sulfat de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudină, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calciu, efavirenz, Combivir® (zidovudină + lamivudină, AZT+3TC), etravirină, nelfinavir, mesilat de nelfinavir, interferon, didanozină, stavudină, indinavir, sulfat de indinavir, tenofovir + lamivudină, zidovudină, nevirapină, saquinavir, mesilat de saquinavir, aldesleuchină, zalcitabină, tipranavir, amprenavir, delavirdină, mesilat de delavirdină, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, fosfazidă, lamivudină + nevirapină + zidovudină, abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, darunavir + cobicistat, sulfat de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: sulfat de abacavir, tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din emtricitabină și lamivudină.

Într-un exemplu de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: tenofovir, fumarat de tenofovir, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar, în care al doilea agent terapeutic suplimentar este emtricitabină.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 5-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30 sau 10-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 10 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 25 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. Un compus, astfel cum este descris în prezenta cerere (de exemplu, un compus cu formula (II)), poate fi combinat cu agenții prezentați în prezenta cerere în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 50 mg până la 500 mg de compus), la fel ca și în cazul în care fiecare combinație de doze a fost enumerată în mod specific și individual.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 200-400 mg de tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil sau hemifumarat de tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400 sau 250-400 mg de tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil sau hemifumarat de tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu 300 mg de tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil sau hemifumarat de tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. Un compus, astfel cum este descris în prezenta cerere (de exemplu, un compus cu formula (II)), poate fi combinat cu agenții prezentați în prezenta cerere în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 50 mg până la 500 mg de compus), la fel ca și în cazul în care fiecare combinație de doze a fost enumerată în mod specific și individual.

În anumite exemple de realizare, atunci când un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, astfel cum este descris mai sus, componentele compoziției sunt administrate ca un regim simultan sau secvențial. Atunci când este administrată secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari într-o formă medicamentoasă unitară pentru administrarea simultană la un pacient, de exemplu, ca o formă medicamentoasă solidă pentru administrare orală.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezenta cerere este administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Administrarea concomitentă a unui compus descris în prezenta cerere cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari se referă, în general, la administrarea simultană sau secvențială a unui compus descris în prezenta cerere și a unui sau mai multor agenți terapeutici suplimentari astfel încât cantități eficiente terapeutic de compusul descris în prezenta cerere și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt ambele prezente în corpul pacientului.

Coadministrarea include administrarea dozelor unitare ale compușilor descriși în prezenta cerere înainte sau după administrarea dozelor unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, de exemplu, administrarea compusului descris în prezenta cerere în câteva secunde, minute sau ore de la administrarea unui sau mai multor

agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, în unele exemple de realizare, o doză unitară de un compus descris în prezenta cerere este administrată mai întâi, urmată în câteva secunde sau minute de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutic suplimentarii. Alternativ, în alte exemple de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari se administrează mai întâi, urmată de administrarea unei doze unitare de un compus descris în prezenta cerere în câteva secunde sau minute. În unele exemple de realizare, o doză unitară de un compus descris în prezenta cerere este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În alte exemple de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari se administrează mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de un compus descris în prezenta cerere.

Datele XRPD

În anumite exemple de realizare, formele cristaline sunt caracterizate prin intervalele plane interstițiale determinate printr-o difractogramă de raze X pe pulberi (XRPD). Difractograma XRPD este reprezentată de obicei printr-o diagramă care trasează grafic intensitatea picurilor versus amplasarea picurilor, adică unghiul de difracție 2θ (doi-teta) în grade. Intensitățile sunt adesea prezentate în paranteză, cu următoarele abrevieri: foarte puternic = fpt; puternic = pt; mediu = m; slab = s; și foarte slab = fs. Picurile caracteristice ale unei anumite XRPD pot fi selectate în funcție de locațiile picurilor și intensitatea relativă a acestora pentru a distinge în mod convenabil această structură cristalină de altele.

Specialiștii în domeniu recunosc că măsurătorile locațiilor și/sau intensității picurilor XRPD pentru o formă cristalină dată a aceluiași compus va varia într-o marjă de eroare. Valorile unghiului 2θ în grade permit marje de eroare corespunzătoare. În mod tipic, marjele de eroare sunt reprezentate de „±”. De exemplu, unghiul de difracție 2θ în grade de aproximativ „ $8,7 \pm 0,3$ ” denotă un interval de la aproximativ $8,7 + 0,3$, adică, aproximativ 9,0, până la aproximativ $8,7 - 0,3$, adică aproximativ 8,4. În funcție de tehnicile de pregătire a probelor, tehnicile de calibrare aplicate instrumentelor, variația operațională umană etc., specialiștii în domeniu recunosc că marjele de eroare corespunzătoare pentru o XRPD poate fi $\pm 0,5$; $\pm 0,4$; $\pm 0,3$; $\pm 0,2$; $\pm 0,1$; $\pm 0,05$; sau mai puțin. În anumite exemple de realizare ale invenției, marja de eroare a XRPD este de $\pm 0,2$.

Detalii suplimentare privind metodele și echipamentele utilizate pentru analiza XRPD sunt descrise în secțiunea de Exemple.

Picurile XRPD pentru formele cristaline ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu (Formula II) din prezenta invenție pot fi găsite mai jos în Tabelul 1

Tabelul 1: Picurile XRPD pentru formele cristaline ale Formei I cu Formula II

Forma I Formula II	
Poziția picului [$^{\circ}2\theta$]	Intensitatea relativă [%]
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

Obținerea polimorfilor

O metodă de sinteză a (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei (de exemplu, un compus cu formula (I)) a fost descrisă anterior în publicația [WO 2014/100323 din 26.06.2014]. Această referință este încorporată în prezenta cerere prin referință în întregime și în special în ceea ce privește sinteza (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei. O metodă de sinteză a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu (de exemplu, un compus cu formula (II)) este descrisă în prezenta cerere.

De exemplu, într-un aspect, este prezentată o metodă de producere a unei compoziții care conține unul sau mai mulți polimorfi ai (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, în care metoda cuprinde combinarea unui compus cu formula (II) cu un solvent adecvat sau un amestec de solvenți adecvați pentru a obține o compoziție care conține unul sau mai mulți polimorfi ai compusului cu formula (II). Într-un alt aspect, este prezentată o altă metodă de producere a unei compoziții care conține unul sau mai mulți polimorfi ai (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, în care metoda cuprinde combinarea (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu cu un solvent adecvat sau un amestec de solvenți adecvați.

Alegerea unui anumit solvent sau a unei combinații de solvenți afectează actul formării favorizând o formă polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu în locul alteia. Solvenții adecvați pentru formarea polimorfilor pot include, de exemplu, metanol, etanol, apă, acetat de izopropil, acetonitril, tetrahidrofuran, metil izobutil cetonă, precum și orice amestec al acestora.

Într-un alt aspect, invenția prezintă, de asemenea, unul sau mai mulți polimorfi ai (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu obținuți conform oricărui dintre procedeele descrise în prezenta cerere.

Trebuie de înțeles că procedeele de obținere a polimorfilor descriși în prezenta cerere (inclusiv orice Formă I polimorfă) pot produce diferențe cantitative și calitative în comparație cu procedeele de obținere a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu produs la scară de laborator.

Formula II, Forma I

Într-un exemplu de realizare, invenția prezintă o metodă de producere a unei compoziții care conține Forma I polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, în care metoda cuprinde combinarea (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei cu o bază de sodiu (de exemplu hidroxid de sodiu) într-un solvent pentru a obține o compoziție care conține Forma I polimorfa a(2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, în care solventul este selectat dintre grupul format din etanol, dimetilformamidă și orice amestec al acestora. Într-un exemplu de realizare, solventul este un amestec de etanol și dimetilformamidă.

Invenția prezintă, de asemenea, Forma I polimorfă a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu obținută prin combinarea (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei cu o bază de sodiu (de exemplu hidroxid de sodiu) într-un solvent, în care solventul este selectat din grupul conștând din etanol, dimetilformamidă și orice amestec al acestora. Într-un exemplu de realizare, solventul este un amestec de etanol și dimetilformamidă.

Utilizările în fabricarea produsului medicamentos

Formula II

Invenția se referă, de asemenea, la o utilizare a polimorfilor descriși în prezenta cerere pentru fabricarea unui produs medicamentos. Una sau mai multe dintre formele polimorfe descrise în prezenta cerere (de exemplu, Forma I polimorfă) pot fi utilizate ca un intermediar în procesul de fabricație pentru fabricarea produsului medicamentos.

În anumite exemple de realizare, Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este utilizată la fabricarea unui ingredient farmaceutic activ.

Articole de fabricație și truse

Compozițiile care conțin una sau mai multe forme ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu și formulate într-unul sau mai mulți purtători, excipienți acceptabili farmaceutic sau alte ingrediente pot fi preparate, plasate într-un container adecvat potrivit și etichetate pentru tratamentul unei stări indicate. Prin urmare, invenția se referă, de asemenea, la un articol de fabricație, cum ar fi un container care cuprinde o formă medicamentoasă de una sau mai multe forme ale (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu, precum și o etichetă care conține instrucțiuni pentru utilizarea compusului (compuşilor).

În unele exemple de realizare, articolul de fabricație este un container care conține o formă medicamentoasă de (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olat de sodiu și unul sau mai mulți purtători, excipienți acceptabili farmaceutic sau alte ingrediente. Într-un exemplu de realizare a articolelor de fabricație descrise în prezenta cerere, forma medicamentoasă este o tabletă.

Sunt, de asemenea, prevăzute trusele. De exemplu, o trusă poate conține o formă medicamentoasă a unei compoziții farmaceutice și un prospect conținând instrucțiuni de utilizare a compoziției în tratamentul unei stări medicale.

Instrucțiunile de utilizare din trusă pot fi pentru tratarea HIV. În anumite exemple de realizare, instrucțiunile de utilizare din trusă pot fi pentru tratarea HIV.

În anumite exemple de realizare, formele polimorfe și solvații descriși în prezenta cerere pot prezenta potențial proprietăți îmbunătățite. De exemplu, în anumite exemple de realizare, formele polimorfe și solvații descriși în prezenta cerere pot prezenta potențial o stabilitate îmbunătățită. O astfel de stabilitate îmbunătățită ar putea avea un impact potențial benefic asupra fabricării compusului cu formula I, cum ar fi, de exemplu, oferă posibilitatea de a stoca produsul intermediar de lucru pentru perioade lungi de timp. De o stabilitate îmbunătățită ar putea, de asemenea, beneficia o compoziție sau compoziție farmaceutică a compusului cu formula II. În anumite exemple de realizare, formele polimorfe și solvații descriși în prezenta cerere pot avea drept rezultat potențial un randament îmbunătățit al compusului cu formula II sau pot avea drept rezultat o îmbunătățire a calității compusului cu formula II. În anumite exemple de realizare, formele polimorfe și solvații descriși în prezenta cerere pot manifesta, de asemenea, proprietăți farmacocinetice îmbunătățite și/sau biodisponibilitate potențial îmbunătățită.

Metode

Sinteza

((2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olat de sodiu (Formula II)

(2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro -2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3] oxazepin-10-carboxamidă (20 g) și etanol (80 mL) s-au adăugat într-un vas de reacție și s-au încălzit până la aproximativ 75°C. S-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu (22 mL de soluție 2 M) timp de aproximativ 30 de minute, după care suspensia s-a răcit până la aproximativ 20°C timp de aproximativ o oră. Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu EtOH (50 mL) și s-a uscat în vid.

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

Caracterizarea

Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu a fost caracterizată prin diverse tehnici analitice, inclusiv difractograma de raze X pe pulberi (XPPD), calorimetria cu scanare diferențială (CSD), analiza termogravimetrică (ATG) și sorbția dinamică de vapori (SDV), utilizând procedurile descrise mai jos.

Difracția de raze X pe pulberi: Analiza XRPD a fost realizată pe un difractometru (PANalytical XPERT-PRO, PANalytical B.V., Almelo, Olanda) utilizând radiația cuprului (Cu Kα, λ = 1,5418 Å). Probele au fost pregătite pentru analiză prin depunerea probei pudră în centrul unui suport din aluminiu echipat cu o placă de fond zero. Generatorul a fost operat la o tensiune de 45 kV și un amperaj de 40 mA. Fantele utilizate au fost Soller 0,02 rad., antidispersia 1,0° și divergența. Viteza de rotație a probei a fost de 2 sec. Scanările au fost efectuate la valoarea unghiului 2θ de la 2 până la 40° timp de 5-15 min, cu lungimea pasului 2θ de 0,0167°. Analiza datelor a fost realizată prin versiunea X'Pert Highscore 2.2c (PANalytical B.V., Almelo, Olanda) și versiunea de vizualizare a datelor X'Pert 1.2d (PANalytical B.V., Almelo, Olanda).

Difractograma XRPD pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este reprezentată în Figura 1. Difractograma XRPD calculată pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu reprezentată în Figura 1 a fost calculată prin utilizarea Mercury 3.1 Development (Build RC5). Datele monocristaline pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu au fost introduse în Mercury 3.1 Development (Build RC5) pentru a calcula difractograma XRPD pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. Materialul de bază, cum ar fi paritatea stoichiometrică între temperatură a fost obținut pe o Rigaku Miniflex II DRX folosind setările de alimentare de 40kV, 15mA, viteza de scanare de 2,0000 grade pe minut, un goniometru Miniflex 300/600, un adaptor ASC-6, o gamă de scanare de 3,000 până la 40,000 de grade, o fantă de incident de 1,250 grade, o fantă de limitare a lungimii de 10,0 mm, un detector SC-70, o fantă de recepție #1 de 1,250 grade, modul de scanare continuă și o fantă de recepție #2 de 0,3 mm. Proba a fost preparată prin netezirea circa a 20 mg de solide pe un disc de siliciu montat într-un suport metalic. Temperatura de achiziție a fost de ~21°C.

Difractograma XRPD pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este reprezentată suplimentar în Figura 8. Difractograma XRPD calculată pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu reprezentată în Figura 8 a fost calculată prin utilizarea Mercury 3.1 Development (Build RC5). Datele monocristaline pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-

olatului de sodiu au fost introduse în Mercury 3.1 Development (Build RC5) pentru a calcula difractograma XRPD pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. Materialul de bază, cum ar fi paritatea stoichiometrică între temperatură a fost obținut pe o Rigaku Miniflex II DRX folosind setările de alimentare de 40kV, 15mA, viteza de scanare de 2,000 de grade pe minut, un goniometru Miniflex 300/600, un adaptor ASC-6, o gamă de scanare de 3,000 până la 40,000 de grade, o fantă de incident de 1,250 grade, o fantă de limitare a lungimii de 10,0 mm, un detector SC-70, o fantă de recepție #1 de 1,250 grade, modul de scanare continuă și o fantă de recepție #2 de 0,3 mm. Proba a fost obținută prin netezirea circa a 20 mg de solide pe un disc de siliciu montat într-un suport metalic. Temperatura de achiziție a fost de ~21°C.

Figura 8 compară difractograma XRPD a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu cu difractograma XRPD experimentală a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu. Comparația arată gradul la care XRPD calculată și XRPD experimentală corespund. Corespunderea puternică indică că structura cristalină rezolvată este, de asemenea, structura cristalină a materialului analizat direct prin XRPD. Această determinare poate susține datele ortogonale despre compoziția materialului de bază, cum ar fi stoichiometria.

Picurile XRPD se regăsesc în Tabelul 1 de mai sus.

Calorimetria cu scanare diferențială: Proprietățile termice ale Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu au fost evaluate folosind un instrument de calorimetrie cu scanare diferențială (CSD), (TA Q1000, TA Instruments, New Castle, DE, SUA). Aproximativ 1 până la 10 mg de probă solidă a fost plasată într-o cuvă de aluminiu standard, ventilată cu un orificiu pentru fiecare experiment și încălzită cu o viteză de 10°C/min, cu o epurare cu azot de 50 mL/min. Analiza datelor a fost realizată folosind Versiunea Universal Analysis 2000 4.7a (TA Instruments, New Castle, DE, SUA). Analiza de fuziune a căldurii a fost realizată prin integrarea sigmoidă a picului de topire endoterm.

CSD pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este reprezentată în Figura 2.

Analiza termogravimetrică: Analiza termogravimetrică (ATG) a Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu a fost realizată pe un instrument de ATG (TA Q500, TA Instruments, New Castle, DE, SUA). Aproximativ 1 până la 10 mg de probă solidă a fost plasată într-o cuvă de aluminiu deschisă pentru fiecare experiment și a fost încălzită la o viteză de 10°C/minut utilizând o epurare cu azot de 60 mL/min. Analiza datelor a fost realizată folosind Versiunea Universal Analysis 2000 4.7a (TA Instruments, New Castle, DE, SUA).

ATG pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este reprezentată în Figura 3.

Sorbția dinamică de vapori: Higroscopicitatea Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu a fost evaluată la aproximativ 25°C, cu ajutorul unui instrument de sorbție dinamică de vapori (SDV) (TGA Q5000 TA Instruments, New Castle, DE). Adsorbția și desorbția apei au fost studiate ca o funcție a umidității relative (UR) în intervalul de la 0 până la 90% la temperatura camerei. Umiditatea din cameră a fost crescută de la nivelul inițial de 50% UR până la 60% UR și menținută până la atingerea echilibrării solidului și atmosferei. Testul de echilibru a fost continuat până a trecut sau a expirat după 10 ore. În acest moment, UR a fost ridicată cu 10%, iar procesul a fost repetat până când nivelul de 90% UR a fost atins și echilibrat. Pe parcursul acestei perioade, sorbția de apă a fost monitorizată. Pentru desorbție, umiditatea relativă a fost scăzută într-un mod similar pentru a măsura un ciclu complet de sorbție/desorbție. Ciclu a fost repetat în mod opțional. Toate experimentele au fost operate în regimul dm/dt (variația de masă în timp) pentru a determina punctul final de echilibrare. S-au utilizat aproximativ 3 mg (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olat de sodiu solid. Analiza datelor a fost realizată folosind Versiunea Universal Analysis 2000 4.7a (TA Instruments, New Castle, DE, SUA).

SDV pentru Forma I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu este reprezentată în Figura 4.

Datele de indexare pentru Formula II Forma I sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Datele de indexare pentru Formula II Forma I

Forma și identificarea	Solventul	Dimensiunile celulei elementare					
		Distanța (Å)			Unghiul (°)		
		a	b	c	α	β	γ
Formula II Forma I	metanol	9,105	13,986	31,384	90	90	90

Studii de difracție de raze X pe monocristal s-au realizat pe un difractometru Bruker APEX II Ultra echipat cu radiație Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Cristalele de compus subiect au fost tăiate într-o secțiune de $0,22 \times 0,18 \times 0,04 \text{ mm}$ și montate pe un Cryoloop cu ulei Paratone-N. Datele au fost colectate într-un curent de azot gazos la $100(2) \text{ K}$. S-au colectat un total de 15725 reflexii care acoperă indicii, $-9 \leq h \leq 10$, $-13 \leq k \leq 16$, $-37 \leq l \leq 36$. 7163 reflexii s-au dovedit a fi independente de simetrie, cu un R_{int} de 0,0682. Indexarea și rafinamentul celulei elementare a indicat o rețea ortorombică. Grupul spațial, care a fost definit în mod unic de absențele sistematice ale datelor, s-a dovedit a fi $P2_12_12_1$. Datele au fost integrate folosind programul software Bruker SAINT și desenate la scară utilizând programul software SADABS. Soluția prin metode directe (SHELXT) a produs un model de reglare a fazelor complet compatibil cu structura propusă.

Toți atomii de non-hidrogen au fost rafinați anizotrop prin metoda celor mai mici pătrate cu matrice compactă (SHELXL-2014). Toți atomii de hidrogen au fost plasați cu ajutorul unui model de urmărire. Pozițiile lor au fost constrânse în raport cu atomul-mamă folosind comanda HFIX corespunzătoare în SHELXL-2014. Datele cristalografice sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2A. Stereochimia absolută a fost stabilită pentru a se conforma la probele studiate anterior ale aceluiași compus.

Datele cristalografice cu raze X a monocristalului pentru Formula II Forma I sunt prezentată pe scurt în Tabelul 2A de mai jos.

Tabelul 2A: Datele monocristalului pentru Formula II, Forma I

C ₄₂ H ₃₄ F ₆ N ₆ Na ₂ O ₁₀	Temp. de achiziție	Grupul spațial	Z	Dimensiunile celulei elementare					
	100(2) K	$P2_12_12_1$	4	Distanța (Å)			Unghiul (°)		
Forma și identificarea	Solventul	Solventul în rețea	Densitatea (Mg/m ³)	a	b	c	α	β	Γ
Formula II Forma I	Etanol/DMF	nici unul	1,614	8,9561 (10)	13,9202 (14)	31,115 (3)	90	90	90

Profilul de dizolvare

Profilul de dizolvare intrinsec a Formei I (Formula II) a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu conform prezentei invenții și profilurile de dizolvare intrinseci ale Formei I și Formei III cu Formula I, acidului liber, (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei (descrisă în cererea provizorie co-examinată US 62/015,238 depusă la 20 iunie 2014), au fost măsurate prin caracterizarea dizolvării API dintr-o suprafață constantă. Aproximativ 150 mg de substanță medicamentoasă au fost comprimate la 1500 psi timp de aproximativ 3 secunde folosind o presă hidraulică (Carver Press, Fred Carver, NJ, SUA). Substanța medicamentoasă comprimată a format un disc plat (aria suprafeței $\sim 0,49 \text{ cm}^2$), care a fost montat pe un aparat de dizolvare (VanKel Industries Inc., Edison, NJ, VK7000, W1120A-0288). Discul rotativ (100 rpm) a fost apoi coborât în mediul de dizolvare (500 mL de HCL0,01 N), care a fost echilibrat la $37 \pm 1^\circ \text{C}$. Probele au fost scoase la momentele de timp pre-determinate și concentrațiile medicamentului au fost măsurate cu ajutorul unei metode CLUP-UV corespunzătoare. Constanta vitezei de dizolvare intrinsecă (K) a fost calculată folosind următoarea ecuație:

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

În care, C este concentrația activă la momentul t, A este aria suprafeței tabletei ($\sim 0,49 \text{ cm}^2$) și V este volumul mediilor (500 mL). De notat că termenul activ astfel cum este utilizat în prezenta cerere se referă la molecula de bază, a cărei structură este împărțită atât de Formula I, cât și de Formula II.

Profilurile de dizolvare pot fi găsite în Figura 5.

Solubilitatea

Solubilitatea formei de sodiu conform prezentei invenții și a acidului liber, Forma III a (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei în mediu biorelevant a fost determinată la temperatura camerei, ca o funcție de timp. Solubilitatea a fost determinată în următoarele medii biorelevante: 0,1 mM fluid gastric simulat în condiții preprandiale (FaSSGF) pH 1,6 (0,08 mM taurocolat, 0,02 mM lecitină, 34,2 mM NaCl); 18,75 mM fluid intestinal simulat în condiții postprandiale (FeSSIF) pH 5 (15 mM taurocolat, 3,75 mM lecitină, 0,12 M NaCl); și 3,75 mM fluid intestinal simulat în condiții preprandiale (FaSSIF) pH 5 (3 mM taurocolat, 0,75 mM lecitină, 0,10 M NaCl). Aproximativ 20 mg de substanță medicamentoasă a fost amestecată pe un agitator magnetic cu placă în 50 mL de mediu biorelevant. Probele ($\sim 1 \text{ mL}$) au fost scoase la fiecare 5-10 min, timp de 2 ore. Probele au fost filtrate/centrifugate imediat timp de 10 minute într-un tub Spin-X echipat cu un filtru de nailon de $0,45 \mu\text{m}$. Filtratul rezultat a fost analizat folosind o metodă CLUP-UV corespunzătoare.

Solubilitatea profilurilor în FaSSGF pot fi găsite în Figura 6. Profilele de solubilitate în FeSSIF și FaSSIF pot fi găsite în Figura 7.

Biodisponibilitatea

Biodisponibilitatea Formei I (Formula II) a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu a fost comparată cu biodisponibilitatea Formei III (Formula I) a (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei.

Fiecare grup de dozare a constat din 6 câini masculi de rasă pură Beagle, non-naivi. La dozare, animalele cântăreau între 10 și 13 kg. Animalele au fost înfometate peste noapte, înainte de administrarea dozei și până la 4 ore după administrare. Fiecare subiect a fost tratat în prealabil cu pentagastrină (6 µg/kg) și dozate 30 de minute mai târziu cu o singură tabletă cu concentrația de 25 mg de Formula II Forma I sau Formula I Forma III. Fiecărui subiect i s-a administrat 10 mL de apă pentru a facilita înghițirea.

Serii de probe de sânge venos (aproximativ 1 mL fiecare) au fost luate de la fiecare animal la 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 și 24,0 ore după dozare. Probele de sânge au fost colectate în tuburi Vacutainer™ conținând EDTA-K2 ca anti-coagulant și au fost plasate imediat pe gheață umedă în așteptarea centrifugării pentru plasmă. O metodă CL/SM/SM a fost utilizată pentru a măsura concentrația compusului testat în plasmă. O alicvotă de 100 µL de fiecare probă de plasmă s-a adăugat la o placă curată cu 96 de godeuri și s-au adăugat 400 µL de soluție de acetonitril rece/standard intern (ACN)/(SRDI). După precipitarea proteinelor, o alicvotă de 110 µL de supernatant a fost transferată într-o placă curată cu 96 de godeuri și diluată cu 300 µL de apă. O alicvotă de 25 µL din soluția de mai sus a fost injectată într-un sistem CL/SM/SM TSQ Quantum Ultra utilizând o coloană Hypersil Gold C₁₈ HPLC (50 x 3,0 mm, 5 µm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). O pompă binară Agilent 1200 (P/N G1312A Bin Pump) a fost utilizată pentru eluție și separare, precum și un aplicator automat de probe HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) a fost utilizat pentru injectarea probei. Un spectrometru de masă cu triplu cuadrupol TSQ Quantum Ultra a fost utilizat în regim selectiv de monitorizare a reacției (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Cromatografia lichidă a fost efectuată folosind două faze mobile: faza mobilă A a conținut 1% acetonitril în soluție apoasă de formiat de amoniu 2,5 mM cu pH-ul de 3,0, iar faza mobilă B a conținut 90% acetonitril în formiat de amoniu 10 mM cu pH-ul de 4,6. Analiza farmacocinetică non-compartimentală a fost realizată pe baza datelor timp-concentrație plasmatică. Datele rezultate sunt prezentate în Tabelul 3: F (%) se referă la o biodisponibilitate orală; ASC se referă la aria de sub curbă și este o măsură de expunere plasmatică totală a compusului indicat; C_{max} se referă la concentrația plasmatică maximă a compusului după administrare.

Tabelul 3: Biodisponibilitatea Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu și Formei III a (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidei

Forma	Formularea	% F	AUC _{fin} (uM x oră)	C _{max} (uM)
Formula I Forma III	Granulare uscată ¹	10 ± 6	27 ± 13	6 ± 2
Formula II Forma I	Granulare uscată ²	28 ± 7	71 ± 16	13 ± 1

¹ Tabletă: 30% activă, 56% celuloză microcristalină, 13% croscarmeloză sodică, 1%stearat de magneziu

² Tabletă: 30% activă, 56% celuloză microcristalină, 13% croscarmeloză sodică, 1% stearat de magneziu

Stabilitatea

Stabilitatea Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu a fost testată. După cum se vede în Tabelul 4 de mai jos, compusul este stabil după patru săptămâni de depozitare în condiții accelerate. În Tabelul 5, NA se referă la normalizarea ariei și este aria relativă a picului componentului activ în ceea ce privește alte impurități și componente conținute în probă. CL se referă la concentrația labilă și este cantitatea de component activ prezentă în raport cu cantitatea teoretică.

Tabelul 4: Stabilitatea Formei I a (2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobenzil)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-olatului de sodiu

Condițiile de depozitare	Perioada de depozitare (săptămâni)	% NA	% CL
Materia primă inițială	0	94,4 ± 0,1	99,8 ± 0,1
40°C (închise)	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% UR (deschise)	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% UR (deschise)	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

Fiecare dintre referințe inclusiv toate brevetele, cererile de brevet și publicațiile citate în prezenta cerere este încorporată în prezenta cerere prin referință în întregime, ca și cum fiecare dintre acestea este încorporată în mod individual. Mai mult, ar trebui apreciat faptul că, în învățătura de mai sus a invenției, specialistul în domeniu poate face anumite schimbări sau modificări ale invenției, iar aceste echivalente vor fi în continuare în scopul invenției definit de revendicările anexate ale cererii.