

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 923**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012 E 12721645 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2705027**

54 Título: **Sales sólidas amorfas de Cobicistat (GS-9350)**

30 Prioridad:

02.05.2011 US 201161481509 P

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

25.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOZIARA, JOANNA M.;
LUONG, ANNE;
SUJINO, KEIKO y
YU, RICHARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 923 T3

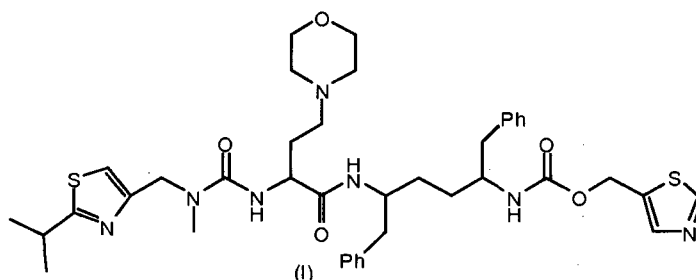
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Sales sólidas amorfas de Cobicistat (GS-9350)

5 **Antecedentes de la invención**

La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2008/010921 describe compuestos y composiciones farmacéuticas que mejoran la farmacocinética de un fármaco co-administrado inhibiendo la citocromo P450 monooxigenasa. Uno de dichos inhibidores es el compuesto de fórmula (I).



10

15

Desafortunadamente, las propiedades de estado sólido del compuesto de fórmula (I) hacen que este sea difícil de manipular y procesar a gran escala. Por ejemplo, su baja temperatura de transición vítrea, su naturaleza higroscópica y su ausencia de cristalinidad, así como también su naturaleza que le impide fluir libremente, hacen que este sea particularmente difícil de procesar y formular (por ejemplo, como comprimido).

20

25

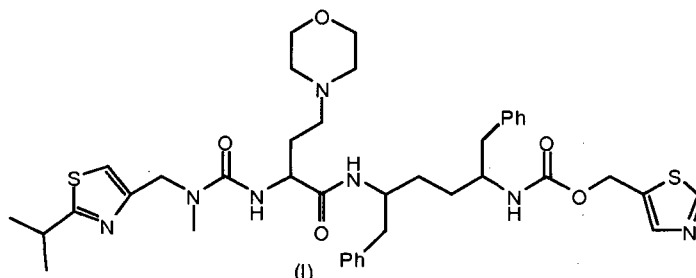
La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2009/135.179 analiza las dificultades asociadas con el procesado del compuesto (I) y describe la combinación del compuesto de fórmula (I) con las partículas sólidas portadoras con el fin de mejorar las propiedades físicas del material sólido resultante. Aunque el polvo resultante que fluye libremente tiene valores de carga elevados para el compuesto de fórmula (I), estabilidad física y química aceptables, propiedades de liberación rápida del fármaco y excelente aptitud de compresión, las partículas portadoras inertes contribuyen al peso y volumen total del sólido, de forma que se requiere significativamente más material en una formulación con el fin de lograr una dosis concreta del compuesto de fórmula (I). Por consiguiente, existe la necesidad de formas sólidas del compuesto de fórmula (I) que tengan las propiedades beneficiosas de los sólidos descritos en el documento WO 2009/135.179, pero que carezcan de las partículas portadoras que contribuyen al peso y volumen del sólido. El documento WO 2010/115.000 describe métodos e intermedios que son útiles para la preparación del compuesto de fórmula (Ia), definido a continuación.

30 **Sumario de la invención**

35

La invención proporciona formas sólidas amorfas del compuesto de fórmula (I) que tienen muchas de las propiedades beneficiosas de los materiales analizados en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2009/135.179, pero que carecen de las partículas portadoras sólidas.

Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención que es un sólido amorfo de una sal de un compuesto de fórmula (I):



40

que no está revestido sobre una partícula de sílice.

En otra realización de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un sólido amorfo de la invención. En otra realización, la invención proporciona un comprimido que comprende un sólido amorfo de la invención.

45

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un sólido amorfo de la invención; fumarato de tenofovir y disoproxilo; emtricitabina y elvitegravir.

En otra realización, la invención proporciona sólidos amorfos y composiciones farmacéuticas para su uso en un método para inhibir la actividad de citocromo P-450 en un animal que comprende administrar un sólido amorfo de la invención o una composición farmacéutica de la invención al animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano).

5 En otra realización, la invención proporciona sólidos amorfos en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido de VIH, inhibidores de VIH integrasa e inhibidores de CR5, para su uso en un método para el tratamiento de infección por VIH.

En otra realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención para su uso en terapia médica.

15 En otra realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

En otra realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención para su uso en la inhibición de la actividad de citocromo P-450.

20 En otra realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH en un mamífero.

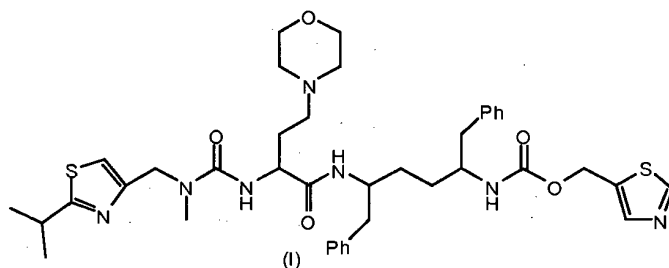
En otra realización, la invención proporciona un sólido amorfo de la invención para su uso en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de citocromo P-450 en un animal.

25 En otra realización, la invención proporciona un método como se describe en la reivindicación 13 que comprende: a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un ácido requerido en un primer disolvente, y b) añadir un segundo disolvente en condiciones que permitan la formación de una sal.

30 En otra realización, la invención proporciona un método como se describe en la reivindicación 14 que comprende, secado por pulverización de una solución que comprende un compuesto de fórmula (I) y un ácido requerido en condiciones que permitan la formación de una sal.

También se divulga un método que comprende añadir una solución de tolueno de un compuesto de fórmula (I):

35



a heptanos para dar un sólido amorfo.

40 En otra realización, la invención proporciona un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar el sólido amorfo de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición farmacéutica.

45 En otra realización, la invención proporciona un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende: combinar un sólido amorfo de la invención, fumarato de tenofovir y disoproxilo, emtricitabina, y elvitegravir, para proporcionar la composición farmacéutica.

También se divulga un material preparado por un método descrito en la presente memoria.

50 Descripción detallada de la invención

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden existir y se pueden aislar en formas racémicas y ópticamente activas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención engloba cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o sus mezclas, de un compuesto de fórmula (I), que posea propiedades útiles descritas en la presente memoria, conociéndose bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma

55

racémica por técnicas de cristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quirál, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirál).

Un "sólido amorfo", según se usa en la presente memoria, incluye materiales sólidos que no tienen un patrón tridimensional periódico. Por ejemplo, se pueden identificar sólidos amorfos que carecen de cristalinidad por análisis XRPD según se ilustra en la presente memoria. En una realización, un sólido amorfo es una forma manipulable que fluye libremente (por ejemplo, un polvo o sólido). En otra realización, los sólidos amorfos excluyen materiales vítreos, de caucho y de goma que incluyen los materiales de fórmula I preparados en la Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 2008/010921.

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el sólido amorfo de la invención que se puede administrar a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano, en varias formas adaptadas a la vía de administración escogida (por ejemplo, por vía oral).

Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes incluyen, pero sin limitación, sustancias que pueden servir como vehículo o medio para un sólido amorfo de la invención (por ejemplo, un diluyente o un portador). Pueden incluirse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden comprimir para dar lugar a comprimidos, o se pueden incorporar directamente al alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, se puede combinar el compuesto activo con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Normalmente, dichas preparaciones y composiciones contendrán al menos un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones, por supuesto, puede variar y puede ser, de manera conveniente, entre aproximadamente un 2 y aproximadamente un 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria concreta. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como hidroxipropil celulosa, povidona, o hidroxipropil metilcelulosa; cargas, tales como celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, almidón, manitol, o lactosa monohidratada; un agente de disgregación tal como croscarmelosa de sodio, povidona reticulada, o glicolato de almidón de sodio; un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros estearatos metálicos; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de pirola o aromatizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como revestimientos o, de lo contrario, para modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, se pueden revestir comprimidos, píldoras o cápsulas con gelatina, polímeros, cera, goma laca o azúcar y similares. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria normalmente será farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, las composiciones de la invención se pueden incorporar a los dispositivos y las preparaciones de liberación sostenida.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo, por vía transdérmica, bucal o sublingual. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que se formulan para dichas vías de administración tópica. Las dosificaciones útiles para los compuestos de fórmula (I) se pueden determinar por comparación de su actividad *in vitro*, y su actividad *in vivo* en modelos con animales. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos se conocen en la técnica.

La cantidad de una composición de la invención necesaria para su uso en el tratamiento variará con la ruta de administración, la naturaleza de la afección objeto de tratamiento y la edad y estado del paciente y finalmente será según la prescripción del médico o facultativo que presta el tratamiento.

En general, no obstante, una dosis apropiada del compuesto de fórmula (I) estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente dentro del intervalo de 0,05 a 10 mg/kg/día, del modo más preferido dentro del intervalo de 0,05 a 5 mg/kg/día.

El compuesto se formula de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 a 250 mg, o de aproximadamente 10 a 100 mg del compuesto de fórmula (I). En una realización, la invención proporciona una composición que comprende aproximadamente 5, aproximadamente 25, o aproximadamente 100 mg de un compuesto de fórmula (I), formulado en una dosificación unitaria, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La capacidad del compuesto de fórmula (I) para inhibir el citocromo P-450 se puede evaluar como se describe en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2008/010921.

Formulaciones de Combinación

Como se analiza en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2008/010921, el compuesto de fórmula (I) mejora la farmacocinética de un fármaco co-administrado, por ejemplo, inhibiendo la citocromo P-450 monooxigenasa. Por consiguiente, en otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden además comprender al menos un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional usado en combinación con el compuesto de fórmula (I) puede ser cualquier agente que sea accesible al metabolismo oxidativo por enzimas de citocromo P-450, especialmente la citocromo P-450 monooxigenasa, por ejemplo, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

En un ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente anti-vírico, por ejemplo, anti-VIH, anti-CVH, etc., agente anti-bacteriano, agente anti-fúngico, inmuno-modulador, por ejemplo, inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, afecciones neurológicas, etc. En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, anti-epilépticos, AINE, agente hipoglucémico oral, antagonista del receptor de angiotensina II, sulfonilurea, agente de bloqueo beta, antidepresivos, antisicóticos, o anestésicos, o una de sus combinaciones.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier 1) antibiótico de macrolida, por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arrítmico, por ejemplo, quinidina=>3-OH, 3) benzodicepina, por ejemplo, aprazolam, diazepam=>3-OH, midazolam, triazolam, 4) inmuno modulador, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimo (FK506), 5) antivírico VIH, por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, por ejemplo, cisaprida, 7) antihistamina, por ejemplo, astemizol, clorfeniramina, terfenidina, 8) agente de bloqueo del canal de calcio, por ejemplo, amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, 9) inhibidor de HMG CoA reductasa, por ejemplo, atorvastatina, cervastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6-beta-OH, por ejemplo, estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser alfentanilo, aprepitan, aripiprazol, buspirona, caferfot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, codeína-n-desmetilación, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecano, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetrón, pimozida, propanolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolumo, tamoxifeno, paclitaxel, trefenadina, trazodona, vincristina, zaleplon o zolpidem o una de sus combinaciones.

En una realización específica, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, 1) un sólido amorfo de la invención, 2) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido de VIH, inhibidores de VIH integrasa, inhibidores no nucleósido de VCH, inhibidores de CCR5 y sus combinaciones, y 3) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un sólido amorfo de la invención, 2) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en 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, AG1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+)-calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir (\pm -FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (antiguamente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, inmunitina, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapancina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186.318, LB71262, SC-52151, SC-629, (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonyl(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017, y 3) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, 1) un sólido amorfo de la invención, y 2) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes terapéuticos

adicionales seleccionados entre las clases de inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido de VIH e inhibidores de VIH integrasa. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados entre la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar entre clases diferentes de agentes terapéuticos.

5
 10
 15
 20

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación ternaria de agentes seleccionados entre un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/darunavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/darunavir, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/atazanavir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/atazanavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/atazanavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/darunavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/darunavir/rilpivirina y un sólido amorfo de la invención/raltegravir/rilpivirina.

25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación cuaternaria de agentes seleccionados entre un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/darunavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/elvitegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/darunavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/efavrenz/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/atazanavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/fumarato de tenofovir y disoproxilo/darunavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/efavrenz/darunavir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/atazanavir/darunavir, un sólido amorfo de la invención /atazanavir/rategravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/darunavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/efavrenz/darunavir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/atazanavir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/darunavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/atazanavir/darunavir, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/atazanavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/darunavir/raltegravir, un sólido

amorfo de la invención/efavrenz/darunavir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, un sólido amorfo de la invención/atazanavir/darunavir/raltegravir, un sólido amorfo de la invención/atazanavir/darunavir/rilpivirina y un sólido amorfo de la invención/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

5 Métodos de Combinación de Tratamiento

En una realización, las composiciones de la invención que comprenden un sólido amorfo de la invención se pueden usar solas, por ejemplo, para inhibir citocromo P450 monooxigenasa. En otra realización, las composiciones de la invención se pueden usar en combinación con otros ingredientes o agentes terapéuticos activos. Preferentemente, los otros agentes o ingredientes activos terapéuticos se metabolizan o son accesibles para el metabolismo oxidativo mediante enzimas de citocromo P450, por ejemplo, enzimas de monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc, reduciendo de este modo la cantidad o la tasa a la cual se metaboliza el otro ingrediente o agente terapéutico activo, de modo que se mejora la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo. Dichas mejoras pueden incluir la elevación de los niveles en plasma sanguíneo del otro ingrediente o agente terapéutico o el mantenimiento de un nivel terapéuticamente eficaz en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico, en comparación con los niveles en plasma sanguíneo del otro agente o ingrediente terapéutico administrado sin las composiciones de la invención que comprenden un sólido amorfo de la invención.

La co-administración de un sólido amorfo de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial del sólido amorfo de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del sólido amorfo de la invención y los otros agentes terapéuticos activos estén ambas presentes en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias del sólido amorfo de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración del sólido amorfo de la invención en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, se puede administrar una dosis eficaz de un compuesto de un sólido amorfo de la invención en primer lugar, seguido en segundos o minutos después de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, se puede administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos en primer lugar, seguido de la administración de una dosis unitaria de un sólido amorfo de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede resultar deseable administrar una dosis unitaria de un sólido amorfo de la invención en primer lugar, seguido de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), por administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede resultar deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos en primer lugar, seguido de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), por administración de una dosis unitaria de un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención para su uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante citocromo P450 oxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención para su uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención para su uso en un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención para su uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante citocromo P450 monooxigenasa, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención para su uso en un método para aumentar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante citocromo P450 monooxigenasa 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido

amorfo de la invención para su uso para inhibir citocromo P450 monooxigenasa 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de una composición que comprende un sólido amorfo de la invención, eficaz para inhibir citocromo P450 monooxigenasa 3A.

5 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa que son de nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido de VIH, inhibidores de integrasa de VIH e
10 inhibidores de CCR5, para su uso en un método para el tratamiento de infección por VIH.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en atazanavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-15 100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir (\pm FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudin tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudin tidoxilo (antiguamente HDP 99.0003), fumarato de tenofovir y disoproxilo, adefovir dipivoxilo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006 M y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, inmunítina, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-45 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040), para su uso en un método para el tratamiento de
20 infección por VIH.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición de la invención que comprende un sólido amorfo de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilada, rIFN-alfa 2a pegilada, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), reaferon, intemax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, Interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen y INF-beta tratado con PEG, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-40 503034 (SCH-7), VX 950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxina, nitrazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, travacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida y VX-497 (merimepodib), para su uso en un método para el tratamiento de infección por VCH.

Realizaciones específicas de la invención

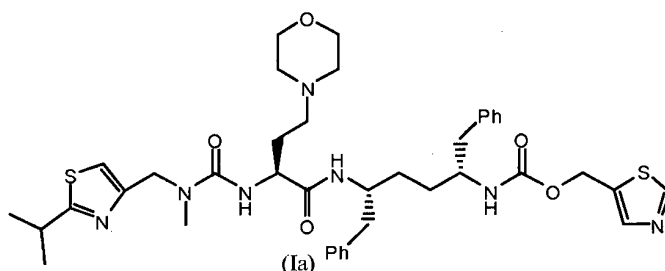
Las realizaciones específicas identificadas en la presente memoria son para ilustración; no excluyen en modo alguno otras realizaciones de la invención.

En una realización de la invención, el sólido amorfo del compuesto de fórmula (I) es una sal.

Se divulga un sólido amorfo del compuesto de fórmula (I), como espuma secada por pulverización que no es una sal.

En una realización de la invención, el sólido amorfo del compuesto de fórmula (I) se aísla por precipitación a partir de una solución.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) está enriquecido con un estereoisómero de fórmula (Ia):



que es ácido (3R,6R,9S)-12-metil-13-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-9-[2-(4-morfolinil)etil]-8,11-dioxo-3,6-bis(fenil-metil)-2,7,10,12-tetrazatridecanoico, éster 5-tiazolimetílico. El compuesto de fórmula (Ia) se denomina en los Ejemplos siguientes de la presente memoria como Compuesto 1. En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de un 85 ± 5 % del estereoisómero de fórmula (Ia). En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de un 90 ± 5 % del estereoisómero de fórmula (Ia). En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una composición enriquecida de un 95 ± 2 % del estereoisómero de fórmula (Ia). En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de un 99 ± 1 % del estereoisómero de fórmula (Ia). En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es el estereoisómero de fórmula (Ia) puro.

En una realización, la invención proporciona un sólido amorfo de un compuesto de fórmula I o una de sus sales que no está revestido sobre una partícula de sílice pirógena (es decir, revestido en los poros o en la superficie de una partícula de sílice pirógena).

En una realización, la invención proporciona un sólido amorfo de un compuesto de fórmula I o una de sus sales que no está revestido sobre una partícula de sílice.

En una realización, la invención proporciona un sólido amorfo de un compuesto de fórmula I o una de sus sales que no está revestido sobre un soporte sólido (por ejemplo, caolín, bentonita, hectorita, silicato de aluminio-magnesio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y talco).

En una realización, la invención proporciona un sólido amorfo de un compuesto de fórmula I o una de sus sales que no está revestido sobre un soporte sólido como se describe en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2009/135.179.

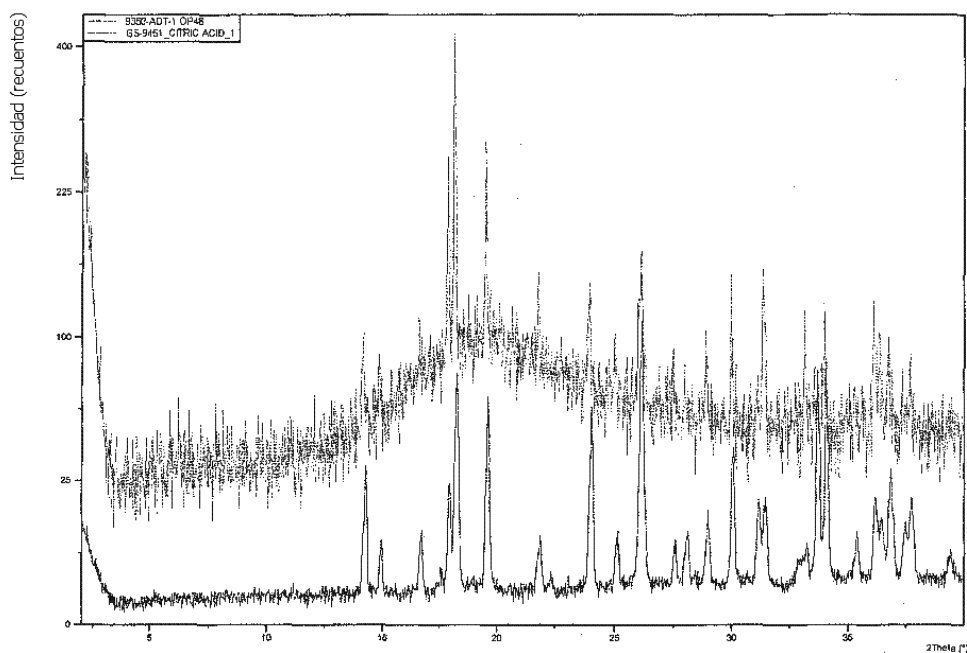
Ahora se ilustrará la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una Composición Representativa de la Invención

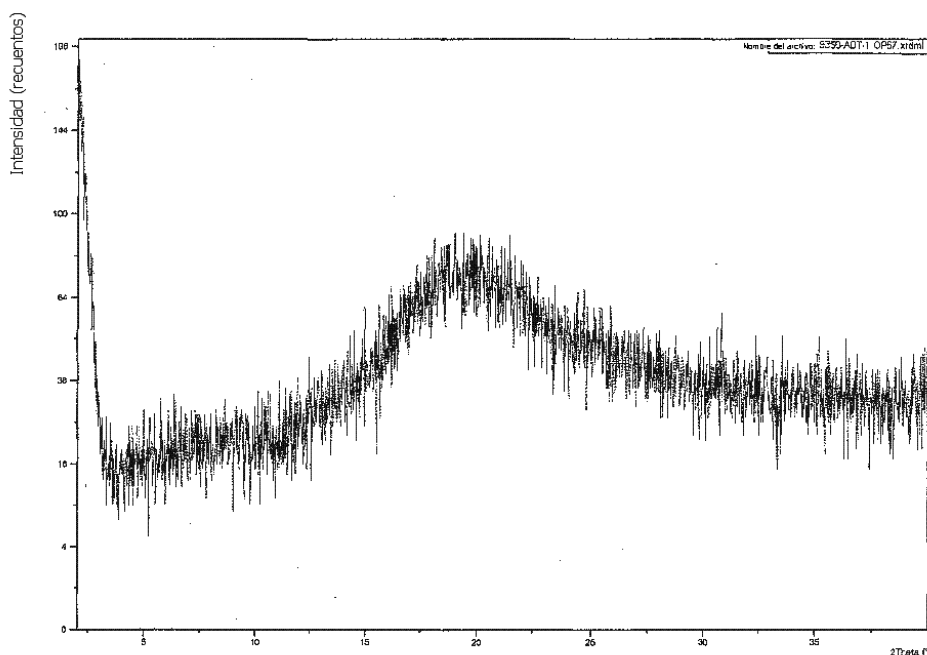
Se disolvió el Compuesto 1 (3,4 g, 4,38 mmol) en tolueno (12,2 g). Se introdujo la solución en heptanos (122 g) manteniéndose a aproximadamente 5°C . Se agitó la suspensión resultante a aproximadamente 5°C , posteriormente se filtró. Se enjuagaron los sólidos a continuación con heptanos, posteriormente se secaron a vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto seco en forma de un sólido blanquecino (2,77 g, 3,57 mmol, rendimiento de un 81 %, AN de un 98,0 % por HPLC). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,33-1,42 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 1 H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,13-2,35 (m, 6H), 2,60 (d, J = 6,8, 2H), 2,65 (t, J = 6,4, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,23 (ddd, J = 6,8, 6,8, 14, 1H), 3,50 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,23 (m, 12H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).

Sólido del Compuesto 1



Ejemplo 3: Preparación de una Sal de Ácido Cítrico Representativa de la Invención

- 5 Se introdujo una solución de Compuesto **1** (2 g, 2,58 mmol) y ácido cítrico (0,4 g, 0,21 mmol, 0,8 equivalentes) en diclorometano (10,5 g) sobre terc-butilmetil éter (182 g) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se secó a vacío a ~ 40 °C para producir sólidos blancos (1,64 g, 1,69 mmol, rendimiento de un 66 %, AN de un 93,3 % por HPLC).). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,32-1,47 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 1 H), 1,75-1,87 (m, 1H), 2,30-2,66 (m, 10H), 2,66 (dd, 4H, J= 15,2, 38,3 Hz)*, 2,89 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 4H), 3,88-3,99 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,60 (d, J = 7,2, 1H), 7,09-7,23 (m, 12H), 7,56 (d, J = 8,8, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). *citrato, 1 equivalente.
- 10

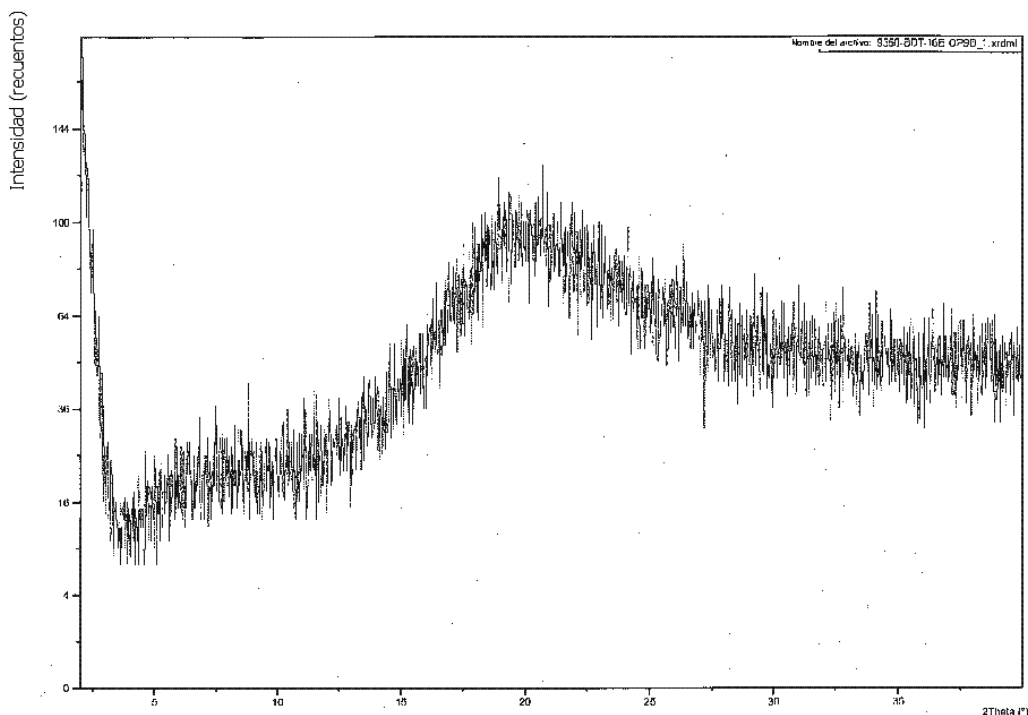


15

Ejemplo 4: Preparación de una Sal de Tartrato Representativa de la Invención

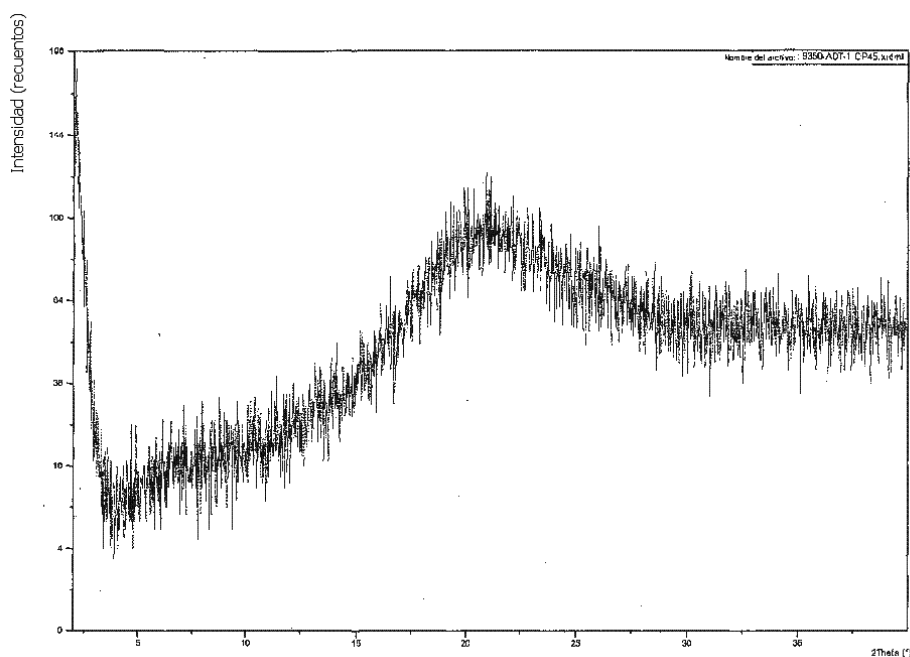
Se agitó una mezcla de Compuesto **1** (1,25 g, 1 equivalente) y ácido L-tartárico (0,5 g, 2 equivalentes) en alcohol isopropílico (3,9 g) a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 15 minutos. Se ajustó la solución resultante

a temperatura ambiente, posteriormente se introdujo metil terc-butil éter (45 g) para dar lugar a una suspensión. Se filtró el producto, se enjuagó a continuación con heptanos y se secó a vacío a 40 °C para dar un sólido blanquecino (rendimiento cuantitativo, 95,5 % de AN). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, J = 7,2, 6H), 1,32-1,47 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,24-2,52 (m, 6H), 2,60-2,72 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 4H), 3,88-3,99 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,28 (s, 2H)*, 4,47 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,61 (d, J = 7,2, 1H), 7,09-7,23 (m, 12H), 7,55 (d, J = 8,8, 1 H), 7,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). * tartrato, 2 equiv.



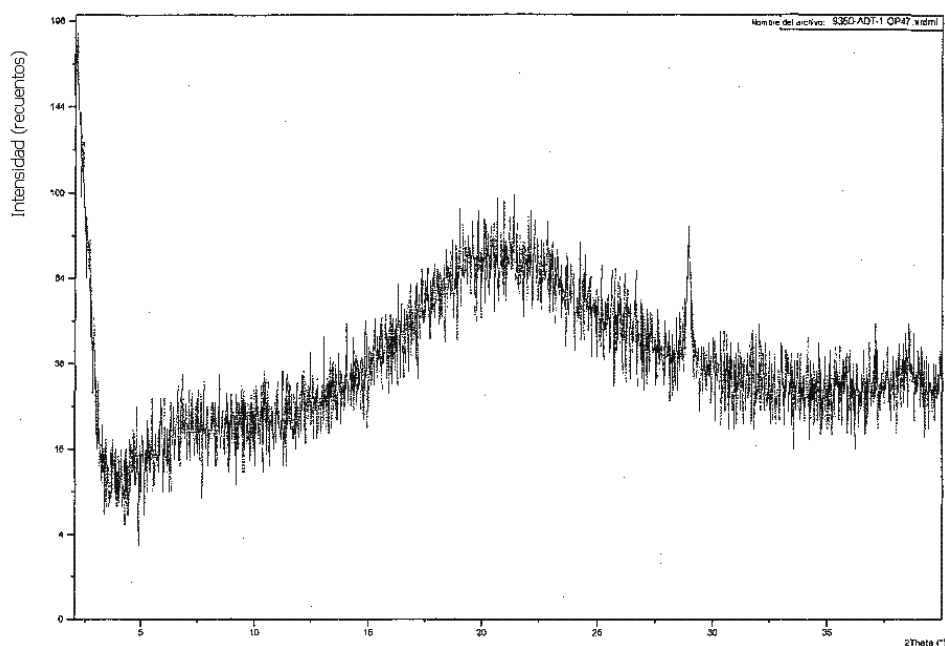
10 Ejemplo 5: Preparación de una Sal de Oxalato Representativa de la Invención

A una solución de ácido oxálico (0,28 g, 3,22 mmol, 2,4 equivalentes) en acetato de isopropilo (11 g) a temperatura ambiente, se introdujo una solución del Compuesto **1** (1 g, 1,29 mmol, 1,0 equivalentes) en acetato de isopropilo (3 g) gota a gota, a temperatura ambiente, seguido de heptano (10 g). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se filtró el producto y se enjuagó a continuación con heptanos y se secó a vacío a 40 °C para dar un sólido amarillo claro (1,27 g, rendimiento de un 99 %, AN de un 95,4 % por HPLC). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,95-3,01 (m, 2H), 4,07-3,20 (m, 4H), 3,20-2,37 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 4H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 16,4, 22,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,25 (m, 12H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). Oxalato (2 equivalentes basados en la proporción molar de ácido de entrada).



Ejemplo 6: Preparación de una Sal de Fumarato Representativa de la Invención

- 5 Se disolvió ácido fumárico (0,3 g, 2,58 mmol, 2 equivalentes) en alcohol isopropílico (5 g) a reflujo. Se introdujo el Compuesto **1** (1 g, 1,29 mmol, 1 equivalente). Se concentró a vacío la solución resultante en un baño ajustado a aproximadamente 40 °C. Se introdujeron acetato de isopropilo (25 g) y heptano (30 g). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se filtraron los sólidos y se secó a vacío a 40 °C. Se obtuvo un sólido blanquecino (1,02 g, 1,01 mmol en forma de bis fumarato, 78 %, AN de un 94,0 % por HPLC). RM ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,3 (d, 6H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 2,2-2,5 (m, 6H), 2,6-2,77 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,5-3,7 (m, 5H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,6 (S, 2H)*, 7,1-7,3 (m, 12H), 7,6 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,1 (s, 1H). *Fumarato, 2 equivalentes.
- 10

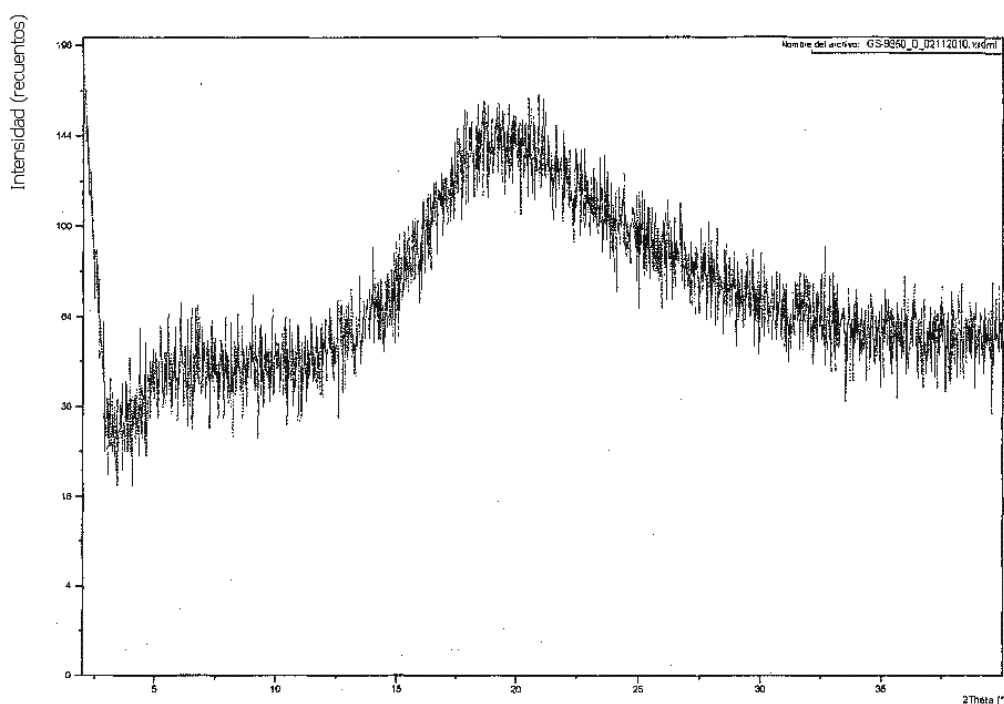


15

Ejemplo 7: Preparación de una Sal de Ácido Clorhídrico Representativa de la Invención

Se disolvió el Compuesto **1** (8,35 g, 10,8 mmol, 1 equivalente) en HCl 1,25 M en etanol (6,8 ml, HCl 8,5 mmol, 0,8 equivalentes). Se introdujo la solución resultante en metil terc-butil éter (84 g). Se concentró la mezcla resultante a

5 vacío a aproximadamente 40 °C. Se introdujo metil terc-butil éter (80 g). Se agitó la mezcla en condiciones ambientales. Se filtró el producto, se enjuagó a continuación con metil terc-butil éter, posteriormente se secó a vacío a aproximadamente 40 °C, para dar un sólido blanquecino (7,31 g, 9,0 mmol, rendimiento de un 83 %, AN de un 96,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, *J* = 6,8, 6H), 1,33-1,47 (m, 4H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,24-2,52 (m, 6H), 2,61-2,71 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,95-3,09 (m, 2H), 3,23 (ddd, *J* = 6,8, 6,8, 14 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 3H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,49 (dd, *J* = 16,4, 22,4 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,09-7,24 (m, 11H), 7,84-7,87 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,1 (a, 1H). Valoración: clorhidrato, 1 equivalente.

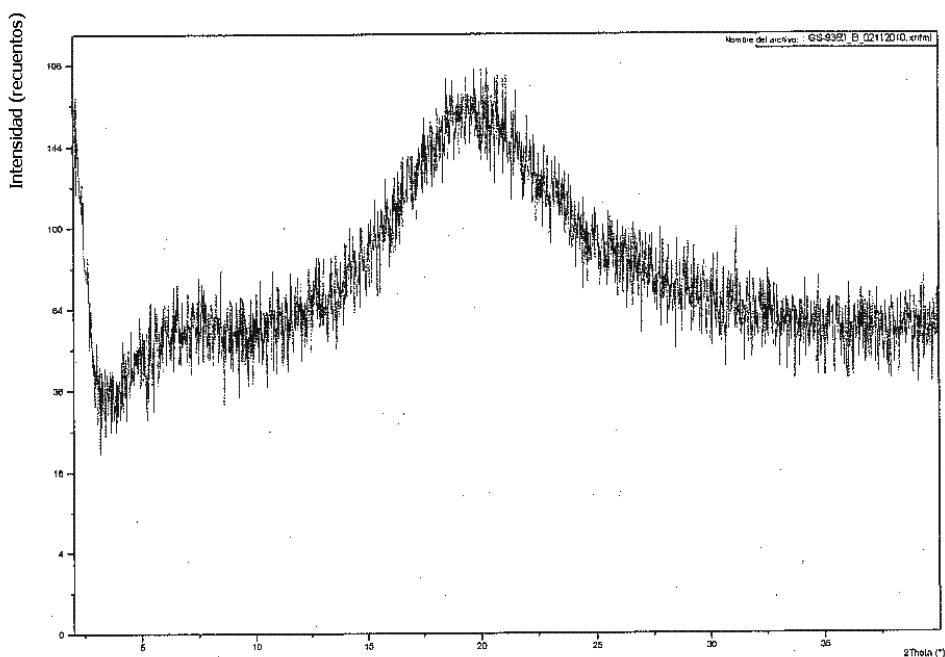


10

Ejemplo 8: Preparación de una Sal de Lactato Representativa de la Invención

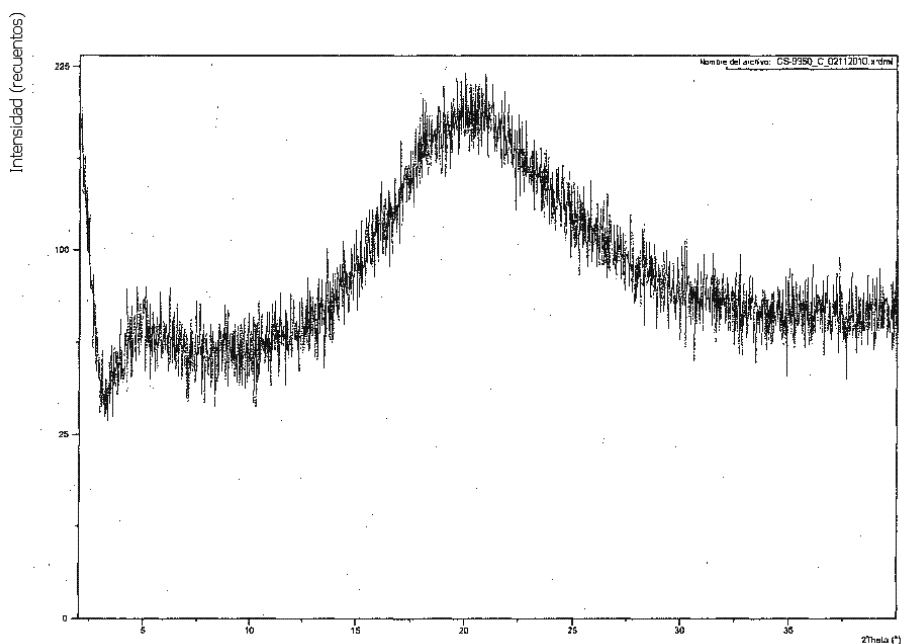
15 Se disolvieron el Compuesto 1 (2,7 g, 3,48 mmol, 1 equivalente) y ácido láctico (solución acuosa al 85 %, 0,37 g, 3,49 mmol, 1 equivalente) en etanol (10,5 g). Se concentró la solución resultante a vacío, y se co-evaporó con tolueno. Se disolvió el concentrado en tolueno (9 g), y se introdujo en heptanos a aproximadamente 5 °C. Se agitó la suspensión resultante a aproximadamente 5 °C, posteriormente se filtró y se enjuagó a continuación con heptanos. Se secó el producto a aproximadamente 40 °C para dar un sólido marrón claro (2,81 g, 3,24 mmol, rendimiento de un 93 %, AN de un 97,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)*, 1,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,62 (dt, *J* = 6,8, 20,8 Hz, 1 H), 1,76 (dt, *J* = 6,6, 20, 1 H), 2,15-2,34 (m, 6H), 2,60-2,66 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,23 (ddd, *J* = 7,2, 13,6, 20,8 Hz), 3,51 (t, *J* = 4,4, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 6,8, 13,8 Hz, 1H)*, 4,09 (dd, *J* = 6,8, 12,8 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,07-7,24 (m, 12H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). * lactato, 1 equivalente.

20



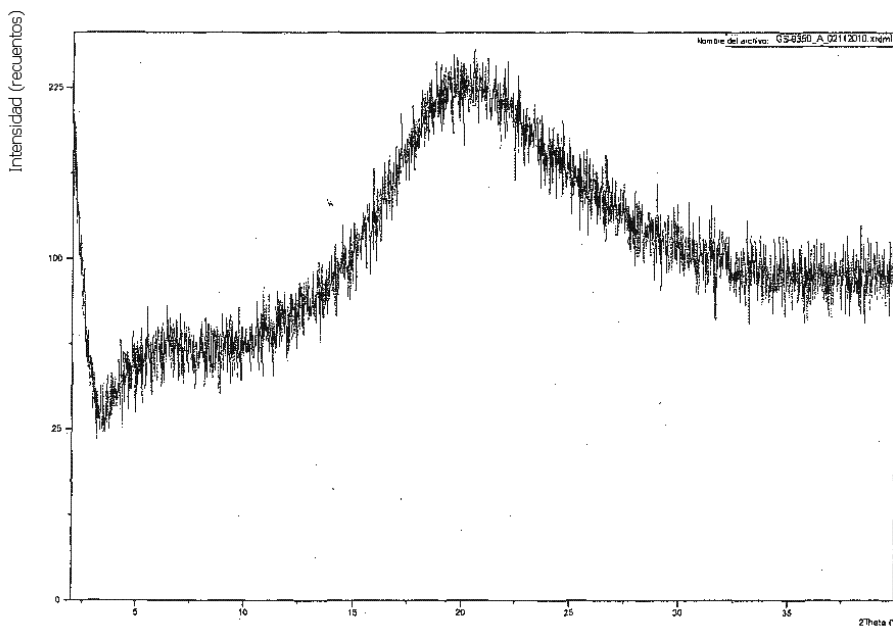
Ejemplo 9: Preparación de una Sal de Fosfato Representativa de la Invención

- 5 Se disolvieron el Compuesto 1 (4,70 g, 6,06 mmol, 1 equivalente) y H_3PO_4 (0,72 g, 85 %, 6,24 mmol, 1 equivalente) en alcohol isopropílico (10 g) a aproximadamente 40 °C. Se ajustó la mezcla a temperatura ambiente. Se introdujeron heptanos (80 g). Se agitó la suspensión resultante en condiciones ambientales. Se filtró el producto y se enjuagó a continuación con heptanos, después se secó a vacío a aproximadamente 40 °C para dar un sólido marrón claro (5,2 g, 5,74 mmol, rendimiento de un 95 %). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,30 (d, J = 7,2, 6H), 1,3 5-1,40 (m, 4H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,26-2,48 (m, 6H), 2,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,89 (s, 3 H), 3,23 (ddd, J = 7,2, 7,2, 20,8 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,88-3,98 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,62 (d, J = 7,4, 1H), 7,10-7,23 (m, 12H), 7,56 (d, J = 8,4, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). Valoración: fosfato, 1 equivalente.



- 15
- #### Ejemplo 10: Preparación de una Sal de Sulfato Representativa de la Invención
- 20 Se disolvieron el Compuesto 1 (3,47 g, 4,47 mmol, 1 equivalente) y H_2SO_4 conc. (250 μ l, 4,46 mmol, 1 equivalente) en alcohol isopropílico (10,5 g) a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a sequedad a vacío. Se disolvió el

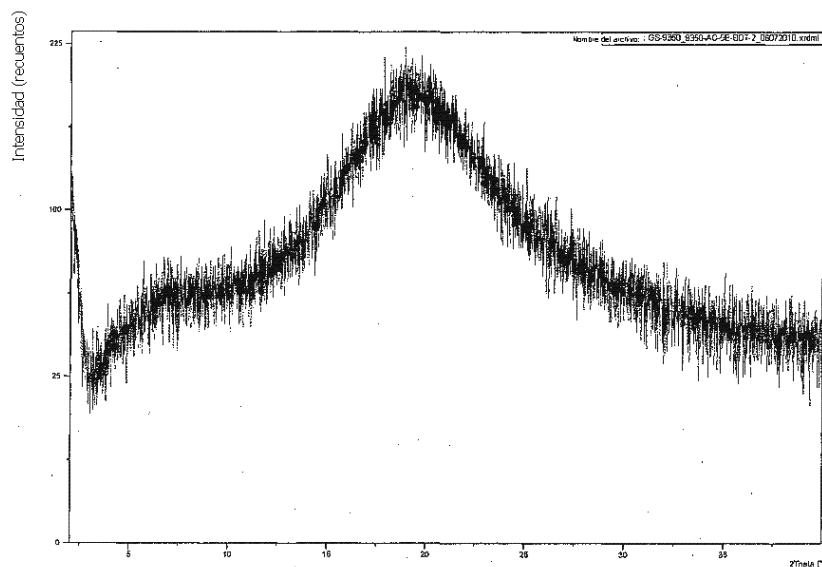
- 5 residuo en una mezcla de dimetoxietano (60 g) e isopropanol (5 g). Se introdujo la solución en metil terc-butil éter (175 g) y se agitó la suspensión resultante en condiciones ambientales. Se filtró el producto, se enjuagó a continuación con metil terc-butil éter y se secó a vacío a 40 °C para dar un sólido blanquecino (2,63 g, 3,01 mmol, rendimiento de un 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, J = 7,2, 6H), 1,34-1,45 (m, 4H), 1,83-2,02 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 6,4 16,0 Hz, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,97-3,11 (m, 4H), 3,23 (ddd, J = 6,4, 6,4, 13,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,6, 22 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 3H), 3,90-4,00 (m, 3H), 4,18 (dd, J = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,54 (d, J = 7,8, 1 H), 7,10-7,24 (m, 12H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,61 (a, 1H). Valoración: sulfato, 1 equivalente.



10

Ejemplo 11: Preparación de una Sal de Malato Representativa de la Invención

- 15 Se disolvieron el Compuesto 1 (2,0 g, 2,58 mmol, 1 equivalente) y ácido (S)-(-) málico (348 mg, 2,60 mmol, 1 equivalente) en diclorometano (6,7 g) a temperatura ambiente. Se introdujo la solución resultante en metil terc-butil éter (75 g). Se filtraron los sólidos, y se enjuagó a continuación con metil terc-butil éter. Se secó el producto a vacío a 40 °C para dar un sólido blanquecino (1,28 g, 1,41 mmol, rendimiento de un 54 %, AN de un 98,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (d, J = 7,2, 6H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,64 (ddd, J = 7,2, 7,2, 13,6, 1H), 1,76 (ddd, J = 6,8, 6,8, 13,6 Hz), 2,20-2,45 (m, 7H), 2,55-2,67 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 3,23 (ddd, J = 7,2, 7,2, 14,0 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 7,2, 12,8, 1 H), 4,21 (dd, J = 5,6, 7,6, 1H)*, 4,47 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 12H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H). * malato, 1 equivalente.
- 20



Ejemplo 12: **Determinación de Temperaturas de Transición Vítreas**

Las temperaturas de transición vítrea para los sólidos preparados en los Ejemplos 1-11 se muestran en la siguiente tabla. Se usó calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC) para caracterizar las sales de la invención. Se colocaron las muestras sólidas en un recipiente de aluminio herméticamente sellado con un orificio. Se aplicó una amplitud de modulación de $\pm 0,8$ °C con un periodo de 60 segundos a la muestra calentada a 2 °C/minuto bajo purga de nitrógeno seco usando un instrumento TA (New Castle, DE, EE.UU.) modelo 1000. Se aplicaron ciclos de frío-calor para permitir la evaporación de humedad durante el primer ciclo y para borrar el historial térmico de la muestra, lo cual permitió la determinación de la temperatura de transición vítrea intrínseca (T_g) en estado seco.

Temperaturas de transición vítrea para sales representativas del Compuesto 1

Forma de Sal	T _g (°C) Primer calentamiento	T _g (°C) Segundo Calentamiento
Xinafoato	49	51
Gentisato	62	62
Fosfato	66	69
Sulfato	71	71
Citrato	59	60
Tosilato	32	46
Tartrato	44	66
Bromuro	68	68
Dicloroacetato	ND	34
Naftalensulfato	58	58
Alcanforsulfonato	66	66
Nicotinato	19,6	36
Lactato	2	17
Hipurato	31	44
Etanosulfonato	-0,23	37
Malonato	14	36
Succinato	16	35
Fumarato	37	51
Cetoglutarato	24	42
Benzoato	14	23
Besilato	30	52
Edisilato	33	93
Sacarinato	37	56
Ascorbato	42	60
Clorhidrato	34	59
Maleato	24	37
Oxalato	34	46

Ejemplo 13: **Determinación de las Propiedades Higroscópicas**

Se midió el carácter higroscópico de las sales de la invención colocando 20-50 mg de la muestra en un vial de centelleo sin tapa. Se almacenó el vial a temperatura ambiente en un desecador de la marca Pyrex (VWR, International, CT). Se controló la humedad dentro del desecador a un 55 % de HR y un 75 % de HR usando soluciones acuosas saturadas de nitrito de magnesio y cloruro de sodio, respectivamente. Se confirmó la humedad relativa usando un aparato de registro de higrómetro digital (WWR International, CT). También se colocó el vial de centello vacío en el desecador como control. Se determinó la ganancia de peso de todas las muestras trascurridas 24 horas; no se determinó si se alcanzó el equilibrio tras ese periodo. También se apreció la observación visual de la transición de fase.

La Tabla siguiente recoge los datos de carácter higroscópico para sales representativas del compuesto 1.

Carácter higroscópico a temperatura ambiente

Forma de Sal	55 % HR		75 % HR	
	% de ganancia de peso	Transición de Fase	% de ganancia de peso	Transición de Fase
Xinafoato	0,29	No	1,97	No
Gentisato	2,17	No	5,2	No
Fosfato	4,52	No	7,9	Parcial
Sulfato	4,60	Parcial	10,3	Sí
Citrato	3,17	No	6,5	Parcial

Forma de Sal	55 % HR		75 % HR	
	% de ganancia de peso	Transición de Fase	% de ganancia de peso	Transición de Fase
Tosilato	3,11	Parcial	6,5	Sí
Tartrato	3,23	No	7,6	Parcial
Bromuro	3,24	No	6,0	Sí
Dicloroacetato	3,36	Sí	7,3	Sí
Naftalensulfato	2,80	No	5,8	Sí
Alcanforsulfonato	2,99	No	5,9	Sí
Nicotinato	2,07	Sí	ND	Sí
Lactato	ND	ND	5,76	Sí
Hipurato	3,37	Parcial	5,61	Sí
Etanosulfonato	8,78	Sí	16,2	Sí
Malonato	3,43	Sí	6,18	Sí
Succinato	3,95	Sí	6,09	Sí
Fumarato	2,11	No	6,02	Sí
Cetoglutarato	3,27	Sí	5,23	Sí
Benzoato	1,99	Sí	3,63	Sí
Besilato	1,83	Parcial	6,59	Sí
Edisilato	6,01	Sí	10,7	Sí
Sacarinato	1,89	No	4,09	Sí
Ascorbato	3,23	No	7,56	Sí
Clorhidrato	4,32	Parcial	6,92	Sí
Maleato	4,41	Sí	6,67	Sí
Oxalato	4,38	Parcial	9,36	Sí

Ejemplo 14: Preparación de Sales Representativas de la Invención

- 5 Se disolvió una sal del Compuesto 1 en acetona a una concentración objetivo de un 20 % en peso/peso y se secó por pulverización usando una secadora de pulverización GEA-Niro SDMicro™. La tasa de alimentación de la solución varió de 3-5 g/ml con una presión de gas de atomización de 0,6-1 bar y una tasa de gas de secado de aproximadamente 24 kg/h. Se mantuvo la temperatura del gas de secado en aproximadamente 45-50 °C y la temperatura de salida varió entre 40-45 °C.
- 10 A continuación, se muestran la temperatura de transición vítrea y el carácter higroscópico de las sales secadas por pulverización del compuesto de la invención.

API	Tg (°C)	Carácter higroscópico			
		Ganancia de peso a 55 % HR (%)	Transición de fase	Ganancia de peso a 75 % HR (%)	Transición de fase
Compuesto 1 gentisato	61	3,1	no	5,6	Parcial
Compuesto 1 xinafoato	42	2,6	no	3,3	no
Compuesto 1 tartrato	67	5,8	no	6,3	Si
Compuesto 1 fosfato	92	4,7	no	8,0	Si
Compuesto 1 fumarato	31	3,2	no	6,0	Si
Compuesto 1 sacarinato	36,4	nd	no	4,0	Si
Compuesto 1 cloruro	35	7,8	Parcial	9,4	Si

Ejemplo 15: Formulaciones Representativas de la Invención

- 15 Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un sólido amorfo del compuesto de fórmula I ("Compuesto X") para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Compuesto X	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa de sodio	12,0

ES 2 543 923 T3

Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Comprimido 2</u>		<u>mg/comprimido</u>
Compuesto X		20,0
Celulosa microcristalina		410,0
Almidón		50,0
Glicolato de almidón de sodio		15,0
Estearato de magnesio		<u>5,0</u>
		500,0

<u>(iii) Cápsula</u>		<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X		10,0
Dióxido de silicio coloidal		1,5
Lactosa		465,5
Almidón pregelatinizado		120,0
Estearato de magnesio		<u>3,0</u>
		600,0

<u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>		<u>mg/ml</u>
Compuesto X		1,0
Fosfato de sodio dibásico		12,0
Fosfato de sodio monobásico		0,7
Cloruro de sodio		4,5
Solución 1,0 N de hidróxido de sodio (ajuste de pH a 7,0-7,5)		c.s.
Agua para inyección		c.s. ad 1 ml

<u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>		<u>mg/ml</u>
Compuesto X		10,0
Fosfato de sodio monobásico		0,3
Fosfato de sodio dibásico		1,1
Polietilenglicol 400		200,0
Solución 01 N de hidróxido de sodio (ajuste de pH a 7,0-7,5)		c.s.
Agua para inyección		c.s. ad 1 ml

5

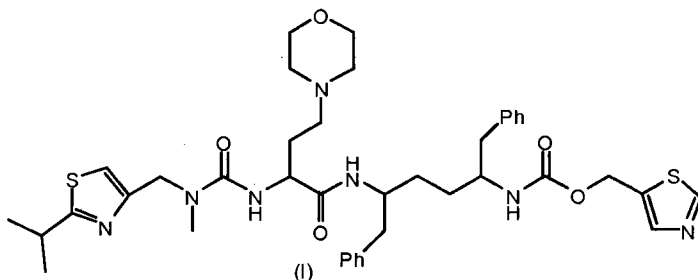
<u>(vi) Aerosol</u>		<u>mg/bote</u>
Compuesto X		20,0
Ácido oleico		10,0
Tricloromonofluorometano		5.000,0
Diclorodifluorometano		10.000,0
Diclorotetrafluoroetano		5.000,0

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

10

REIVINDICACIONES

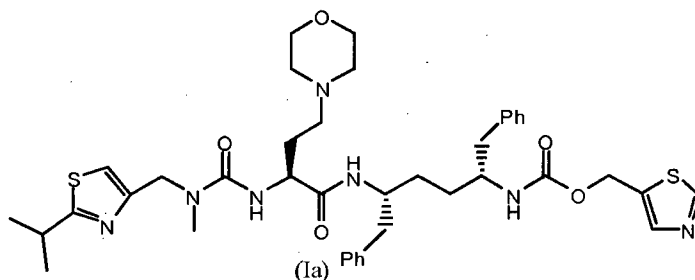
1. Un sólido amorfo de una sal de un compuesto de fórmula (I):



5 que no está revestido sobre una partícula de sílice, en donde la sal es (i) una sal de citrato, tartrato, oxalato, fumarato, clorhidrato, lactato, fosfato, sulfato o malato, o (ii) una sal de xinafoato, tosilato, bromuro, dicloroacetato, naftalensulfato, alcanforsulfonato, nicotinato, hipurato, etanosulfonato, malonato, succinato, cetoglutarato, benzoato, besilato, edisilato, sacarinato, ascorbato o maleato.

10 2. El sólido amorfo de la reivindicación 1 que tiene una temperatura de transición vítrea de al menos aproximadamente 40 °C, opcionalmente de al menos aproximadamente 50 °C.

15 3. El sólido amorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



20 4. Una composición farmacéutica que comprende un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Un comprimido que comprende un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

25 6. Una composición farmacéutica que comprende un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3; fumarato de tenofovir y disoproxilo; emtricitabina y elvitegravir.

7. Un sólido amorfo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en un método para inhibir la actividad de citocromo P-450 en un animal.

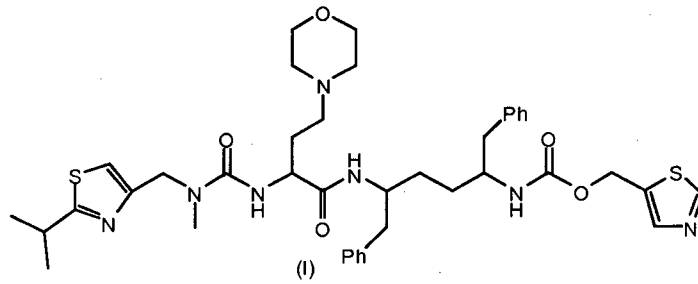
30 8. Un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido de VIH, inhibidores integrasa de VIH e inhibidores de CCR5, para su uso en un método para el tratamiento de una infección por VIH.

35 9. Un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en terapia médica.

10. Un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

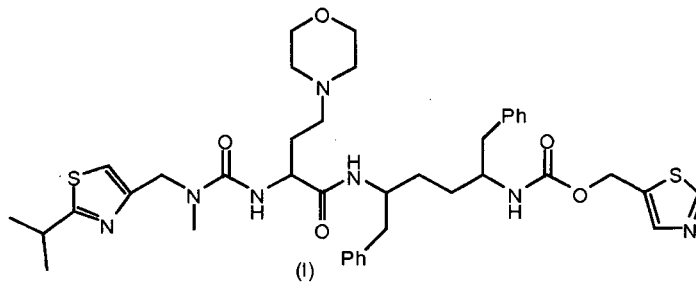
40 11. Un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH en un mamífero.

45 12. Un método para la preparación de un sólido amorfo de una sal de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende: a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I):



con un ácido requerido en un primer disolvente, y b) añadir un segundo disolvente en condiciones que permitan la formación de una sal.

- 5 13. Un método para la preparación de un sólido amorfo de una sal de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende secar por pulverización una solución que comprende un compuesto de fórmula (I):



y un ácido requerido en condiciones que permitan la formación de una sal.

- 10 14. Un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar el sólido amorfo que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la composición farmacéutica.
- 15 15. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende; combinar un sólido amorfo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, fumarato de tenofovir y disoproxilo, emtricitabina y elvitegravir para proporcionar la composición farmacéutica.