

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 811**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2011 E 15164931 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2932970**

54 Título: **Terapia antivírica**

30 Prioridad:

27.01.2010 US 298589 P

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

01.06.2018

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE COMPANY (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808 , US**

72 Inventor/es:

UNDERWOOD, MARK RICHARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 670 811 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

Terapia antivírica

Antecedentes de la invención

5 El virus de inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunológico, en particular de las células-T CD4+, con una susceptibilidad concomitante con las infecciones oportunistas, y de su precursor, el complejo relacionado con SIDA ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus; la conversión de su ARN en ADN se lleva a cabo a través de la acción de la enzima transcriptasa inversa. Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa inhiben la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos.

10 Además de CD4, el VIH requiere de un co-receptor para entrar en las células diana. Los receptores de quimiocina funcionan junto con CD4 como co-receptores para el VIH. Los receptores de quimiocina CXCR4 y CCR5 se han identificado como los co-receptores principales para el VIH-1. CCR5 actúa como un correceptor principal para la fusión y la entrada del VIH trófico en macrófagos en las células huésped. Se piensa que estos receptores de quimiocina tienen una función esencial en el establecimiento y en la diseminación de una infección por VIH. Por consiguiente, se piensa que los antagonistas de CCR5 son útiles como agentes terapéuticos activos contra el VIH.

15 Como en el caso de otros diversos retrovirus, el VIH codifica la producción de una proteasa que lleva a cabo la disociación posterior a la traducción de los polipéptidos precursores en un proceso necesario para la formación de viriones infecciosos. Estos productos genéticos incluyen pol, que codifica el virión de polimerasa de ADN dependiente del ARN (transcriptasa inversa), una endonucleasa, la proteasa de VIH y gag, que codifica las proteínas nucleares del virión.

20 Un enfoque del diseño de fármacos antivíricos ha sido el de crear compuestos que inhiban la formación de viriones infecciosos mediante la interferencia con el procesamiento de los precursores de poliproteína vírica. El procesamiento de estas proteínas precursoras requiere de la acción de las proteasas codificadas por el virus que son esenciales para la replicación. El potencial antivírico de inhibición de la proteasa de VIH se ha demostrado usando inhibidores de peptidilo.

25 Un paso requerido en la replicación del VIH en las células-T humanas es la inserción de ADN pro-vírico mediante la integrasa víricamente codificada en el genoma de la célula huésped. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en un proceso que implica el ensamblaje de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN vírico, la disociación de dos nucleótidos a partir de los extremos terminales 3' del ADN pro-vírico lineal, y la unión covalente de los extremos terminales 3' OH retirados del ADN pro-vírico en un corte escalonado hecho en el sitio diana del huésped. La síntesis de reparación del hueco resultante se puede llevar a cabo mediante las enzimas celulares. Los inhibidores de la integrasa de VIH pueden ser eficaces en el tratamiento de SIDA y en la inhibición de la replicación vírica.

30 La administración de combinaciones de compuestos terapéuticos en el tratamiento de la infección por VIH y las condiciones relacionadas, pueden dar como resultado una actividad antivírica potenciada, una toxicidad reducida, una progresión retardada hasta la resistencia y un aumento en la eficacia del fármaco. Las combinaciones administradas en una sola unidad de dosificación pueden dar como resultado un aumento en el cumplimiento del paciente, a medida que se reduce la carga de la píldora y se simplifican los programas de dosificación. Sin embargo, no todos los compuestos son adecuados para su administración en combinaciones. Los factores que tienen influencia sobre la factibilidad de las combinaciones incluyen la inestabilidad química de los compuestos, el tamaño de la unidad de dosificación, el potencial de actividades antagonistas o meramente aditivas de los compuestos combinados y las dificultades para lograr una formulación adecuada.

35 Continúa existiendo una necesidad de encontrar agentes terapéuticos adecuados para usarlos en composiciones farmacéuticas de combinación y factibles para tratar la infección por VIH. Debido a su alta potencia y perfil farmacocinético, algunos inhibidores de la integrasa de VIH son atractivos como componentes en la terapia de combinación.

40 El uso de GSK1349572 (dolutegravir) en el tratamiento del VIH se describe en "A Phase IIb Pilot Study to Assess the Antiviral Activity of GSK1349572 Containing Regimen in Antiretroviral Therapy (ART)-Experienced, HIV-1-infected Adult Subjects with Raltegravir Resistance", enero de 2010.

El documento 2009/007441 describe una forma cristalina de TCM278 (rilpivirina) y su uso en el tratamiento de infección por VIH.

Breve descripción de las figuras

55 Figura 1 de Referencia: inhibición de HIV-1_{III_B} por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación

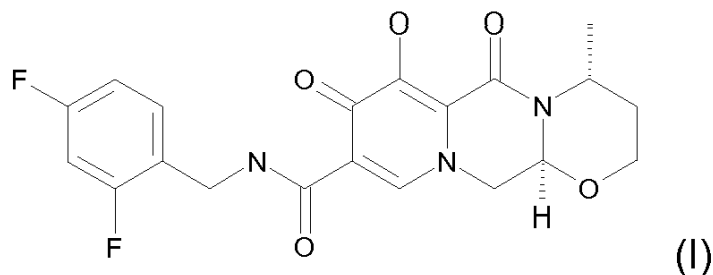
con abacavir (ABC).

Figura 2 de referencia: inhibición de HIV-1_{III}B por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con efavirenz (EFV).

5 Figura 3 de Referencia: inhibición de HIV-1_{III}B por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con lopinavir (LPV).

Sumario de la invención

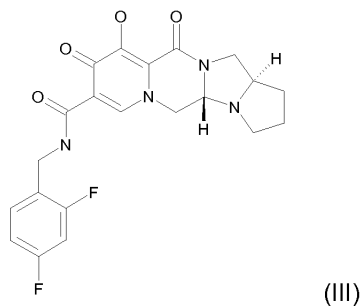
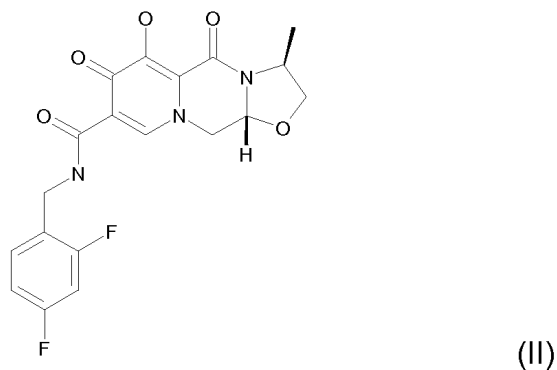
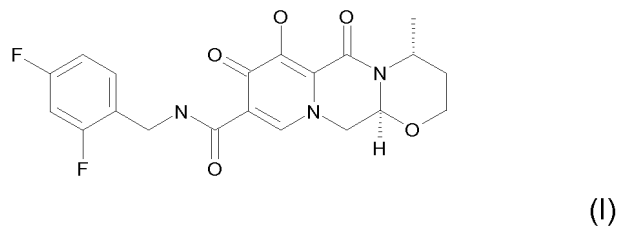
La presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente de la misma. La combinación es útil en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención y/o el tratamiento de infección por VIH, y en el tratamiento de SIDA y/o ARC. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los asuntos que no están abarcados por el por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

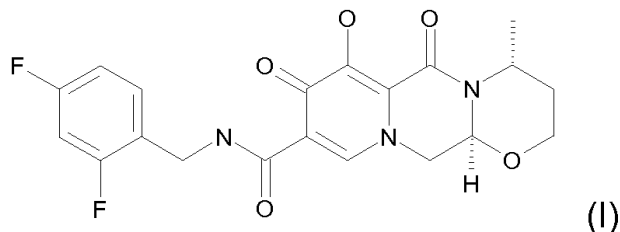
15 La presente invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) siguientes:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos

(NRTI), inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR4, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración e inhibidores de integrasa.

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de fórmula I



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente de la misma.

La presente divulgación se refiere a procedimientos para el tratamiento de la infección por VIH, SIDA y las afecciones relacionadas con el SIDA mediante la administración a un sujeto, de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI), inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR4, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, e inhibidores de integrasa.

Un compuesto de fórmula (I) también es conocido como GSK1349572. Un nombre químico del compuesto de fórmula (I) es (4R,12aS)-N-[2,4-fluoro-fenil]-metil]-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-2H-pirido-[1',2':4,5]-pirazino-[2,1-b][1,3]-oxazina-9-carboxamida.

15 Un nombre químico del compuesto de fórmula (II) es (3S,11aR)-N-[(2,4-difluoro-fenil)-metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo-[3,2-a]-pirido-[1,2-d]-pirazina-8-carboxamida.

Un nombre químico del compuesto de fórmula (III) es (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluoro-fenil)-metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido-[1,2-a]-pirrolo-[1',2':3,4]-imidazo-[1,2-d]-pirazina-8-carboxamida.

20 La expresión "vehículo o coadyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o coadyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de la presente divulgación, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo, y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del agente antivírico.

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente o a la mejora de una medición verificable asociada con un trastorno particular, y puede incluir la supresión de la recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático, tal como un paciente en el que ha llegado a ser latente una infección vírica. El tratamiento puede incluir la profilaxis, que se refiere a la prevención una enfermedad o afección, o a la prevención de la aparición de los síntomas de esta enfermedad o afección, en un paciente. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

30 Tal como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un paciente, un animal o una muestra biológica.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la divulgación incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y benceno-sulfónico. Se pueden usar otros ácidos, tales como el ácido oxálico, aunque por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la divulgación y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas a partir de las bases apropiadas incluyen las sales de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, de magnesio), de amonio, NW_4^+ (en la que W es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), y de otras aminas. Una sal conveniente es la sal de sodio.

Las sales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la presente divulgación con una base o un ácido apropiados en un solvente apropiado puede proporcionar la sal correspondiente.

45 La presente divulgación se refiere los procedimientos para el tratamiento o la prevención de infección vírica, por ejemplo, una infección por VIH, en un ser humano, que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTI),

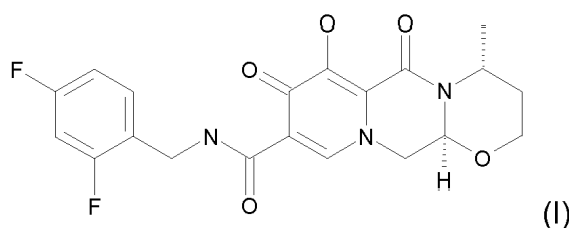
inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR4, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, e inhibidores de integrasa. La combinación se puede administrar de una manera simultánea o en secuencia.

5 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) son particularmente adecuados para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones por VIH y de las afecciones asociadas. La referencia en el presente documento al tratamiento puede extenderse hasta la profilaxis, así como al tratamiento de las infecciones establecidas, los síntomas y las afecciones clínicas asociadas, tales como el complejo relacionado con SIDA (ARC), el sarcoma de Kaposi, y la demencia por SIDA.

10 Las terapias de combinación comprenden la administración de un compuesto de la presente divulgación o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente farmacéuticamente activo. Los ingredientes activos y los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar simultáneamente (es decir, de una manera concurrente), ya sea en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas, o en una secuencia en cualquier orden. Las cantidades de los ingredientes activos y los agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

15 Los ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento de infecciones víricas o de las afecciones asociadas. Entre estos agentes están los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, fosfonatos de nucleósidos acíclicos, por ejemplo, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxi-propil)-citosina (HPMPC), ácido [[[(2-(6-amino-9H-purin-9-il)-etoxi)-metil]-fosfiniliden]-bis-(oxi-metilen)-2,2-dimetil-propanoico (bis-POM PMEA, adefovir-dipivoxil), adefovir, ácido [[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metil-etoxi]-metil]-fosfónico (tenofovir), disoproxil-fumarato de tenofovir, y éster bis-(isopropoxicarboniloximetílico) del ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metil-etoxi]-metil]-fosfónico (bis-POC-PMPA); inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos, por ejemplo, 3'-azido-3'-desoxi-timidina (AZT, zidovudina), 2',3'-didesoxi-citidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-didesoxi-adenosina, 2',3'-didesoxi-inosina (ddl, didanosina), 2',3'-dideshidrotimidina (d4T, estavudina), (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il)-citosina (lamivudina), cis-1-(2-(hidroxi-metil)-1,3-oxatiolan-5-il)-5-fluoro-citosina (FTC, emtricitabina), (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclo-propil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol (abacavir), fozivudina-tidoxil, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, apricitabina y festinavir (OBP-601); inhibidores de proteasa, por ejemplo, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, brecanavir, palinavir, lasinavir, TMC-310911, DG-17, PPL-100, y SPI-256; inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTI), por ejemplo, nevirapina, delavirdina, efavirenz, GSK2248761 (IDX-12899), lersivirina (UK-453,061), rilpivirina (TMC-278), etravirina, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina y RDEA-806; inhibidores de integrasa, por ejemplo, raltegravir, elvitegravir y JTK-656; antagonistas de CCR5 y/o CXCR4, por ejemplo, maraviroc, vicriviroc (Sch-D), TBR-652 (TAK-779), TAK-449, PRO-140, GSK706769, y SCH-532706; inhibidores de fusión, por ejemplo, enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, ibalizumab (TNX-355), BMS-378806 (BMS-806), BMS-488043, KD-247, inhibidores de 5-hélice e inhibidores de unión a VIH; e inhibidores de maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-344 y PA-457).

La presente divulgación proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

40 La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir de abacavir, efavirenz, o lopinavir. La presente divulgación proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y abacavir.

45 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

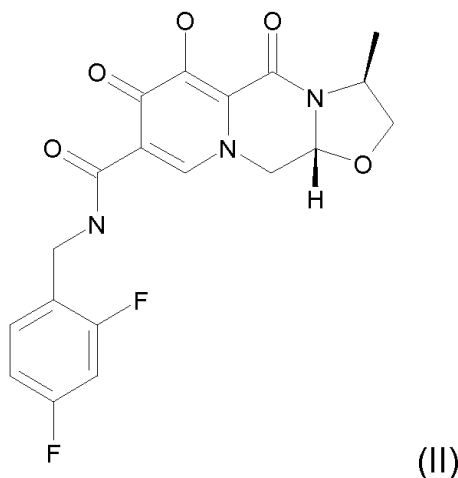
50 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un

sujeto un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir.

5 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: lamivudina, abacavir, efavirenz, tenofovir, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos.

10 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: abacavir, efavirenz y lopinavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos.

La presente divulgación proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir de abacavir, efavirenz, y lopinavir. La presente divulgación proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir.

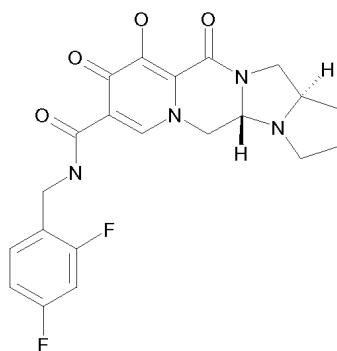
20 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

25 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir.

30 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos.

35 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: abacavir, efavirenz, y lopinavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos.

La presente divulgación proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

5 La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir de abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente divulgación también proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir.

10 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados a partir del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

15 La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto una combinación de un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir.

20 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos.

25 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: abacavir, efavirenz y lopinavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y abacavir, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La presente divulgación proporciona combinaciones, procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas tal como se han descrito anteriormente, en los que una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) es una sal de sodio.

30 La presente divulgación proporciona combinaciones, procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas tal como se han descrito anteriormente, en los que uno o más agentes terapéuticos son una sal farmacéuticamente aceptable de dichos agentes terapéuticos, por ejemplo, hemisulfato de abacavir, fosamprenavir-calcio, sulfato de atazanavir, disoproxil-sulfato de tenofovir, maleato de vicriviroc o bevirimat-dimeglumina.

35 La presente divulgación proporciona procedimientos de tratamiento tal como se han descrito anteriormente, en los que el sujeto es un ser humano.

La presente divulgación proporciona combinaciones, procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas tal como se han descrito anteriormente, en los que la combinación se administra secuencialmente.

40 La presente divulgación proporciona combinaciones, procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas tal como se han descrito anteriormente, en los que la combinación se administra simultáneamente o de una manera concurrente.

Los compuestos de fórmula (I), (II), y (III) se pueden preparar mediante los procedimientos divulgados en los documentos WO 2006/116764, US61/193.634 (WO2010/068253) o US61/193.636 (WO2010/068262).

El abacavir se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 5.034.394; 5.089.500; 6.294.540; 5.641.889; 5.840.990; 5.919.941; 5.808.147; 6.392.085; 6.448.403; 5.917.041; 6.087.501;

5.917.042; 6.555.687; 6.552.193; 6.870.053; 6.294.540; 6.340.587 o 6.646.125.

La lamivudina se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 5.047.407; 7.119.202; 5.905.082; 5.696.254; 5.663.320; 5.693.787; 6.051.709 o 6.329.522.

5 El tenofovir se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 5.922.695; 5.935.946; 5.977.089; 6.043.230. 6.069.249.

El efavirenz se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 5.519.021; 5.663.169; 5.811.423; 6.555.133; 6.639.071 o 6.939.964.

El GSK2248761 se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 7.534.809.

10 La lersivirina se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 7.109.228.

El lopinavir se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 5.914.332.

El fosamprenavir se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 6.436.989; 6.514.953 o 6.281.367.

15 El atazanavir se puede elaborar mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nº 5.849.911 o 6.087.383.

20 En un aspecto de la divulgación, un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular en composiciones, junto con uno o más agentes terapéuticos. La composición puede ser una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), uno o más agentes terapéuticos y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad de una combinación de la presente divulgación eficaz para tratar o prevenir una infección vírica, por ejemplo, una infección por VIH, en una muestra biológica o en un paciente. En otra realización, las combinaciones de la divulgación y las composiciones farmacéuticas de las mismas, que comprenden una cantidad de una combinación de la presente divulgación eficaz para inhibir la replicación vírica o para tratar o prevenir una infección o enfermedad o trastorno vírico, por ejemplo, una infección por VIH, y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, se puede formular para su administración a un paciente, por ejemplo, para su administración oral.

30 La presente divulgación proporciona combinaciones de acuerdo con la divulgación para usarlas en terapia médica, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de una infección vírica, por ejemplo, de una infección por VIH y las afecciones asociadas. Los compuestos de acuerdo con la divulgación son especialmente útiles para el tratamiento de SIDA y las afecciones clínicas relacionadas, tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con SIDA, tales como complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical, afecciones positivas a anticuerpos anti-VIH y positivas a VIH, incluidas dichas afecciones en pacientes asintomáticos.

35 De acuerdo con otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento o la prevención de los síntomas o efectos de una infección vírica en un paciente infectado, por ejemplo, un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a este paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de una combinación de acuerdo con la divulgación. De acuerdo con un aspecto de la divulgación, la infección vírica es una infección retrovírica, en particular, una infección por VIH.

40 La presente divulgación incluye además el uso de una combinación de acuerdo con la divulgación en la elaboración de un medicamento para su administración simultánea (concurrente) o secuencialmente a un sujeto, para el tratamiento de una infección vírica, en particular, una infección por VIH.

45 La presente divulgación proporciona además un procedimiento para el tratamiento de una afección clínica en un paciente, por ejemplo, en un mamífero, incluido un ser humano, afección clínica que incluye las que se discutieron anteriormente en el presente documento, que comprende tratar a dicho paciente con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la divulgación. La presente divulgación también incluye un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente.

50 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar con un agente que se sepa que inhibe o reduce el metabolismo de los compuestos, por ejemplo, ritonavir. En consecuencia, la presente divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, mediante la administración de un compuesto de la presente divulgación en combinación con un inhibidor metabólico. Esta combinación se puede administrar de una manera simultánea o secuencial.

En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones anteriormente mencionadas estará en el intervalo

de 0,01 a 250 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) al día, en el intervalo de 0,1 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día; en el intervalo 1 a 30 miligramos por kilogramo de peso corporal al día; en el intervalo de 0,5 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal al día. A menos que se indique lo contrario, todos los pesos de los ingredientes activos se calculan como el compuesto progenitor de fórmula (I), (II) o (III) y otros agentes terapéuticos. Para las sales de los mismos, los pesos se aumentarían de una manera proporcional. La dosis deseada se puede presentar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En algunos casos, la dosis deseada se puede dar en días alternos. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan de 1 a 2.000 miligramos; de 5 a 500 miligramos; de 10 a 400 miligramos, de 20 a 300 miligramos de cada ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Las combinaciones se pueden administrar para alcanzar concentraciones máximas en plasma de cada ingrediente activo.

Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, es preferible que estén presentes en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden un ingrediente activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cada vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para su administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica e intravítrea). Las composiciones se pueden presentar de una manera conveniente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Estos procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación los ingredientes activos con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación, de una manera uniforme e íntima, los ingredientes activos con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se conforma el producto.

La presente divulgación incluye además una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en el que un compuesto de la presente divulgación o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico, se presentan por separado unos de otros, como un kit de partes.

Las composiciones adecuadas para su administración transdérmica se pueden presentar como parches separados adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Estos parches, de una manera adecuada, contienen el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente tamponada, o 2) disuelto y/o dispersado en un adhesivo o 3) dispersado en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente el 1 % al 25 %, preferentemente de aproximadamente el 3 % al 15 %. Como una posibilidad particular, el compuesto activo se puede suministrar a partir del parche mediante electrotransporte o iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas, comprimidos oblongos, sellos o comprimidos, que contienen cada una cantidad previamente determinada de los ingredientes activos; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se puede elaborar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, de los ingredientes activos en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón-glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), un agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar mediante el moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada. Los comprimidos se pueden recubrir o marcar opcionalmente, y se pueden formular de tal manera que se proporcione una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos de las mismas, usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden estar provistos opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino diferentes del estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen grageas, que comprenden los ingredientes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden al ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además del ingrediente activo, los vehículos conocidos en la técnica como apropiados.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con un vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato, u otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar de una manera conveniente mediante el mezclado de la combinación activa con los vehículos reblandecidos o fundidos, seguido por un enfriamiento y su conformación en los moldes.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración parenteral incluyen soluciones para inyección isotónicas estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos y solutos que hagan que la composición farmacéutica sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros sistemas en micropartículas que se diseñen para dirigir el compuesto hacia los componentes de la sangre o hacia uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiera solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase anteriormente descrita.

20 Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria incluyen las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de los ingredientes activos, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden presentar como paquetes para los pacientes que contengan uno o más cursos de tratamiento en un solo paquete, por ejemplo, un paquete alveolado. Se entenderá que la administración de la combinación de la divulgación por medio de un solo paquete para el paciente, o paquetes de cada composición para el paciente, es una característica adicional de la divulgación.

Se debe entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración con el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, los adecuados para su administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes y agentes saborizantes.

30 Ejemplos de referencia

Ejemplo de referencia 1: Actividad Biológica

Ensayos

Procedimiento

35 La actividad antivírica de VIH se midió por medio de un procedimiento colorimétrico basado en tetrazolio en la línea celular MT-4 transformada con el virus de leucemia de células-T humanas (HTLV-1). Se diluyeron partes alícuotas del compuesto de ensayo de manera vertical a través de una placa de ensayo maestra de pocillos profundos (RPMI 1640, suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento en volumen/volumen y 10 µg/ml de gentamicina), en concentraciones que fueron aproximadamente 40 veces más elevadas que la concentración del ensayo final. Las diluciones en serie se realizaron en cualquier proporción de 1:2 o de 1:3,16. Se diluyeron inhibidores de VIH de manera horizontal a través de las placas de ensayo maestras, también en concentraciones que fueron aproximadamente 40 veces más altas que la concentración del ensayo final. Se combinaron partes alícuotas pequeñas de los compuestos de la dilución vertical y de la dilución horizontal en placas hijas usando un sistema automatizado de pipeteo de 96 pocillos (RapidPlate-96, Zymark Corp.). Las diluciones de estilo de tablero de ajedrez se configuraron de tal manera que cada concentración del compuesto de ensayo se probó en presencia y en ausencia de cada concentración de los inhibidores de VIH. Los ensayos de actividad anti-VIH se llevaron a cabo en ensayos triplicados, o más, de cada combinación. Las células MT-4 en crecimiento exponencial se recogieron y se centrifugaron a 1.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos en un centrifugador Jouan (Modelo CR 4 12). Se volvieron a suspender los aglomerados de células en medio nuevo (RPMI 1640, suero bovino fetal (FBS) al 20 por ciento por volumen/volumen, IL-2 al 20 % en volumen/volumen y 10 µg/ml de gentamicina) hasta una densidad de $1,25 \times 10^6$ células/ml. Se infectaron partes alícuotas de células mediante la adición de VIH-1 (cepa IIIB) diluido para dar una multiplicidad de infección vírica (MOI) de 73 ufp por 1×10^4 células. Una parte alícuota de células similar se diluyó con el medio para proporcionar un control falsamente infectado. La infección de las células se dejó proceder durante 1 hora a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejidos con una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. Después de 1 hora de incubación, se agregó la suspensión de virus/células a cada pocillo de las placas que contenía los compuestos previamente diluidos. Después, las placas se pusieron en una incubadora de cultivo de tejidos humidificada con CO₂ al 5 % durante 5 días. Al final del periodo de incubación, se añadieron 40 µl del reactivo CellTiter 96 MTS (Promega N° G3581) a cada pocillo de la placa de incubación. Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 a 3 horas para permitir el desarrollo de color. Se midió la D.O. a 492 nanómetros usando un lector de

absorbancia de microplacas (Tecan N° 20-300).

Virus usado

VIH-1 cepa IIB, cepa de laboratorio de tipo silvestre, valoración del virus = 6,896 E4 TCID₅₀/ml.

Análisis de datos

5 Aunque algunos formatos de ensayo, en teoría, podrían perder el antagonismo debido a una citotoxicidad de la combinación, el planteamiento descrito en la presente no debería perder el efecto antagonista. La lectura del ensayo de células MT-4 usa MTS, un reactivo de tinción basado en tetrazolio, en el que se usan cambios en la densidad óptica (D.O.) del reactivo para estimar el número de células restantes después del tratamiento. Los números de células MT-4 finales pueden reducirse debido a dos efectos. En primer lugar, se puede presentar una citotoxicidad inducida por VIH cuando el VIH destruye más del 75 % de las células MT-4 durante los 5 días siguientes a la infección. En segundo lugar, se puede presentar una citotoxicidad inducida por el compuesto, en la que el compuesto destruye directamente a las células MT-4 o bien impide el crecimiento celular (estasis) durante los 5 días en las células ya estén infectadas o no infectadas. En cualquiera de estas situaciones, la D.O. es baja en comparación con las células infectadas protegidas por compuestos anti-VIH-1 o en relación con las células de control no tratadas y no infectadas. Debido a que tanto los efectos citotóxicos como el antagonismo de la actividad anti-VIH conducirían a una D.O. más baja, no deberíamos perder un efecto antagonista debido a la citotoxicidad de la combinación, pero podríamos subestimar a las combinaciones sinérgicas.

20 Dentro del ensayo, se evaluó la citotoxicidad de la combinación mediante la comparación de los pocillos que contenían las células MT-4 no infectadas a partir de las placas de ensayo que contenían la concentración más alta del compuesto de prueba o el compuesto de comparación con los pocillos que contenían las células MT-4 infectadas por VIH-1 en las concentraciones de combinación más altas correspondientes. Para cada uno de estos valores, hay un pocillo por placa de ensayo, y, por consiguiente, hay cuando menos 3 pocillos por ensayo de combinación. Aunque no comprenden un análisis formal de citotoxicidad de la combinación, la proporción del compuesto en combinaciones con el compuesto solo proporciona una medida de la citotoxicidad de la combinación del compuesto dentro de las concentraciones examinadas.

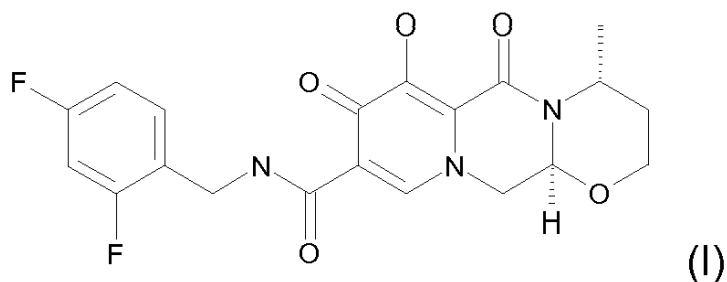
30 La interacción de cada par de combinaciones del compuesto se analizó mediante los procedimientos descritos por Selleseth, D.W. y col. (2003) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47: 1468-71. El sinergismo y el antagonismo se definen como desviaciones de la aditividad por dosis que resulta cuando dos fármacos interactúan como si fueran el mismo fármaco. Los valores para la desviación promedio a partir de la aditividad en el intervalo de -0,1 a -0,2 indican un sinergismo débil, y los valores que se aproximan a -0,5 indicarían un sinergismo fuerte de la interacción. A la inversa, los valores positivos de 0,1 a 0,2 indicarían que existe un antagonismo débil entre los tratamientos.

Resultados

35 Se encontró que un compuesto de fórmula (I) es aditivo con raltegravir, adefovir y maraviroc, y no estuvo afectado por la presencia de ribavirina. Se encontró que un compuesto de fórmula (I) es sinérgico con estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir y enfuvirtida.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es la sal sódica.
3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso en terapia médica.
4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para su uso en el tratamiento de infección por VIH.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.
6. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la combinación es administrada simultáneamente.
7. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la combinación es administrada secuencialmente.
- 15 8. Un paquete para los pacientes que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 1.
9. Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH.

Figura 1 de Referencia : Inhibición de VIH-1_{III}B mediante un compuesto de la fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con abacavir (ABC)

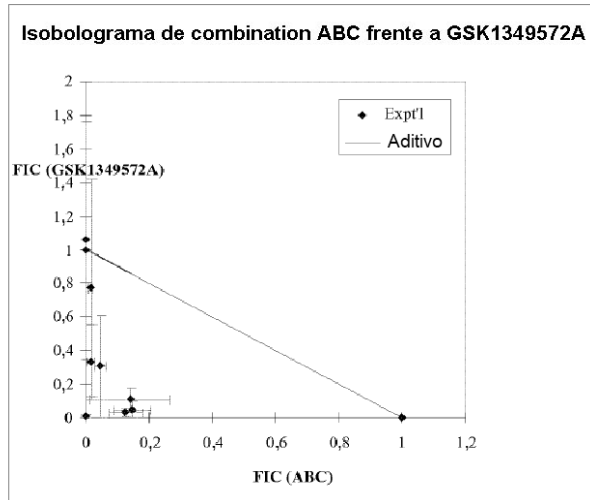


Figura 2 de Referencia: Inhibición de VIH-1_{III}B mediante un compuesto de la fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con efavirenz (EFV)

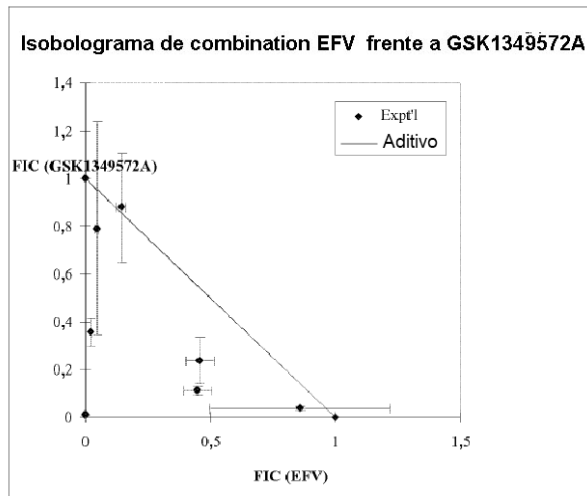


Figura 3 de Referencia: Inhibición de VIH-1_{III}B mediante un compuesto de la fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con lopinavir (LPV)

