

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 925**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5365 (2006.01)

A61K 31/52 (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 16187411 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3127542**

54 Título: **Tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

27.01.2010 US 298589 P

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

07.11.2018

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:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 688 925 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

Tratamiento antiviral

Antecedentes de la invención

El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, particularmente de linfocitos T CD4⁺, con la consiguiente sensibilidad a infecciones oportunistas, y su complejo precursor relacionado con el SIDA ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como la linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus; la conversión de su ARN a ADN se logra mediante 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. Dichos compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH en seres humanos.

Además de CD4, el VIH necesita un correceptor para la entrada en los dianoctos. Los receptores de quimiocina funcionan junto con CD4 como correceptores del VIH. Los receptores CXCR4 y CCR5 de quimiocina se han identificado como los correceptores principales del VIH-1. CCR5 actúa como un correceptor principal para la fusión y la entrada del VIH macrófago-tropo en células anfitrionas. Se cree que estos receptores de quimiocina desempeñan una función esencial en el establecimiento y la diseminación de una infección por VIH. Por lo tanto, se cree que los antagonistas de CCR5 son útiles como agentes terapéuticos activos contra el VIH.

Como en el caso de varios otros retrovirus, el VIH codifica la producción de una proteasa que lleva a cabo la escisión tras la traducción de polipéptidos precursores en un proceso necesario para la formación de viriones infecciosos. Estos productos génicos incluyen pol, que codifica la ADN polimerasa dependiente de ARN del virión (transcriptasa inversa), una endonucleasa, proteasa del VIH y gag, que codifica las nucleoproteínas del virión.

Un enfoque del diseño de fármacos antivirales ha sido crear compuestos que inhiban la formación de viriones infecciosos al interferir con la preparación de precursores de poliproteínas virales. La preparación de estas proteínas precursoras requiere la acción de proteasas codificadas por virus que son esenciales para la replicación. El potencial antiviral de la inhibición de la proteasa del VIH se ha demostrado utilizando inhibidores de peptidilo.

Un paso requerido en la replicación del VIH en los linfocitos T humanos es la inserción por una integrasa codificada viralmente de ADN proviral en el genoma de la célula anfitriona. Se cree que la integración está mediada por integrasa en un proceso que implica el ensamblaje de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN viral, escisión de dos nucleótidos de los terminales 3' del ADN proviral lineal y unión covalente de los terminales 3' OH terminales del ADN proviral en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del anfitrión. La síntesis de reparación del espacio resultante puede lograrse mediante enzimas celulares. Los inhibidores de la integrasa del VIH pueden ser efectivos para tratar el SIDA e inhibir la replicación viral.

La administración de combinaciones de compuestos terapéuticos en el tratamiento de la infección por VIH y afecciones relacionadas puede dar como resultado una actividad antiviral potenciada, toxicidad reducida, evolución retardada a la resistencia y una mayor eficacia del fármaco. Las combinaciones administradas en una sola dosis individual pueden dar como resultado una mayor observancia terapéutica por el paciente a medida que se reduce la carga de píldoras y se simplifican los programas de dosificación. Sin embargo, no todos los compuestos son adecuados para la administración en combinaciones. Los factores que influyen en la viabilidad de las combinaciones incluyen la inestabilidad química de los compuestos, el tamaño de la dosis individual, el potencial de actividades antagonicas o meramente aditivas de los compuestos combinados, y las dificultades para lograr una formulación adecuada.

Existe una necesidad continua de encontrar agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación y composiciones farmacéuticas factibles para tratar la infección por VIH. Debido a su alta potencia y perfil farmacocinético, determinados inhibidores de integrasa del VIH son atractivos como componentes en politerapia.

Breve descripción de las figuras

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

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

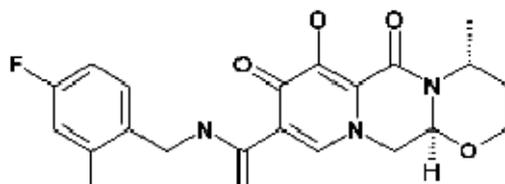
Figura 3: Inhibición de HIV-1_{III}B por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con lopinavir (LPV)

Compendio de la invención

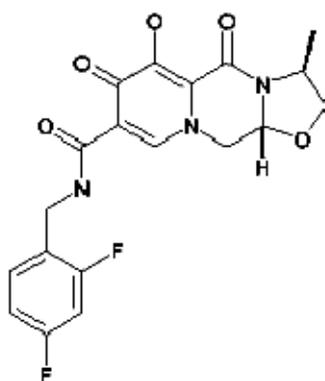
La presente invención se refiere a combinaciones de compuestos que comprenden inhibidores de la integrasa del VIH y otros agentes terapéuticos. Dichas combinaciones son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención y/o el tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento del SIDA y/o ARC. La presente invención también presenta composiciones farmacéuticas que contienen inhibidores de la integrasa del VIH.

Descripción detallada del invento

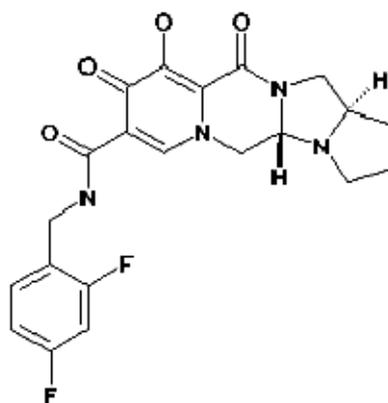
La presente invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de la siguiente fórmula (I), (II) o (III):



(I)



(II)



(III)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasa, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR4, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración e inhibidores de integrasa.

10 La presente descripción se refiere a métodos de tratamiento de la infección por VIH, SIDA y afecciones relacionadas con el SIDA administrando a un sujeto un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasa, antagonistas CCR5, antagonistas CXCR4, inhibidores de la fusión, inhibidores de la maduración e inhibidores de integrasa.

15 Un compuesto de fórmula (I) también se conoce como GSK1349572. Un nombre químico del compuesto de fórmula (I) es (4R, 12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)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] oxazin-9-carboxamida.

Un nombre químico del compuesto de fórmula (II) es (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11*a*-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 (4*aS*, 13*aR*)-*N*-[2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4*a*, 5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido [1,2-*a*]pirrolo [1', 2':3,4,]imidazo [1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida.

- 5 El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del agente antiviral.

- 10 El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria se refiere al alivio de síntomas de un trastorno determinado en un paciente, o la mejora de una medición comprobable relacionada con un trastorno determinado, y puede incluir la supresión de la recidiva de síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en quien se ha vuelto latente una infección viral. El tratamiento puede incluir profilaxis que se refiere a prevenir una enfermedad o afección o prevenir la aparición de síntomas de dicha enfermedad o afección en un paciente. Como se emplea en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

- 15 Como se emplea en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un paciente, animal o una muestra biológica.

- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen los derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, *p*-toluensulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen de metal alcalino (p. ej., sodio), metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio, NW_4^+ (en donde *W* es alquilo C_{1-4}) y otras sales de amina. Una sal ventajosa es la sal de sodio.

Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base o ácido apropiado en un disolvente apropiado puede producir la sal correspondiente.

- 30 La presente descripción se refiere a métodos de tratamiento o prevención de la infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en un ser humano que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa, antagonistas CCR5, antagonistas CXCR4, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración e inhibidores de integrasa. La combinación puede administrarse simultáneamente o sucesivamente.

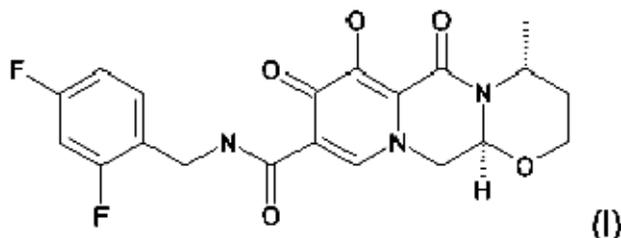
- 40 Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) son particularmente adecuados para el tratamiento o la profilaxis de infecciones por VIH y afecciones asociadas. La referencia en la presente memoria al tratamiento puede extenderse a profilaxis así como al tratamiento de infecciones establecidas, síntomas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

- 45 Las politerapias comprenden la administración de un compuesto de la presente descripción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otro agente farmacéuticamente activo. El o los principio(s) activo(s) y los agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente (es decir, conjuntamente) en la misma composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas diferentes o sucesivamente en cualquier orden. Las cantidades de principio(s) activo(s) y agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

- 50 Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento de infecciones virales o afecciones asociadas. Entre estos agentes están los inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, los fosfonatos nucleosídicos acíclicos, por ejemplo (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil) citosina (HPMPC), ácido [[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etoxi]metil]fosfinilideno] bis(oximetileno)-2,2-dimetil propanoico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), adefovir, ácido [[(1*R*)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil] fosfónico (tenofovir), fumarato de tenofovir disoproxil y ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil] fosfónico bis-(isopropoxicarboniloximetil) éster (bis-POC-PMPA); inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa, por ejemplo 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-didesoxicitidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-didesoxiadenosina, 2',3'-didesoxinosina, (ddl, didanosina), 2',3'-dideshidrotimidina (d4T, estavudina), (-)-cis-1-(2-hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il)-citosina (lamivudina), cis-1-(2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il) -5-fluorocitosina (FTC, emtricitabina), (-)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-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, brexanavir, palinavir, lasinavir, TMC-310911, DG-17, PPL-100 y SPI-256; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (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-Helix, y Inhibidores de la unión al VIH; e inhibidores de maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-344 y PA-457).

La presente invención presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)



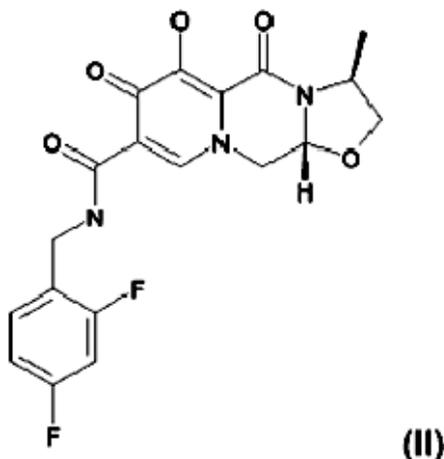
10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y abacavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención presenta una combinación para su uso en el tratamiento de infecciones por VIH que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y abacavir.

15 La presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno de sus vehículos farmacéuticamente aceptables. La presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir junto con uno de sus vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II)



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 descripción también presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados de abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente descripción presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir.

30 La presente descripción presenta un método de tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto, un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

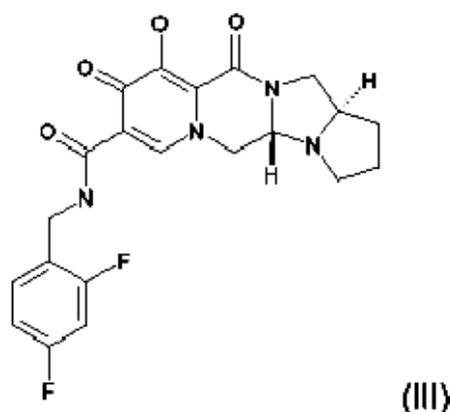
La presente descripción presenta un método de tratamiento de la infección por VIH que comprende administrar a un sujeto, un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes

terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente descripción presenta un método de tratamiento de la infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir.

5 La presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir. y atazanavir junto con uno de sus vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 La presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

La presente descripción también presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III)



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

20 La presente descripción también presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados de abacavir, efavirenz y lopinavir. La presente descripción también presenta una combinación que comprende un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir.

25 La presente descripción presenta un método de tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto, un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir y atazanavir.

30 La presente descripción presenta un método de tratamiento de infección por VIH que comprende administrar a un sujeto, una combinación de un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz, y lopinavir. La presente descripción presenta un método de tratamiento de la infección por VIH que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir.

La presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 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 descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

40

La presente invención presenta combinaciones y composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente en donde una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio.

La presente invención presenta combinaciones y composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente en donde abacavir, está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hemisulfato de abacavir.

La presente descripción presenta métodos de tratamiento como se describió anteriormente en donde el sujeto es un ser humano.

- 5 La presente invención presenta combinaciones y composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente en donde la combinación se administra sucesivamente.

La presente invención presenta combinaciones y composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente en donde la combinación se administra simultáneamente o conjuntamente.

- 10 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) se pueden preparar por los métodos descritos en los documentos WO 2006/116764, US 61/193.634 (WO2010/068253) o 61/193,636 (WO2010/068262).

Abacavir se puede preparar por los métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.034.394; n° 5.089.500; n° 6.294.540; n° 5.641.889; n° 5.840.990; n° 5.919.941; n° 5.808.147; n° 6.392.085; n° 6.448.403; n° 5.917.041; n° 6.087.501; n° 5.917.042; n° 6.555.687; n° 6.552.193; n° 6.870.053; n° 6.294.540; n° 6.340.587 o n° 6.646.125.

- 15 Lamivudina puede prepararse por métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.047.407; n° 7.119.202; n° 5.905.082; n° 5.696.254; n° 5.663.320; n° 5.693.787; n° 6.051.709 o n° 6.329.522.

Tenofovir puede prepararse por las patentes de EE. UU. n° 5.922.695; n° 5.935.946; n° 5.977.089; n° 6.043.230 y n° 6.069.249.

Efavirenz puede prepararse por los métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.519.021; n° 5.663.169; n° 5.811.423; n° 6.555.133; n° 6.639.071 o n° 6.939.964.

- 20 GSK2248761 puede prepararse por los métodos descritos en la patente de EE.UU. n° 7.534.809.

Lersivirina puede prepararse por los métodos descritos en la patente de EE. UU. n° 7.109.228.

Lopinavir puede prepararse por los métodos descritos en la patente de EE. UU. n° 5.914.332.

Fosamprenavir puede prepararse por los métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.436.989; n° 6.514.953 o n° 6.281.367.

- 25 Atazanavir puede prepararse por los métodos descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.849.911 o n° 6.087.383.

Los agentes terapéuticos de las combinaciones pueden prepararse según métodos publicados o por cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

- 30 En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede formularse en composiciones junto con uno o más agentes terapéuticos. La composición puede ser una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), uno o más agentes terapéuticos, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad de una combinación de la presente invención eficaz para tratar o prevenir una infección viral, por ejemplo, una infección por VIH, en una muestra biológica o en un paciente. En otra realización, combinaciones de la invención y una de sus composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad de una combinación de la presente invención eficaz para inhibir la replicación viral o para tratar o prevenir una infección, enfermedad o trastorno viral, por ejemplo una infección por VIH, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, puede formularse para administración a un paciente, por ejemplo, para administración oral.
- 35

- 40 La presente invención presenta combinaciones según la invención para su uso en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxis de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y afecciones asociadas. Los compuestos según la invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y afecciones clínicas relacionadas tales como complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA tales como complejo de demencia del SIDA, esclerosis múltiple o paraperesia tropical, afecciones positivas a anticuerpos anti-VIH y VIH, incluidas dichas afecciones en pacientes asintomáticos.

- 45 Según otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o efectos de una infección viral en un paciente infectado, por ejemplo, un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de una combinación según la invención. Según un aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH.

- 50 La presente invención incluye además el uso de una combinación según la invención en la fabricación de un medicamento para administración simultánea (conjunta) o sucesiva a un sujeto para el tratamiento de una infección

viral, en particular una infección por VIH.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una enfermedad en un paciente, por ejemplo, un mamífero incluido un ser humano cuya enfermedad incluye las que se han expuesto anteriormente en la presente memoria, que comprende tratar a dicho paciente con una cantidad farmacéuticamente eficaz de una combinación según la invención. La presente invención también incluye una combinación para el tratamiento o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. La combinación de la presente invención puede administrarse con un agente conocido por inhibir o reducir el metabolismo de compuestos, por ejemplo ritonavir. Por consiguiente, la presente invención presenta una combinación para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como se describió anteriormente en la presente memoria mediante la administración de una combinación de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. Dicha combinación puede administrarse de forma simultánea o sucesiva.

En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente estará comprendida en el intervalo de 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (p. ej., un ser humano) al día, en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día; en el intervalo de 1 a 30 mg por kilogramo de peso corporal al día; en el intervalo de 0,5 a 20 mg por kilogramo de peso corporal al día. A menos que se indique lo contrario, todos los pesos de los principios activos se calculan como el compuesto original de fórmula (I), (II) o (III) y otros agentes terapéuticos. Para sus sales, los pesos aumentarían proporcionalmente. La dosis deseada puede presentarse 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 puede administrarse en días alternativos. Estas subdosis pueden administrarse en formas galénicas individuales, por ejemplo, que contienen de 1 a 2.000 mg; 5 a 500 mg; 10 a 400 mg, 20 a 300 mg de cada principio activo por forma galénica individual.

Las combinaciones pueden administrarse para conseguir las concentraciones plasmáticas máximas de cada principio activo.

Si bien es posible que los principios activos se administren solos, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden un principio activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más de sus vehículos aceptables y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cada excipiente debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ser perjudicial para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas transdérmica, bucal y sublingual), administración vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica e intravítrea). Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma galénica individual y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos representan una característica más de la presente invención e incluyen la etapa de poner en asociación los principios activos con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los principios activos con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

La presente invención incluye además una composición farmacéutica como se definió anteriormente en la presente memoria en la que un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otro agente terapéutico se presentan por separado el uno del otro como un equipo de piezas.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Dichos parches contienen adecuadamente el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente tamponada o 2) disueltos y/o dispersados en un adhesivo o 3) dispersados en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 25%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo puede administrarse desde el parche por electrotransporte o iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, comprimidos oblongos, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada de los principios 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 una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como una inyección intravenosa rápida, eclegma o pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (p. ej., povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., almidón glicolato sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada) tensoactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden

formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada de los principios activos en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los principios activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el principio activo en un excipiente líquido adecuado.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además del principio activo, excipientes tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.

- 15 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un excipiente adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato u otros materiales habitualmente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mediante la mezcla de la combinación activa con el (los) excipiente(s) ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y moldeado en moldes.

- 20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición farmacéutica sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y polvos estériles del tipo descrito previamente.

Las composiciones farmacéuticas de dosis individual incluyen las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de los principios activos, como se ha mencionado anteriormente, o una de sus fracciones apropiadas.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como envases para pacientes que contienen uno o más ciclos de tratamiento en un único envase, por ejemplo, un envase alveolado. Se entenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un único envase para el paciente, o envases para el paciente de cada composición, es una característica adicional de la invención.

- 35 Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir dichos agentes adicionales como agentes edulcorantes, espesantes y aromatizantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Actividad biológica

Ensayos

Método

- 40 La actividad antiviral del VIH se midió por medio de un procedimiento colorimétrico basado en tetrazolio en la estirpe celular transformada MT-4 del virus humano de la leucemia de linfocitos T (HTLV-1). Se diluyeron partes alícuotas del compuesto de prueba verticalmente a través de una placa maestra de ensayo de pocillos profundos, en medio (RPMI 1640, suero fetal bovino (FBS) al 10% vol./vol. y 10 µg/ml de gentamicina), a concentraciones que eran aproximadamente 40 veces mayores que la concentración del ensayo final. Se realizaron diluciones en serie en las
- 45 proporciones 1:2 o 1:3,16. Se diluyeron horizontalmente inhibidores de VIH a través de placas de ensayo modelo, también en concentraciones que eran aproximadamente 40 veces mayores que la concentración de ensayo final. Pequeñas alícuotas tanto de los compuestos diluidos verticalmente como de los diluidos horizontalmente se combinaron en placas secundarias usando un sistema automático de pipeteado de 96 pocillos (RapidPlate-96, Zymark Corp.). Las diluciones de estilo tablero de ajedrez se organizaron de modo que cada concentración de
- 50 compuesto de prueba se ensayó en presencia y ausencia de cada concentración de los inhibidores de VIH. Las pruebas de actividad anti-VIH se realizaron en ensayos por triplicado, o más, de cada combinación. Las células MT-4 que crecían exponencialmente se recogieron y centrifugaron a 1.000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga Jouan (Modelo CR 4 12). Los sedimentos celulares se volvieron a poner en suspensión en medio nuevo (RPMI 1640, 20% vol./vol. de FBS, 20% vol./vol. de IL-2 y 10 µg/ml gentamicina) hasta una densidad de $1,25 \times 10^6$
- 55 células/ml. Las células MT-4 que crecían exponencialmente se recogieron y centrifugaron a 1.000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga Jouan (Modelo CR 4 12). Se infectaron alícuotas celulares por la adición de VIH-1 (cepa

IIIB) diluido para dar una multiplicidad viral de infección (MOI) de 73 PFU por 1×10^4 células. Se diluyó una alícuota celular similar con medio para proporcionar un control infectado de manera simulada. La infección celular se dejó proceder durante 1 hora a 37°C en una incubadora de cultivo hístico con atmósfera de CO₂ al 5% humidificado. Después de 1 hora de incubación, se añadió la suspensión de virus/células a cada pocillo de las placas que

5 contenían compuestos prediluidos. Las placas se colocaron a continuación en una incubadora de cultivo tisular con CO₂ al 5% humidificado durante 5 días. Al final del período de incubación, se añadieron 40 µl de reactivo CellTiter 96 MTS (Promega n.º 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 del color. Se midió la D.O. a 492 nM usando un lector de absorbancia de microplacas (Tecan n.º 20-300).

10 Virus utilizado

Cepa IIIB del VIH-1, cepa de laboratorio natural, valor del virus = 6,896 E4 TCID₅₀/ml.

Análisis de los datos

Aunque algunos formatos de ensayo teóricamente podrían pasar por alto el antagonismo debido a la citotoxicidad de la combinación, el método descrito aquí no debería perder un efecto antagónico. La lectura en el ensayo de células

15 MT-4 utiliza MTS, un reactivo de tinción a base de tetrazolio donde los cambios en la densidad óptica (D.O.) del reactivo se usan para estimar el número total de células que quedan después del tratamiento. El número final de células MT-4 puede disminuir debido a dos efectos. En primer lugar, puede producirse una citotoxicidad inducida por el VIH cuando el VIH mata a más del 75% de las células MT-4 durante los 5 días posteriores a la infección. En segundo lugar, puede producirse una citotoxicidad inducida por el compuesto, cuando el compuesto mata

20 directamente a las células MT-4 o impide el crecimiento celular (estasis) durante los 5 días en células 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 referencia no tratadas y no infectadas. Dado que tanto los efectos citotóxicos como el antagonismo de la actividad anti-VIH conducirían a una D.O. menor, no se debería perder un efecto antagónico debido a la citotoxicidad de la combinación, pero podríamos subestimar las

25 combinaciones sinérgicas.

Dentro de la citotoxicidad de la combinación de ensayo se evaluó comparando los pocillos que contenían las células MT-4 no infectadas de las placas de ensayo que contenían la mayor concentración de compuesto de prueba o el compuesto comparador, con los pocillos que contenían células MT-4 infectadas con VIH-1 a las concentraciones de combinación más altas correspondientes. Para cada uno de estos valores, hay un pocillo por placa de ensayo y, por

30 lo tanto, al menos 3 pocillos por ensayo de combinación. Aunque no comprenden un análisis de citotoxicidad de combinación formal, la proporción de compuesto en combinaciones con respecto al compuesto solo proporciona una medida de la citotoxicidad de la combinación del compuesto dentro de las concentraciones examinadas.

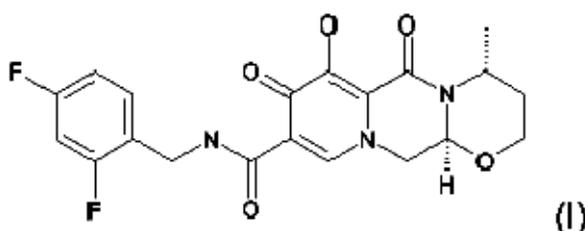
La interacción de cada par de combinaciones de compuestos se analizó mediante los métodos descritos por Selleseth, D.W. *et al.* (2003) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1468-71. La sinergia y el antagonismo se definen como las desviaciones de la aditividad en dosis, que se produce cuando dos fármacos interactúan como si fueran el mismo fármaco. Los valores para la desviación media de la aditividad en el intervalo de -0,1 a -0,2 indican una sinergia débil y los valores que se aproximan a -0,5 indicarían una fuerte sinergia de la interacción. Por el contrario, valores positivos de 0,1 a 0,2 indicarían que existe un antagonismo débil entre los tratamientos.

Resultados

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

La presente descripción también describe:

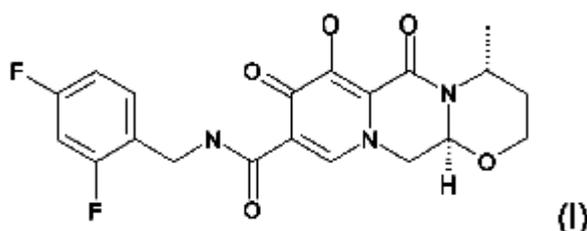
1. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)



45

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir.

2. Una combinación según 1, en donde el agente terapéutico es abacavir.
3. Una combinación según 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es la sal sódica.
4. Una combinación según 2, que contiene además lamivudina.
- 5 5. Un método de tratamiento de infecciones por VIH que comprende administrar a un ser humano, un compuesto de fórmula (I)

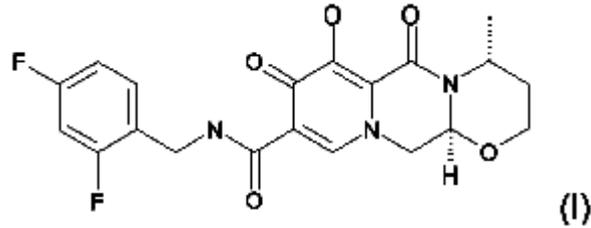


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir.

- 10 6. Un método según 5, en donde el agente terapéutico es abacavir.
7. Un método según 5 o 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es la sal sódica.
8. Un método según 6, que contiene además lamivudina.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según 1 o 2 y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir junto con uno de sus excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 10. Una composición farmacéutica según 9, en donde el agente terapéutico es abacavir.
11. Una composición farmacéutica según 7 u 8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es la sal sódica.
- 20 12. Una composición farmacéutica según 10, que contiene además lamivudina.
13. Una combinación según cualquiera de 1 a 4, en donde la combinación se administra simultáneamente.
14. Una combinación según cualquiera de 1 a 4, en donde la combinación se administra sucesivamente.
15. Un método de tratamiento según cualquiera de 5 a 8, en donde el compuesto de fórmula (I) y el/los agente(s) terapéutico(s) se administran simultáneamente.
- 25 16. Un método de tratamiento según cualquiera de 5 a 8, en donde el compuesto de fórmula (I) y el/los agente(s) terapéutico(s) se administran sucesivamente.
17. Un envase para el paciente que comprende un compuesto de fórmula (I) según 1 y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abacavir, efavirenz y lopinavir.

REIVINDICACIONES

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



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y abacavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de abacavir es la sal hemisulfato.
3. Una combinación según la reivindicación 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es la sal sódica.
4. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en tratamiento médico.
- 10 5. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de infecciones por VIH.
6. Una composición farmacéutica que comprende una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma.
- 15 7. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la combinación se administra simultáneamente.
8. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la combinación se administra sucesivamente.
9. Un envase para el paciente que comprende una combinación según la reivindicación 1.
- 20 10. Uso de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones por VIH.

Figura 1: Inhibición de VIH-1_{IIB} por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con abacavir (ABC).

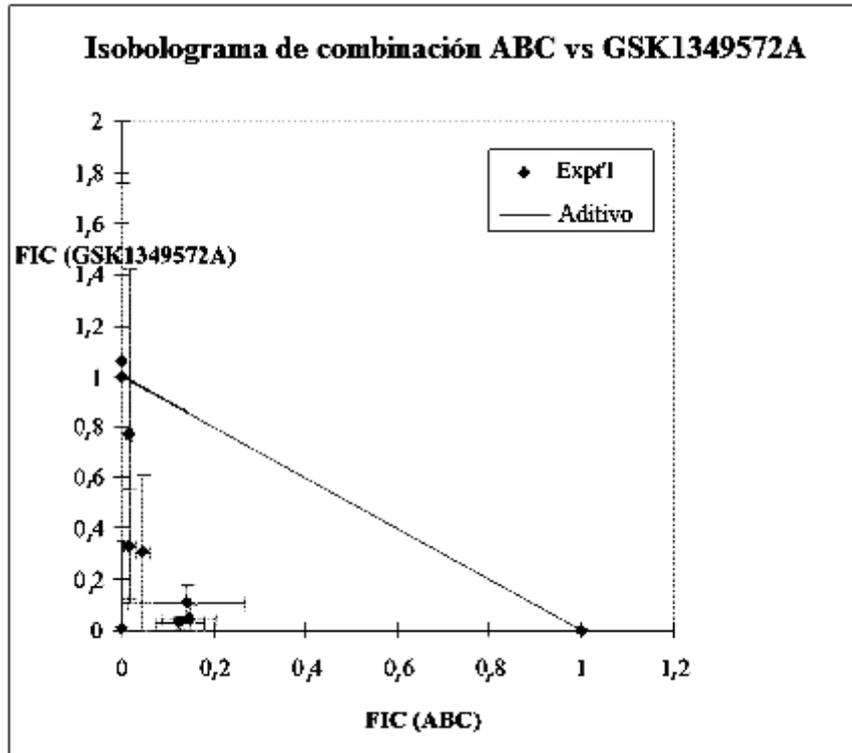


Figura 2: Inhibición de VIH-1_{IIB} por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con efavirenz (EFV)

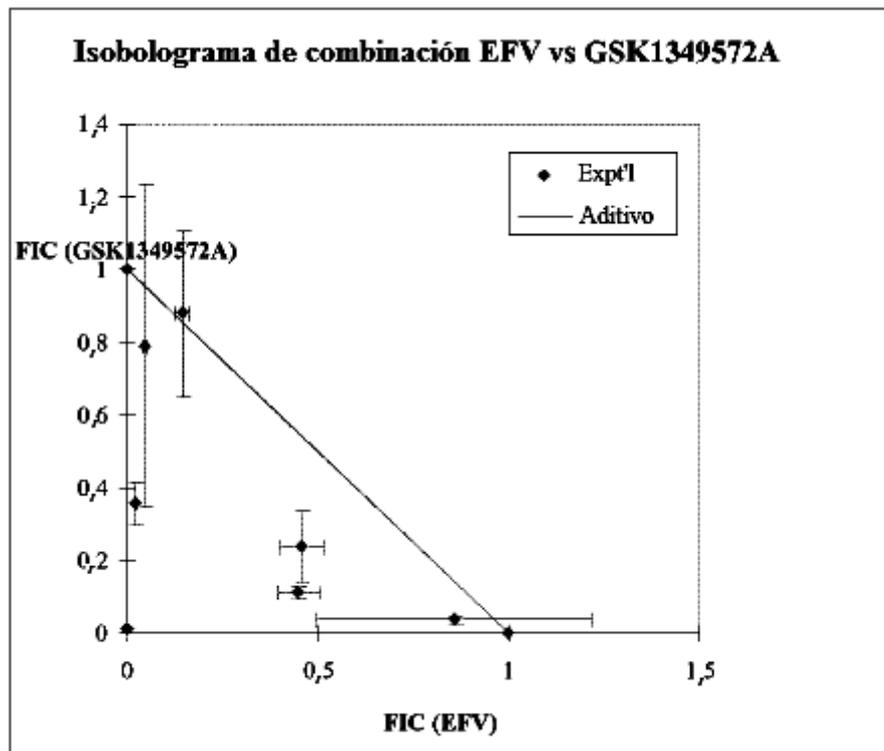


Figura 3: Inhibición de VIH-1_{IIIB} por un compuesto de fórmula (I), GSK1349572A, en combinación con lopinavir (LPV)

