

SIB EX4592R

PR64101D2 SM

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 16187411.0, pubblicazione n° 3127542

a nome di VIIV Healthcare Company

di 251 Little Falls Drive, Wilmington, Delaware 19808, U.S.A.

**** *
**** *
**** *

“TERAPIA ANTIVIRALE”

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

SFONDO DELL'INVENZIONE

Il virus dell'immunodeficienza umana ("HIV") è l'agente che causa la sindrome da immunodeficienza acquisita ("AIDS"), una malattia caratterizzata dalla distruzione del sistema immunitario, in particolare delle cellule T CD4⁺, con conseguente predisposizione a infezioni opportunistiche, e il suo complesso AIDS-correlato precursore ("ARC"), una sindrome caratterizzata da sintomi quali linfadenopatia generalizzata persistente, febbre e perdita di peso. L'HIV è un retrovirus; la conversione del suo RNA in DNA è effettuata tramite l'azione dell'enzima trascrittasi inversa. I composti che inibiscono la funzione della trascrittasi inversa inibiscono la replicazione dell'HIV in cellule infettate. Tali composti sono utili nella prevenzione o nel trattamento dell'infezione da HIV negli esseri umani.

Oltre a CD4, l'HIV richiede un co-recettore per l'ingresso nelle cellule target. I recettori delle chemochine funzionano insieme a CD4 come co-recettori per l'HIV. I recettori delle chemochine CXCR4 e CCR5 sono stati identificati come principali co-recettori per l'HIV-1. CCR5 agisce come principale co-recettore per la fusione e l'ingresso di HIV macrofago-tropico nelle cellule ospite. Si ritiene che questi recettori delle chemochine svolgano un essenziale ruolo nell'affermazione e nella disseminazione di una infezione da HIV. Pertanto, gli antagonisti di CCR5 sono considerati utili come agenti terapeutici attivi contro l'HIV.

Come nel caso di parecchi altri retrovirus, l'HIV codifica la produzione di una proteasi che realizza un taglio post-traduzionale di polipeptidi precursore in un processo necessario per la formazione di virioni infettivi. Questi prodotti genici includono pol, che codifica la DNA polimerasi RNA dipendente del virione (trascrittasi inversa), una endonucleasi, un'HIV proteasi, e gag, che codifica le proteine del core del virione.

Un obiettivo della progettazione di un farmaco anti-virale è stato quello di creare composti che inibissero la formazione di virioni infettivi interferendo con il processamento dei precursori poliproteici virali. Il processamento di queste proteine precursore richiede l'azione di proteasi codificate dal virus che sono essenziali per la replicazione. Il potenziale anti-virale dell'inibizione della proteasi dell'HIV è stato dimostrato utilizzando inibitori peptidilici.

Una fase necessaria nella replicazione dell'HIV nelle cellule T umane è l'inserzione mediante integrasi codificata in modo virale di DNA provirale nel genoma della cellula ospite. Si considera che l'integrazione è mediata mediante integrasi in un procedimento che implica l'assemblaggio di un complesso nucleo-proteico stabile con sequenze di DNA virale, il taglio di due nucleotidi dal terminale 3' del DNA provirale lineare e il legame covalente del terminale OH 3' del DNA provirale ad un taglio sfalsato, realizzato sul sito target ospite. La sintesi di riparazione del gap risultante può essere effettuata mediante enzimi cellulari. Gli inibitori dell'HIV integrasi possono essere efficaci nel trattare l'AIDS e inibire la replicazione virale.

La somministrazione di combinazioni di composti terapeutici nel trattamento dell'infezione da HIV e di condizioni associate può produrre in un'attività antivirale potenziata, tossicità ridotta, progressione ritardata alla resistenza e aumentata efficacia del farmaco. Le combinazioni somministrate in una singola unità di dosaggio possono ottenere in una compliance del paziente aumentata, in quanto il carico della pillola è ridotto e i programmi di dosaggio sono semplificati. Tuttavia, non tutti i composti sono adatti per la somministrazione combinata. I fattori che influenzano la fattibilità di combinazioni includono l'instabilità chimica dei composti, la dimensione dell'unità di somministrazione, il potenziale di attività antagoniste o semplicemente additive dei composti combinati e le difficoltà nel raggiungere una formulazione adatta.

Vi è una continua necessità di trovare agenti terapeutici adatti per l'uso in combinazione e composizioni farmaceutiche fattibili per trattare l'infezione da HIV. Per la loro elevata potenza e il loro elevato profilo farmacocinetico, alcuni inibitori dell'HIV integrasi sono interessanti come componenti in terapia combinata.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: Inibizione di HIV-1_{III}B mediante un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con abacavir (ABC).

Riferimento

Figura 2: Inibizione di HIV-1_{III}B mediante un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con efavirenz (EFV).

Riferimento

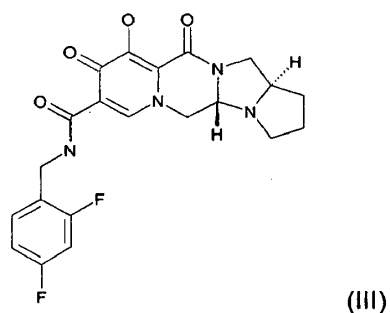
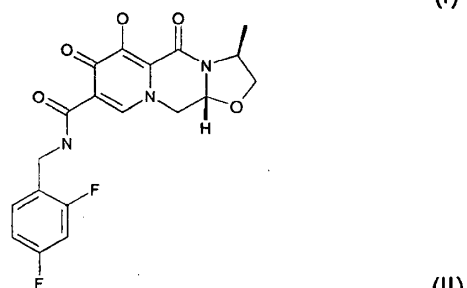
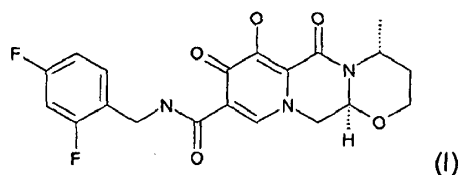
Figura 3: Inibizione di HIV-1_{III}B mediante un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con lopinavir (LPV)

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a combinazioni di composti comprendenti inibitori di HIV integrasi e altri agenti terapeutici. Tali combinazioni sono utili nell'inibizione della replicazione dell'HIV, la prevenzione e/o il trattamento dell'infezione da HIV, e nel trattamento dell'AIDS e/o dell'ARC. La presente invenzione è anche diretta a composizioni farmaceutiche contenenti inibitori dell'HIV integrasi.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente descrizione è relativa a combinazioni comprendenti un composto della seguente formula (I), (II), o (III):



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi, antagonisti di CCR5, antagonisti di

CXCR4, inibitori di fusione, inibitori di maturazione e inibitori di integrasi.

La presente descrizione si riferisce a metodi di trattamento dell'infezione da HIV, AIDS, e condizioni collegate all'AIDS mediante somministrazione a un soggetto di un composto di formula (I), (II), o (III) e uno o più agente terapeutici scelti dal gruppo consistente di inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi, antagonisti di CCR5, antagonisti di CXCR4, inibitori di fusione, inibitori di maturazione e inibitori di integrasi.

Un composto di formula (I) è anche noto come GSK1349572. Un nome chimico del composto di formula (I) è (4R, 12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3,4,6,8,12,12a-esaidro-7-idrossi-4-metil-6,8-diosso-2H-pirido [1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3] ossazina-9-carbossammide.

Un nome chimico del composto di formula (II) è (3S, 11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-esaidro-6-idrossi-3-metil-5,7-diosso ossazolo [3,2-a] pirido [1,2-d] pirazina-8-carbossammide.

Un nome chimico del composto di formula (III) è (4aS,13aR)-N-[(2,4- difluorofenil)metil]-10-idrossi-9,11-diosso-2,3,4a,5,9,11,13,13a-ottaidro-1*H*-pirido [1,2-a]pirrolo[1',2':3,4,]imidazo[1,2-d]pirazina-8-carbossammide.

L'espressione "veicolante o adiuvante farmaceuticamente accettabile" si riferiscono a un veicolante o adiuvante, che può essere somministrato a un paziente unitamente a un composto di questa invenzione, e che non distrugge la sua attività farmacologica e non è tossico quando somministrato in dosi sufficienti a rilasciare una quantità terapeutica dell'agente antivirale.

Il termine "trattamento" come utilizzato nella presente si riferisce all'alleviamento dei sintomi di un particolare disturbo in un paziente o al miglioramento di una misurazione valutabile, associata ad un particolare disturbo, e può includere l'eliminazione della ricomparsa dei sintomi in un paziente asintomatico, quale un paziente in cui un'infezione virale è diventata latente. Il trattamento può includere la profilassi, che si riferisce alla prevenzione di una malattia o condizione o alla prevenzione del verificarsi di sintomi di una tale malattia o condizione in un paziente. Come utilizzato nella presente, il termine "paziente" si riferisce a un mammifero, incluso un essere umano.

Come utilizzato nella presente, il termine “individuo” si riferisce a un paziente, animale o campione biologico.

Sali farmaceuticamente accettabili dei composti secondo l'invenzione includono i derivati da acidi e basi inorganici ed organici farmaceuticamente accettabili. Esempi di acidi adatti includono acido cloridrico, acido bromidrico, solforico, nitrico, perclorico, fumarico, maleico, fosforico, glicolico, lattico, salicilico, succinico, toluen-p-solfonico, tartarico, acetico, citrico, metansolfonico, etansolfonico, formico, benzoico, malonico, naftalen-2-solfonico e benzensolfonico. Altri acidi, quali acido ossalico, anche se non di per sé farmaceuticamente accettabili, possono essere utilizzati nella preparazione di sali utili quali intermedi per ottenere i composti della descrizione e loro sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili. I sali derivati da basi adatte includono sali di metalli alcalini (ad esempio, sodio), di metalli alcalino-terrosi (ad esempio, magnesio), di ammonio, NW_4^+ (in cui W è C_{1-4} alchile) e altri sali amminici. Un sale vantaggioso è sale di sodio. I sali dei composti della presente invenzione possono essere realizzati mediante metodi noti a un esperto nel ramo. Ad esempio, il trattamento di un composto della presente descrizione con una base o acido adatto in un solvente adatto può fornire il corrispondente sale.

La presente descrizione è relativa a metodi di trattamento o prevenzione di infezione virale, ad esempio un'infezione da HIV, in un essere umano comprendente la somministrazione all'essere umano di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula (I), (II), o (III) o un suo sale farmaceuticamente accettabile in combinazione con uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa, inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi, antagonisti di CCR5, antagonisti di CXCR4, inibitori di fusione, inibitori di maturazione e inibitori di integrasi. La combinazione può essere somministrata simultaneamente o sequenzialmente.

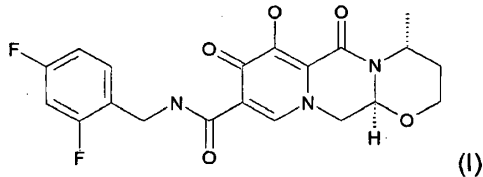
I composti di formula (I), (II) e (III) sono particolarmente adatti al trattamento o alla profilassi di infezioni da HIV e condizioni associate. Il riferimento nella presente al trattamento può estendersi alla profilassi nonché al trattamento di infezioni affermate, sintomi, e condizioni cliniche associate quali il complesso associato all'AIDS (ARC), il sarcoma di Kaposi, e la demenza da AIDS.

Terapie combinate comprendono la somministrazione di un composto della presente descrizione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e un altro principio farmaceuticamente attivo. L'ingrediente/i principi attivi e i principi farmaceuticamente attivi possono essere somministrati contemporaneamente (ad esempio, concomitantemente), nella stessa o in diverse composizioni farmaceutiche o sequenzialmente in qualsiasi ordine. Le quantità di principio/principi attivi e agente/agenti farmaceuticamente attivi e i relativi tempi di somministrazione saranno selezionati al fine di ottenere l'effetto terapeutico combinato desiderato.

Esempi di tali agenti terapeutici includono agenti che sono efficaci per il trattamento di infezioni virali o di condizioni associate. Tra questi agenti vi sono gli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa, i nucleoside fosfonati aciclici, ad esempio (S)-1-(3-idrossi-2-fosfonil-metossipropil) citosina (HPMPC), acido [[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)etossi] metil]fosfinilidene] bis(ossimetilene)-2,2-dimetil propanoico (bis-POM PMEA, adefovir dipivoxil), adefovir, acido [[[1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletossi]metil] fosfonico (tenofovir), tenofovir disoproxil fumarato, e (bis-POC-PMPA) del bis-(isopropossicarbonilossimetil)estere dell'acido (R)-[[2-(6-ammino-9H-purin-9-il)-1-metiletossi]metil]fosfonico; inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, ad esempio, 3'-azido-3'-deossitimidina (AZT, zidovudina), 2',3'-dideossicitidina (ddC, zalcitabina), 2',3'-dideossadenosina, 2',3'-dideossinosina (ddl, didanosina), 2',3'-dideidrotimidina (d4T, stavudina), (-)-cis-1-(2-idrossimetil)-1,3-ossatiolano 5-il)-citosina (lamivudina), cis-1-(2-(idrossimetil)-1,3-ossatiolan-5-il)-5-fluorocitosina (FTC, emtricitabina), (-)-cis-4-[2-ammino-6-(ciclo-propilammmino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopentene-1-metanolo (abacavir), fozivudina tidoxil, alovedinae, amdoxovir, elvucitabina, apricitabina e festinavir (OBP-601); inibitori della proteasi, ad esempio, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, brecanavir, palinavir, lasinavir, TMC-310911, DG-17, PPL-100, e SPI-256; inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), ad esempio nevirapina, delavirdina, efavirenz, GSK2248761 (IDX-12899), lersivirina (UK-453,061), rilpivirina (TMC-278), etravirina, loviride, immunocal, oltipraz, capravirina e RDEA-806; inibitori dell'integrasi, ad esempio raltegravir, elvitegravir e JTK-656; antagonisti di CCR5 e/o CXCR4, ad esempio, maraviroc, vicriviroc (Sch-D), TBR-652 (TAK-779), TAK-449, PRO-140, GSK706769 e SCH-532706; inibitori di fusione, ad esempio enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO-542,

ibalizumab (TNX-355), BMS-378806 (BMS-806), BMS-488043, KD-247, inibitori della 5-Elica e inibitori dell'adesione dell'HIV; e inibitori di maturazione, ad esempio bevirimat (PA-344 e PA-457).

La presente invenzione caratterizza una combinazione comprendente un composto di formula (I)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione caratterizza una combinazione comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir.

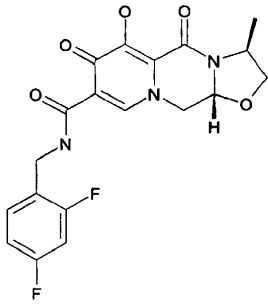
La presente invenzione caratterizza una combinazione per l'uso nel trattamento dell'infezione HIV comprendente un composto di formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione caratterizza una combinazione per l'uso nel trattamento dell'infezione HIV comprendente un composto di formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir.

La presente invenzione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir o un suo sale farmaceuticamente accettabile, insieme a un veicolante farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir insieme con un suo veicolante farmaceuticamente accettabile.

La presente descrizione descrive anche una combinazione comprendente un composto di formula (II)



(II)

o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir.

La presente descrizione caratterizza anche una combinazione comprendente un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici selezionati tra abacavir, efavirenz e lopinavir. La presente descrizione caratterizza una combinazione comprendente un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir.

La presente descrizione caratterizza un metodo di trattamento dell'infezione da HIV comprendente la somministrazione a un individuo di un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir.

La presente descrizione caratterizza un metodo di trattamento dell'infezione da HIV comprendente la somministrazione a un individuo di un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, con uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di abacavir, efavirenz, e lopinavir. La presente descrizione caratterizza un metodo di trattamento dell'infezione da HIV comprendente la somministrazione a un individuo di un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir.

La presente descrizione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (II) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di: lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir unitamente a un veicolante farmaceuticamente accettabile per gli stessi.

La presente descrizione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (II) o

comprendente la somministrazione a un individuo di un composto di formula (III) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir.

La presente descrizione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (III) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di: lamivudina, abacavir, tenofovir, efavirenz, GSK2248761, lersivirina, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir unitamente a un veicolante farmaceuticamente accettabile per gli stessi.

La presente descrizione caratterizza una composizione farmaceutica comprende un composto di formula (III) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e uno o più agenti terapeutici selezionati dal gruppo consistente di: abacavir, efavirenz, e lopinavir, unitamente a un veicolante farmaceuticamente accettabile per gli stessi. La presente descrizione caratterizza una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (III) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir unitamente a un veicolante farmaceuticamente accettabile per gli stessi.

La presente descrizione caratterizza combinazioni, e composizioni farmaceutiche come sopra descritte in cui un sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula (I) è un sale di sodio.

La presente invenzione caratterizza combinazioni, e composizioni farmaceutiche come sopra descritte in cui abacavir è nella forma di un sale farmaceuticamente accettabile ad esempio abacavir emisolfato.

La presente descrizione caratterizza i metodi di trattamento come sopra descritti in cui l'individuo è un essere umano.

La presente invenzione caratterizza combinazioni, e composizioni farmaceutiche come sopra descritto in cui la combinazione è somministrata in sequenza.

La presente invenzione caratterizza combinazioni, e composizioni farmaceutiche come sopra descritto in cui la combinazione è somministrata simultaneamente o concomitantemente.

I composti di formula (I), (II) e (III) possono essere realizzati mediante i metodi descritti in WO 2006/116764, U.S. 61/193.634 (WO2010/068253) o 61/193.636 (WO2010/068262).

Abacavir può essere realizzato mediante i metodi descritti nei brevetti statunitensi 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.

Lamivudina può essere realizzata mediante metodi descritti nei brevetti statunitensi N. 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.

Tenofovir può essere realizzato mediante brevetti statunitensi N. 5.922.695; 5.935.946; 5.977.089; 6.043.230, 6.069.249.

Efavirenz può essere realizzato mediante i metodi descritti nei brevetti statunitensi N. 5.519.021; 5.663.169; 5.811.423; 6.555.133; 6.639.071; o 6.939.964.

GSK2248761 può essere realizzato mediante metodi descritti nel brevetto statunitense N. 7.534.809.

Lersivirina può essere realizzata mediante metodi descritti nel brevetto statunitense N. 7.109.228.

Lopinavir può essere realizzato mediante i metodi descritti nel brevetto statunitense N. 5.914.332.

Fosamprenavir può essere realizzato mediante i metodi descritti nei brevetti statunitensi N. 6.436.989; 6.514.953; o 6.281.367.

Atazanavir può essere realizzato mediante i metodi descritti nei brevetti statunitensi N. 5.849.911 o 6.087.383.

Gli agenti terapeutici delle combinazioni possono essere realizzati secondo metodi pubblicati mediante metodi noti agli esperti nel ramo.

In un aspetto dell'invenzione, un composto di formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile può essere formulato in composizioni unitamente ad uno o più agenti terapeutici. La composizione può essere una composizione farmaceutica, che comprende un composto di formula (I), uno o più agenti terapeutici, e un veicolante adiuvante o veicolo farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione, la composizione comprende una quantità di una combinazione della presente invenzione efficace a trattare o prevenire l'infezione virale, ad esempio, un'infezione da HIV, in un campione biologico o in un paziente. In un'altra forma di realizzazione, combinazioni dell'invenzione e loro composizioni farmaceutiche, comprendenti una quantità di una combinazione della presente invenzione efficace ad inibire la replicazione virale o a trattare o prevenire un'infezione o malattia o disturbo virale, ad esempio, un'infezione da HIV, e un veicolante, adiuvante o veicolo

farmaceuticamente accettabile, possono essere formulati per la somministrazione a un paziente, ad esempio, per la somministrazione orale.

La presente invenzione caratterizza combinazioni secondo l'invenzione per l'uso nella terapia medica, ad esempio per il trattamento o la profilassi di un'infezione virale, ad esempio di un'infezione da HIV e le condizioni associate. I composti secondo l'invenzione sono in particolare utili per il trattamento dell'AIDS e condizioni cliniche associate, quali il complesso associato all'AIDS (ARC), la linfadenopatia generalizzata progressiva (PGL), il sarcoma di Kaposi, la porpora trombocitopenica, le condizioni neurologiche associate all'AIDS, quali il complesso di demenza da AIDS, la sclerosi multipla o la paraparesi tropicale, condizioni anticorpo anti-HIV positive e condizioni HIV positive, incluse tali condizioni in pazienti asintomatici.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione fornisce la combinazione per il trattamento o la prevenzione dei sintomi o effetti di un'infezione virale in un paziente infetto, ad esempio, un mammifero incluso un essere umano, che comprende la somministrazione a detto paziente di una quantità farmaceuticamente efficace di una combinazione secondo l'invenzione. Secondo un aspetto dell'invenzione, l'infezione virale è un'infezione retrovirale, in particolare un'infezione da HIV.

La presente invenzione comprende inoltre l'uso di una combinazione secondo l'invenzione nella produzione di un farmaco per la somministrazione simultanea (concomitante) o sequenziale a un individuo per il trattamento di un'infezione virale, in particolare e infezione da HIV.

La presente invenzione fornisce inoltre una combinazione per il trattamento di una condizione clinica in un paziente, ad esempio, un mammifero, incluso un essere umano, la quale condizione clinica include quelle che sono state discusse qui sopra, che comprende il trattamento di detto paziente con una quantità terapeuticamente efficace di una combinazione secondo l'invenzione. La presente invenzione include anche una combinazione per il trattamento e la profilassi di una qualsiasi delle malattie o condizioni sopra citate.

La combinazione della presente invenzione può essere somministrata con un agente noto per inibire o ridurre il metabolismo dei composti, ad esempio ritonavir. Di conseguenza, la presente invenzione caratterizza una combinazione per il trattamento o la profilassi di una malattia come qui sopra descritta mediante

somministrazione di una combinazione della presente invenzione in combinazione con un inibitore metabolico.

Tale combinazione può essere somministrata contemporaneamente o sequenzialmente.

In generale una dose adatta per ognuna delle condizioni sopra citate sarà nell'intervallo tra 0,01 e 250 mg per chilogrammo di peso corporeo del ricevente (ad esempio, un essere umano) al giorno, nell'intervallo tra 0,1 e 100 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno; nell'intervallo tra 1 e 30 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno; nell'intervallo tra 0,5 e 20 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno: Salvo diversamente indicato, tutti i pesi dei principi attivi sono calcolati come composto progenitore di formula (I), (II), o (III) e altri agenti terapeutici. Per i loro sali, i pesi sono aumentati proporzionalmente. La dose desiderata può essere presentata come uno, due, tre, quattro, cinque, sei o più sottodosi somministrate ad intervalli adatti nella giornata. In alcuni casi, la dose desiderata può essere fornita a giorni alterni. Queste sottodosi possono essere somministrate in forme farmaceutica a dosaggio unitario, ad esempio contenenti da 1 a 2000 mg; da 5 a 500 mg; da 10 a 400 mg, da 20 a 300 mg di ciascun principio attivo per forma farmaceutica a dosaggio unitario.

Le combinazioni possono essere somministrate per ottenere concentrazioni plasmatiche di picco di ciascun principio attivo.

Anche se è possibile che i principi attivi siano somministrati da soli, è preferibile presentarli come composizione farmaceutica. Le composizioni della presente invenzione comprendono un principio attivo, come sopra definito, unitamente a uno o più dei suoi veicolanti farmaceuticamente accettabili e uno o più ulteriori agenti terapeutici. Ciascun veicolante deve essere accettabile nel senso di essere compatibile con gli altri ingredienti della composizione e non dannoso per il paziente.

Le composizioni farmaceutiche includono quelle adatte per la somministrazione orale, rettale, nasale, topica (inclusa transdermica, buccale e sublinguale), vaginale o parenterale (inclusa sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, intradermica e intravitreale). Le composizioni possono adeguatamente essere presentate in una forma farmaceutica a dosaggio unitario e possono essere preparate mediante qualsiasi metodo ben noto nella tecnica farmaceutica. Tali metodi includono la fase di portare in associazione i principi attivi con il veicolante, che costituisce uno o più ingredienti accessori. In generale, le composizioni sono preparate associando in modo

intimo e uniforme i principi attivi con veicolanti liquidi o veicolanti solidi finemente divisi o entrambi e, se necessario, sagomando il prodotto.

La presente invenzione comprende inoltre una composizione farmaceutica come definita qui sopra in cui il composto della presente invenzione o un suo derivato farmaceuticamente accettabile e l'altro agente terapeutico sono presentati separatamente l'uno dall'altro come kit di parti.

Composizioni adatte per la somministrazione transdermica possono essere presentate come cerotti separati, adatti a rimanere a contatto intimo con l'epidermide del ricevente per un periodo di tempo prolungato. Tali cerotti contengono adeguatamente il principio attivo 1) in una soluzione acquosa, opzionalmente tamponata o 2) dissolti e/o dispersi in un adesivo o 3) dispersi in un polimero. Una concentrazione adatta del composto attivo è da circa l'1% al 25%, preferibilmente da circa il 3% al 15%. Come particolare possibilità, il composto attivo può essere rilasciato dal cerotto mediante elettrotrasporto o iontoforesi, come descritto in generale in Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione adatte per la somministrazione orale possono essere presentate come unità separate quali capsule, compresse ovoidali, cachet o compresse, ognuna contenente una predeterminata quantità dei principi attivi; come polvere o granuli; come una soluzione o una sospensione in un liquido acquoso o non acquoso o come emulsione liquida olio in acqua o emulsione liquida acqua in olio. Il principio attivo può anche essere presentato come bolo, elettuario o pasta.

Una compressa può essere realizzata mediante compressione o stampaggio, in particolare con uno o più ingredienti accessori. Pastiglie compresse possono essere preparate, pressando in una macchina adatta, i principi attivi in una forma scorrevole, quale una polvere o granuli opzionalmente miscelati con un legante (ad esempio, povidone, gelatina, idrossipropilmetilcellulosa), lubrificante, diluente inerte, conservante, disintegrate (ad esempio, glicolato di amido di sodio, povidone reticolato, carbossimetilcellulosa sodica reticolata), agente tensioattivo o disperdente. Compresse stampate possono anche essere realizzate mediante stampaggio di una miscela del composto in polvere inumidito con diluente liquido inerte in una macchina adatta. Le compresse possono opzionalmente essere rivestite o intaccate e possono essere formulate così da fornire un rilascio lento o

controllato di principi attivi al suo interno, utilizzando ad esempio idrossipropilmetilcellulosa in proporzioni varianti per fornire il profilo di rilascio desiderato. Le compresse possono opzionalmente essere dotate di un rivestimento enterico per fornire il rilascio in tratti dell'intestino diverse dallo stomaco.

Le composizioni farmaceutiche adatte per la somministrazione topica nella bocca includono pasticche comprendenti i principi attivi in una base aromatizzata, solitamente saccarosio e acacia o gomma adragante; pastiglie comprendenti il principio attivo in una base inerte quale gelatina e glicerina o saccarosio e acacia; e colluttori comprendenti il principio attivo in un veicolante liquido adatto.

Le composizioni farmaceutiche adatte per la somministrazione vaginale possono essere presentate come ovuli, tamponi, creme, gel, paste, schiume o spray. Le composizioni farmaceutiche possono contenere inoltre, oltre al principio attivo, i veicolanti noti nella tecnica come adatti.

Composizioni farmaceutiche per la somministrazione rettale possono essere presentate come supposte con un veicolante adatto, comprendente ad esempio burro di cacao o un salicilato o altri materiali comunemente usati nella tecnica. Le supposte possono adeguatamente essere formate miscelando la combinazione attiva con il veicolante/veicolanti ammorbiditi o fusi seguiti da congelamento e formatura in stampi.

Le composizioni farmaceutiche adatte per la somministrazione parenterale includono soluzioni per iniezione sterile isotoniche non acquose, che possono contenere antiossidanti, tamponi, batteriostatici e soluti che rendono la composizione farmaceutica isotonica con il sangue del ricevente desiderato; e sospensioni sterili acquose e non acquose, che possono includere agenti di sospensione e agenti addensanti e liposomi o altri sistemi microparticellari, che sono progettati per indirizzare il composto verso componenti ematici o uno o più organi.

Le composizioni farmaceutiche possono essere presentate in recipienti a singola dose o multidose, ad esempio provette e fiale, che possono essere conservati in una condizione liofilizzata che richiede soltanto l'aggiunta di un veicolante liquido sterile, ad esempio acqua per iniezione, immediatamente prima dell'uso. Soluzioni e sospensioni per iniezione estemporanea possono essere preparate da polveri, granuli e compresse sterili del tipo precedentemente descritto.

Le composizioni farmaceutiche a dosaggio unitario includono quelle contenenti una dose giornaliera o una

sottodose giornaliera dei principi attivi, come precedentemente citato, o una sua frazione adatta.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere presentate come confezioni per pazienti contenenti uno o più cicli di trattamento in una singola unità di confezionamento, ad esempio, una confezione blister. Si comprenderà che la somministrazione della composizione della descrizione, mediante una singola confezione per paziente o confezioni per paziente di ogni composizione, è un'ulteriore caratteristica dell'invenzione.

Occorre notare che, oltre agli ingredienti citati in particolare precedentemente, le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono includere altri agenti convenzionali nella tecnica con riferimento al tipo di composizione farmaceutica in questione, ad esempio quelle utilizzabili per la somministrazione orale possono includere tali ulteriori agenti, quali dolcificanti, addensanti e aromatizzanti.

Esempi

Esempio 1: Attività biologica

Saggi

Metodo

L'attività antivirale verso l'HIV è stata misurata mediante una procedura colorimetrica a base di tetrazolio nella linea di cellule trasformate dal virus della leucemia a cellule T umana (HTLV-1) MT-4. Aliquote del composto del test sono state diluite verticalmente attraverso una piastra di saggio master a pozzetti profondi, in terreno (RPMI 1640, 10% vol./vol. di siero bovino fetale (FBS), e 10 µg/mL di gentamicina), a concentrazioni che erano approssimativamente 40 volte superiori a quelle della concentrazione del saggio finale. Diluizioni seriali sono state effettuate a rapporti di 1:2 o 1:3,16. Gli inibitori dell'HIV sono stati diluiti orizzontalmente su piastre di saggio master anche in concentrazioni che erano approssimativamente di 40 volte superiori a quelle della concentrazione del saggio finale. Piccole aliquote di entrambi i composti diluiti verticalmente e diluiti orizzontalmente sono stati combinati in piastre figlia, utilizzando un sistema di pipettatura per 96 pozzetti automatico (RapidPlate-96, Zymark Corp.). Si sono disposte diluizioni del tipo a scacchi in modo tale che ogni concentrazione o composto del test fosse testato in presenza o assenza di ogni concentrazione degli inibitori di

HIV. Si sono effettuati test sull'attività anti HIV in saggi in triplicato o più di ogni combinazione. Cellule MT-4 in crescita esponenziale sono state raccolte e centrifugate a 1.000 rpm per 10 minuti in una centrifuga Jouan (Modello CR 4 12). I precipitati cellulari sono stati ri-sospesi in terreno fresco (RPMI 1640, 20% vol./vol. FBS, 20% vol./vol. IL-2, e 10 µg/mL di gentamicina), ad una densità di $1,25 \times 10^6$ cellule/mL. Aliquote cellulari sono state infettate mediante addizione di IV-1 (ceppo IIIB) diluita per fornire una molteplicità di infezione virale (MOI) di 73 pfU ogni 1×10^4 cellula. Un'aliquota cellulare simile è stata diluita con terreno per fornire un controllo infettato in modo simulato. L'infezione cellulare è stata fatta procedere per 1 ora a 37°C in un incubatore di coltura tissutale con un'atmosfera di CO₂ al 5% umidificata. Dopo 1 ora di incubazione, la sospensione di virus/cellule è stata addizionata ad ogni pozzetto delle piastre contenente i composti prediluiti. Le piastre sono state quindi collocate in un incubatore di coltura tissutale con CO₂ al 5% umidificata per 5 giorni. Al termine del periodo di incubazione, 40 µL di reagente CellTiter 96 MTS (Promega n. G3581) sono stati addizionati ad ogni pozzetto della piastra di incubazione. Le piastre sono state incubate a 37°C per 2 - 3 ore per consentire lo sviluppo di colore. O.D. è stata misurata a 492 nM utilizzando un lettore di assorbanza di micropiastre (Tecan n. 20-300).

Virus utilizzato

Ceppo IIIB dell'HIV-1, ceppo di laboratorio wild-type, titolo virale = $6.896 \text{ E4 TCID}_{50}/\text{mL}$.

Analisi dei dati

Sebbene alcuni formati di saggio possano teoricamente essere privi di antagonismo per la citotossicità di combinazione, l'approccio descritto nella presente non dovrebbe essere privo di un effetto antagonista. La lettura nel saggio con cellule MT-4 utilizza MTS, un reagente di colorazione a base di tetrazolio in cui le variazioni di densità ottica (O.D.) del reagente sono utilizzate per stimare il numero di cellule totale rimanente dopo il trattamento. Il numero di cellule MT-4 finale può diminuire per due effetti. In primo luogo, la citotossicità HIV-indotta può avvenire quando l'HIV uccide più del 75% delle cellule MT-4 durante i 5 giorni successivi all'infezione. In secondo luogo, la citotossicità indotta dal composto può avvenire quando il composto uccide o direttamente le cellule MT-4 o previene la crescita cellulare (stasi) in 5 giorni in cellule infette o non infette. In

entrambe queste situazioni, la O.D. è bassa rispetto alle cellule infettate protette da composti anti-HIV-1 o rispetto a cellule di controllo non trattate e non infettate. Poiché entrambi gli effetti citotossici e l'antagonismo dell'attività anti-HIV condurrebbero ad una O.D. inferiore, non dovremmo un effetto antagonistico a causa della citotossicità combinata, ma potremmo sottostimare combinazioni sinergiche.

Entro la combinazione del saggio, si è valutata la citotossicità confrontando i pozzetti contenenti cellule MT-4 non infette da piastre di saggio che contenevano la concentrazione superiore del composto del test o il composto comparativo, con pozzetti contenenti cellule MT-4 infettate da HIV-1 alle concentrazioni combinate più elevate corrispondenti. Per ognuno di questi valori, c'è soltanto un pozzetto per piastra di saggio e pertanto almeno 3 pozzetti per saggio di combinazione. Sebbene essi non comprendano una analisi di citotossicità combinate formale, il rapporto tra il composto nelle combinazioni e il composto da solo fornisce una misura della citotossicità combinata del composto entro le concentrazioni esaminate.

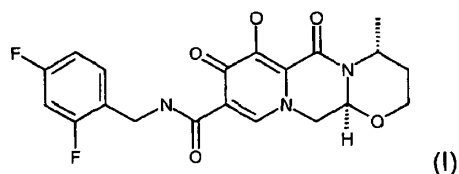
L'interazione di ogni coppia di combinazioni di composto è stata analizzata mediante i metodi descritti da Selleseth, D.W. et al. (2003) *Antimicrobial Agents e Chemotherapy* 47:1468-71. La sinergia e l'antagonismo sono definiti come deviazioni dall'additività dipendente dalla dose, che risulta quando i due farmaci interagiscono come se fossero lo stesso farmaco. I valori per la deviazione media dall'additività nell'intervallo da - 0,1 a - 0,2 indicano una debole sinergia e i valori che si avvicinano a - 0,5 indicherebbero forte sinergia dell'interazione. Viceversa, i valori positivi da 0,1 a 0,2 indicherebbero che esiste un debole antagonismo tra i trattamenti.

Risultati

È stato riscontrato che un composto di formula (I) è additivo con raltegravir, adefovir e maraviroc e non ha influenzato la presenza di ribavirina. Un composto di formula (I) è risultato sinergico con stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide.

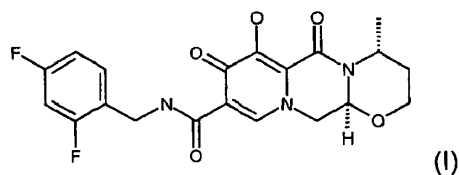
La presente descrizione descrive anche:

1. Una combinazione comprendente un composto di formula (I)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, con uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di abacavir, efavirenz, e lopinavir.

2. Una combinazione secondo 1 in cui l'agente terapeutico è abacavir.
3. Una combinazione secondo 1 o 2 in cui il sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula (I) è il sale sodico.
4. Una combinazione secondo 2 contenente inoltre lamivudina.
5. Un metodo per il trattamento dell'infezione da HIV comprendente la somministrazione a un essere umano, di un composto di formula (I)



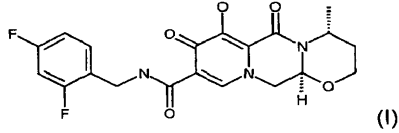
o un suo sale farmaceuticamente accettabile, con uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di abacavir, efavirenz, e lopinavir.

6. Un metodo secondo 5 in cui l'agente terapeutico è abacavir.
7. Un metodo secondo 5 o 6 in cui il sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula (I) è il sale sodico.
8. Un metodo secondo 6 contenente inoltre lamivudina.
9. Una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I) secondo 1 o 2 e uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di abacavir, efavirenz, e lopinavir insieme con un veicolante degli stessi farmaceuticamente accettabile.
10. Una composizione farmaceutica secondo 9 in cui l'agente terapeutico è abacavir.

11. Una composizione farmaceutica secondo 7 o 8 in cui il sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula (I) è il sale sodico.
12. Una composizione farmaceutica secondo 10 contenete inoltre lamivudina.
13. Una combinazione secondo uno qualsiasi di 1-4 in cui la combinazione è somministrata simultaneamente.
14. Una combinazione secondo uno qualsiasi di 1-4 in cui la combinazione è somministrata in sequenza.
15. Un metodo di trattamento secondo uno qualsiasi di 5-8 in cui il composto di formula (I) e l'agente (i) terapeutico sono somministrati simultaneamente.
16. Un metodo di trattamento secondo uno qualsiasi di 5-8 in cui il composto di formula (I) e l'agente (i) terapeutico sono somministrati in sequenza.
17. Una confezione per il paziente comprendente un composto di formula (I) secondo 1 e uno o più agenti terapeutici scelti dal gruppo consistente di abacavir, efavirenz, e lopinavir.

RIVENDICAZIONI

1. Una combinazione comprendente un composto di formula (I)



o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e abacavir o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

2. Una combinazione secondo la rivendicazione 1 in cui il sale farmaceuticamente accettabile di abacavir è il sale emisolfato.

3. Una combinazione secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula (I) è il sale sodico.

4. Una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 per l'uso in terapia medica.

5. Una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 per l'uso nel trattamento delle infezioni da HIV.

6. Una composizione farmaceutica comprendente una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 insieme a un suo veicolante farmaceuticamente accettabile.

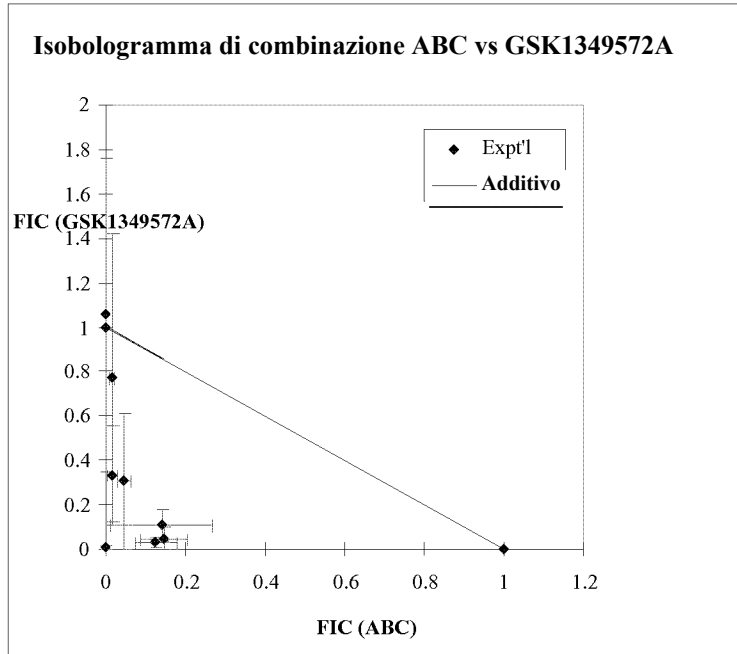
7. Una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 in cui la combinazione è somministrata simultaneamente.

8. Una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 in cui la combinazione è somministrata in sequenza.

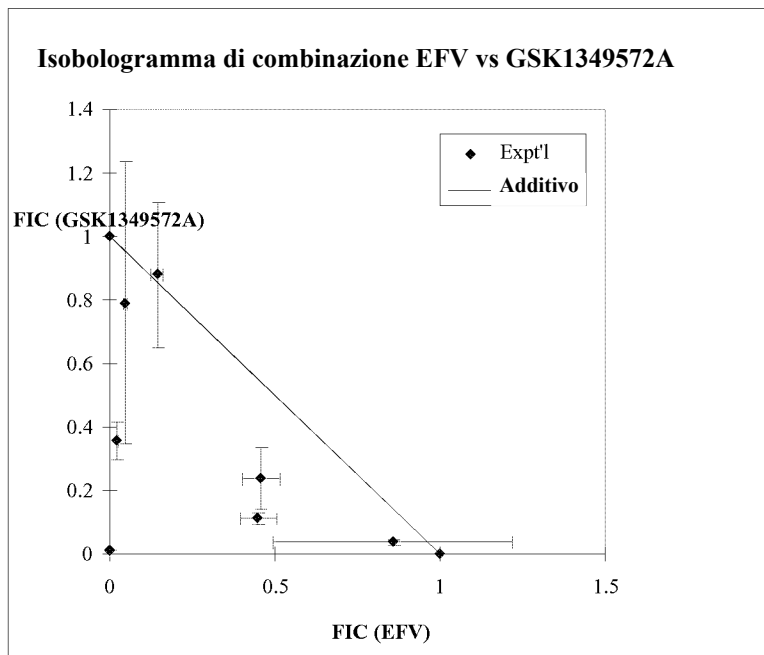
9. Una confezione per il paziente comprendente una combinazione secondo la rivendicazione 1.

10. Uso di una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 per la produzione di un medicamento per il trattamento dell'infezione da HIV.

Figura 1: Inibizione di HIV-1IIIIB con un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con abacavir (ABC)



Inibizione di HIV-1IIIIB con un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con efavirenz (EFV)



Inibizione di HIV-1IIIIB con un composto di formula (I), GSK1349572A, in combinazione con lopinavir (LPV)

