



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-73030

TITULO: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE LA
PROTEASA DE VIH Y UN INHIBIDOR DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL
CITOCROMO P450.

SOLICITANTE: PFIZER INC.

DIRECCIÓN: 235 East 42 nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, julio 26 de 2006

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

30-08-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: JONATHAN QUOC TRAN ; EVAN BURR SMITH

Dirección: 10777 Science Center Drive, San Diego, California 92121,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000110

Fecha Enero 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/082364

Fecha Septiembre 9, 2005

6

**Título (54) COMPOSICIONES QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA
DE VIH Y UN INHIBIDOR DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA DEL CITOCROMO
P450.**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/426, 31/496, 31/00, 31/40, A61P 31/18.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Enero 30, 2004	60/540.746
SI ☒ N ☐	US	Octubre 1, 2004	60/614.997

7

Comprobante de pago No. 06-53.020

Fecha Julio 12, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06.051.757 Adjunto copia simple.

☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073030- -00000-0000
Fec: 2008-07-28 12:51:00 Dep. 2020 MUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEEN
Evo: 370 FABENACIONALH
Act 411 PRESENTACION Folios: 137

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53,020
FECHA : JULIO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833071	12/07/2008	2,778,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerceía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-6200
FAX: +57-1 838-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

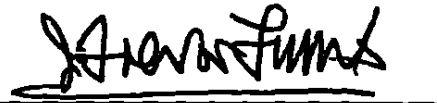
El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

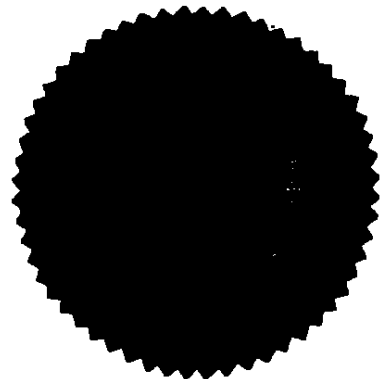
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in *New York, USA*
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

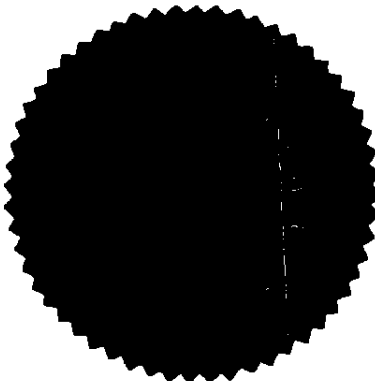
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of

July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE INGLIS AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/A Londres
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sons No **G210434**

9. Stamp:
timbre: 10. Signature: R. Bowden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bowden', written over a horizontal line.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 285 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMBINACIONES TERAPEUTICAS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

San Diego, CA. - 28 de octubre de 2004 - (Fdo) Jonathan Quoc TRAN
Lugar fecha y firma - Jonathan Quoc TRAN

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Ilegible 23/may/06

Suscrito y jurado ante mí, el 23 de mayo de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: ALBERT L. THEMES.
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de ALBERT L. THEMES Notario Público del Distrito de Columbia.

Se certificó
5. En Washington D. C.
6. El 23 de mayo de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 156801
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.



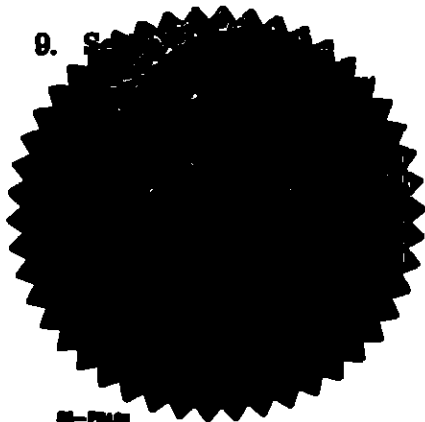
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 23RD day of MAY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 156801
9. Seal



50-10149

10. Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC. a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in THERAPEUTIC COMBINATIONS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

San Diego, CA October 28, 2004 

Place, date and signature - Jonathan Quoc TRAN

San Diego, CA October 28, 2007 

Place, date and signature - Evan Burr SMITH

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Article 05/23/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
23 day of May, 2006 at Notary Public
in and for the State of Maryland

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/082364 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/426,
31/496, 31/00, 31/40, A61P 31/18

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000110

(22) International Filing Date: 17 January 2005 (17.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/540,746 30 January 2004 (30.01.2004) US
60/614,997 1 October 2004 (01.10.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TRAN, Jonathan,
Quoc [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., a Pfizer
Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA
92121 (US). SMITH, Evan, Burr [US/US]; Agouron
Pharmaceuticals, Inc., a Pfizer Company, 10777 Science
Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, R., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Burundian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING HIV PROTEASE INHIBITOR AND CYTOCHROME P450 ENZYME ACTIVITY
INHIBITOR

(57) Abstract: The present invention relates to methods for improving the pharmacokinetics of certain compounds useful as in-
hibitors of the HIV protease enzyme by inhibiting the enzyme activity of cytochrome P450. The present invention also relates to
compositions comprising certain compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme and at least one agent that inhibits the
enzyme activity of cytochrome P450.

WO 2005/082364 A1

- 1 -

COMPOSITIONS COMPRISING HIV PROTEASE INHIBITOR AND CYTOCHROME P450 ENZYME ACTIVITY INHIBITOR

This application claims priority from United States Provisional Application Nos. 60/540,748, filed January 30, 2004, and 60/614,997, filed October 1, 2004, both of which are hereby incorporated by reference.

5

BACKGROUND

The present invention relates to methods for improving the pharmacokinetics of certain compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme by inhibiting the enzyme activity of cytochrome P450. The present invention also relates to compositions comprising certain compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) causes a gradual breakdown of the body's immune system as well as progressive deterioration of the central and peripheral nervous systems. Since its initial recognition in the early 1980's, AIDS has spread rapidly and has now reached epidemic proportions within a relatively limited segment of the population. Intensive research has led to the discovery of the responsible agent, human T-lymphotropic retrovirus III (HTLV-III), now more commonly referred to as the human immunodeficiency virus or HIV.

HIV is a member of the class of viruses known as retroviruses. The retroviral genome is composed of RNA which is converted to DNA by reverse transcription. This retroviral DNA is then stably integrated into a host cell's chromosome and, employing the replicative processes of the host cells, produces new retroviral particles and advances the infection to other cells. HIV appears to have a particular affinity for the human T-4 lymphocyte cell which plays a vital role in the body's immune system. HIV infection of these white blood cells depletes this white cell population. Eventually, the immune system is rendered inoperative and ineffective against various opportunistic diseases such as, among others, pneumocystic carini pneumonia, Kaposi's sarcoma, and cancer of the lymph system.

Although the exact mechanism of the formation and working of the HIV virus is not understood, identification of the virus has led to some progress in controlling the disease. For example, the drug azidothymidine (AZT) has been found effective for inhibiting the reverse transcription of the retroviral genome of the HIV virus, thus giving a measure of control, though not a cure, for patients afflicted with AIDS. The search continues for drugs that can cure or at least provide an improved measure of control of the deadly HIV virus.

Retroviral replication routinely features post-translational processing of polypeptides. This processing is accomplished by virally encoded HIV protease enzyme. This yields mature polypeptides that will subsequently aid in the formation and function of infectious virus. If this

- 2 -

molecular processing is stifled, then the normal production of HIV is terminated. Therefore, inhibitors of HIV protease may function as anti-HIV viral agents.

HIV protease is one of the translated products from the HIV structural protein pol gene. This retroviral protease specifically cleaves other structural polypeptides at discrete sites to release these newly activated structural proteins and enzymes, thereby rendering the virion replication-competent. As such, inhibition of the HIV protease by potent compounds may prevent proviral integration of infected T-lymphocytes during the early phase of the HIV-1 life cycle, as well as inhibit viral proteolytic processing during its late stage. Additionally, the protease inhibitors may have the advantages of being more readily available, longer lived in virus, and less toxic than currently available drugs, possibly due to their specificity for the retroviral protease.

On-going treatment of HIV-infected individuals with compounds that inhibit HIV protease has led to the development of mutant viruses that possess proteases that are resistant to the inhibitory effect of these compounds. Thus, to be effective, new HIV protease inhibitors must be effective not only against wild-type strains of HIV, but must also demonstrate efficacy against the newly emerging mutant strains that are resistant to the commercially available protease inhibitors. Accordingly, there continues to be a need for new inhibitors targeting the HIV protease in both wild type and mutant strains of HIV.

SUMMARY

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-

hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

5 In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide in a mammal, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg.

10 In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide in a mammal, wherein said N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg.

20 In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from ritonavir and delavirdine.

25 In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-

35 trifluoroethyl)-L-prolinamide,

- 4 -

methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir, and ritonavir is administered to said mammal in an amount from about 10 mg to about 500 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir, and ritonavir is administered to said mammal in an amount from about 50 mg to about 400 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir, and ritonavir is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 200 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-

dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine and is administered to said mammal in an amount from about 10 mg to about 500 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine and is administered to said mammal in an amount from about 50 mg to about 400 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods for improving the pharmacokinetics of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine and is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 200 mg.

In one aspect of the present invention are provided methods according to any one the methods described above, wherein said administration is sequential.

In one aspect of the present invention are provided methods according to any one the methods described above, wherein said administration is simultaneous.

In one aspect of the present invention are provided methods according to any one the methods described above, wherein said administration is performed once a day.

In one aspect of the present invention are provided methods according to any one the methods described above, wherein said administration is performed twice a day.

In one aspect of the present invention are provided methods according to any one the methods described above, wherein said administration is performed three times a day.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is present in the plasma of said mammal in a concentration of from about 0.001 μ M to about 10 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is from about 0.01 μ M to about 5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is from about 0.01 μ M to about 2.5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is from about 0.01 μ M to about 2.5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is from about 0.02 μ M to about 1 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide is from about 0.025 μ M to about 1 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is present in the plasma of said mammal in a concentration of from about 0.001 μ M to about 10 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is from about 0.01 μ M to about 5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

5 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is from about 0.01 μ M to about 2.5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

10 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is from about 0.01 μ M to about 2.5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

15 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is from about 0.02 μ M to about 1 μ M for at least about 6 hours after said administration.

20 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide is from about 0.025 μ M to about 1 μ M for at least about 6 hours after said administration.

25 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide is present in the plasma of said mammal in a concentration of from about 0.001 μ M to about 10 μ M for at least about 6 hours after said administration.

30 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide is from about 0.01 μ M to about 5 μ M for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-

dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide is from about 0.01 μM to about 2.5 μM for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide is from about 0.01 μM to about 2.5 μM for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide is from about 0.02 μM to about 1 μM for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide is from about 0.025 μM to about 1 μM for at least about 6 hours after said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that the average plasma concentration of said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in said mammal is in the range of from about 0.001 μM to about 10 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 2.5 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 2.0 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-

methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 1.5 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

5 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in said mammal is in the range of from about 0.02 μM to about 1 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

10 In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that the average plasma concentration of said 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-
15 trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.001 μM to about 10 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in said
20 mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 2.5 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods according as described above, wherein said average plasma concentration of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in said
25 mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 2.0 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in said
30 mammal is in the range of from about 0.01 μM to about 1.5 μM for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide in said

mammal is in the range of from about 0.02 μ M to about 1 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450, are present in an amount sufficient that the average plasma concentration of said *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.001 μ M to about 10 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μ M to about 2.5 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μ M to about 2.0 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.01 μ M to about 1.5 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said average plasma concentration of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide in said mammal is in the range of from about 0.02 μ M to about 1 μ M for about 6 to about 24 hours following said administration.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from ritonavir or delavirdine.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said cytochrome P450 is the 3A4 isoform.

In one aspect of the present invention are provided compositions comprising (4R)-N-allyl-3-
5 {(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-
thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one
agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from
ritonavir and delavirdine.

10 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
15 wherein said cytochrome P450 is the 3A4 isoform.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-
phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 20:1 by weight.

20 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-
phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 10:1 by weight.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
25 wherein said (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-
phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof, and ritonavir are present in a molar ratio of from about 1:0.1 to about 10:1.

In one aspect of the present invention are provided compositions comprising 4,4-difluoro-1-
{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-
30 trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one
agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above,
wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from
ritonavir and delavirdine.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.

5 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said cytochrome P450 is the 3A4 isoform.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 20:1 by weight.

10 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 10:1 by weight.

15 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a molar ratio of from about 1:0.1 to about 10:1.

20 In one aspect of the present invention are provided compositions comprising N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from ritonavir and delavirdine.

25 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.

30 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said cytochrome P450 is the 3A4 isoform.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said (4R)-N-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 20:1 by weight.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a ratio of from about 1:1 to about 10:1 by weight.

5 In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and ritonavir are present in a molar ratio of from about 1:0.1 to about 10:1.

The terms "cytochrome P450-inhibiting amount" and "cytochrome P450 enzyme activity-inhibiting amount," as used herein, refer to an amount of a compound required to decrease the activity of cytochrome P450 enzymes or a particular cytochrome P450 enzyme isoform in the presence of such compound. Whether a particular compound decreases cytochrome P450 enzyme activity, and the amount of such a compound required to do so, can be determined by methods known to those of ordinary skill in the art and the methods described herein.

15 The terms "inhibiting" or "inhibition," as used herein, refer to decreasing the activity of a cytochrome P450 enzyme or enzymes using an agent that is capable of decreasing such activity either *in vitro* or *in vivo* after administration to a mammal, such as a human. Such inhibition may take place by the compound binding directly to the cytochrome P450 enzyme or enzymes. In addition, the activity of such cytochrome P450 enzymes may be decreased in the presence of such a compound when such direct binding between the enzyme and the compound does not take place. Furthermore, such inhibition may be competitive, non-competitive, or uncompetitive, as described in T.F. Woolf, Handbook of Drug Metabolism, Marcel Dekker, Inc., New York, 1989. Such inhibition may be determined using *in vitro* or *in vivo* systems, or a combination of both, using methods known to those of ordinary skill in the art.

25 As used herein, the term "bioavailability" refers to the systemic availability of a given amount of a chemical compound administered to a mammal. Bioavailability can be assessed by measuring the area under the curve (AUC) or the maximum serum or plasma concentration (C_{max}) of the unchanged form of a compound following administration of the compound to a mammal. AUC is a determination of the Area Under the Curve plotting the serum or plasma concentration of a compound along the ordinate (Y-axis) against time along the abscissa (X-axis). Generally, the AUC for a particular compound can be calculated using methods known to those of ordinary skill in the art and as described in G.S. Banker, Modern Pharmaceutics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, V. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1988. The C_{max} value is defined as the maximum concentration of the compound achieved in the serum or plasma of a mammal following administration of the compound to the mammal. The C_{max} value of a particular compound can be measured using methods known to

those of ordinary skill in the art. The phrase "increasing bioavailability," as used herein means that the systemic availability of a first compound, measured as AUC or C_{max} in a mammal is greater when co-administered with a compound of the present invention than when such co-administration does not take place.

5 The terms "administration", "administering", "dosage," and "dosing," as used herein refer to the delivery of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or of a pharmaceutical composition containing the compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a mammal such that the compound is absorbed into the serum or plasma of the mammal.

10 The terms "co-administration" or "co-administering," as used herein, refer to the administration of a combination of a first compound and a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Such co-administration can be performed such that the first compound and the compound of the present invention are part of the same composition or part of the same unitary dosage form. Co-administration also includes administering a first
15 compound and a compound of the present invention separately, but as part of the same therapeutic regimen. The two components, if administered separately, need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can be if so desired. Thus co-administration includes, for example, administering a first compound and a compound of the present invention as separate dosages or dosage forms, but at the same time. Co-administration also includes separate
20 administration at different times and in any order.

 The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups, which may be present in the compounds of the present invention.

 The term "solvate," as used herein, is intended to mean a compound of the present invention
25 in a form such that a molecule of solvent is associated with a molecule of the present invention. It is specifically contemplated that in the present invention one solvent molecule can be associated with one molecule of the present invention, such as a hydrate. Furthermore, it is specifically contemplated that in the present invention, more than one solvent molecule may be associated with one molecule of the present invention, such as a dihydrate. Additionally, it is specifically contemplated that in the
30 present invention less than one solvent molecule may be associated with one molecule of the present invention, such as a hemihydrate. Furthermore, solvates of the present invention are contemplated as solvates of compounds of the present invention that retain the biological effectiveness of the non-hydrate form of the compounds.

Detailed Description

A "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include, but are not limited to, compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethyl acetate, acetic acid, ethanolamine, or mixtures thereof.

A "pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified derivative, containing pharmacologically acceptable anions, and is not biologically or otherwise undesirable. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, acetate, acrylate, benzenesulfonate, benzoate (such as chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, and methoxybenzoate), bicarbonate, bisulfate, bisulfite, bitartrate, borate, bromide, butyne-1,4-dioate, calcium edetate, cemeiyate, carbonate, chloride, caproate, caprylate, clavulanate, citrate, decanoate, dihydrochloride, dihydrogenphosphate, edetate, edisylate, estolate, esylate, ethylsuccinate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolate, glycolylarsenilate, heptanoate, hexyne-1,6-dioate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, γ -hydroxybutyrate, iodide, isobutyrate, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, maleate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, metaphosphate, methane-sulfonate, methylsulfate, monohydrogenphosphate, mucate, napsylate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, nitrate, oleate, oxalate, pamote (embonate), palmitate, pantothenate, phenylacetates, phenylbutyrate, phenylpropionate, phthalate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, propanesulfonate, propionate, propiolate, pyrophosphate, pyrosulfate, salicylate, stearate, subacetate, suberate, succinate, sulfate, sulfonate, sulfite, tannate, tartrate, teoate, tosylate, triethiodode, and valerate salts.

It is understood by those of ordinary skill in the art that the compounds of the present invention, or their pharmaceutically acceptable salts or solvates, may exist in different polymorph or crystal forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas. In addition, the compounds of the present invention, and their pharmaceutically acceptable salts and solvates, may exist as tautomers, all of which are intended to be within the broad scope of the present invention.

Administration of the compounds, or their pharmaceutically acceptable salts or solvates, may be performed according to any suitable mode of administration available to one of ordinary skill in the art. Examples of such suitable modes of administration include oral, nasal, parenteral, topical, transdermal, rectal, or by inhalation or spray.

For example, such delivery may be performed by orally administering a first compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a mammal, such as a human. Furthermore, the first compound and a

compound of the present invention, and any additional compounds, may be administered in the form of a pharmaceutically acceptable formulation containing non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. Alternatively, the first compound and a compound of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, may be administered to a mammal by other routes of administration including, but not limited to, intravenous, topical, sublingual, parenteral, rectal, or by inhalation or spray. Such alternative administration may be performed with the first compound and a compound of the present invention alone or in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. In addition, the present invention specifically contemplates that the first compound and the compound of the present invention may be co-administered using different forms of administration for each. For example, the first compound may be administered topically while the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be administered orally. The preferred formulation and route of administration of the first compound and the compound of the present invention to a mammal will depend on the age and condition of the mammal, the condition being treated, the identity of the first compound, the identity of the compound of the present invention, and other factors known to those of ordinary skill in the art. The formulation and route of administration can be determined by one of ordinary skill in the art without undue experimentation.

Acceptable methods of preparing suitable pharmaceutical forms of the pharmaceutical compositions are known or may be routinely determined by those skilled in the art. For example, pharmaceutical preparations may be prepared following conventional techniques of the pharmaceutical chemist involving steps such as mixing, granulating, and compressing when necessary for tablet forms, or mixing, filling, and dissolving the ingredients as appropriate, to give the desired products for oral, parenteral, topical, intravaginal, intranasal, intrabronchial, intraocular, intrasaural, and/or rectal administration.

Pharmaceutical compositions of the invention may also include suitable excipients, diluents, vehicles, and carriers, as well as other pharmaceutically active agents, depending upon the intended use. Solid or liquid pharmaceutically acceptable carriers, diluents, vehicles, or excipients may be employed in the pharmaceutical compositions. Illustrative solid carriers include starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, sucrose, talc, gelatin, pectin, acacia, magnesium stearate, and stearic acid. Illustrative liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline solution, and water. The carrier or diluent may include a suitable prolonged-release material, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. When a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, elixir, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid (e.g., solution), or a nonaqueous or aqueous liquid suspension.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

It will be appreciated that the actual dosages of the compounds of the present invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, used in the pharmaceutical compositions of this invention will be selected according to the properties of the particular agent being used, the particular composition formulated, the mode of administration, the particular site, the host, and the condition being treated. Optimal dosages for a given set of conditions can be ascertained by those skilled in the art using conventional dosage-determination tests. For oral administration, e.g., a dose that may be employed is from about 0.001 to about 1000 mg/kg body weight, preferably from about 0.1 to about 100 mg/kg body weight, and even more preferably from about 1 to about 50 mg/kg body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals.

The amount and timing of compounds administered will, of course, be based on the judgment of the prescribing physician. Thus, because of subject-to-subject variability, the dosages provided are a guideline and one of ordinary skill in the art may titrate doses of the agent to achieve the activity that they consider appropriate for the individual subject. In considering the degree of activity desired, one of skill in the art must balance a variety of factors such as cognitive function, age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases (e.g., cardiovascular).

The compositions of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered individually or together with the first compound(s) in any conventional dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or emulsions are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition (1975).

The compounds of the present invention may be administered in combination with an additional agent or agents for the treatment of a mammal, such as a human, that is suffering from an infection with the HIV virus, AIDS, AIDS-related complex (ARC), or any other disease or condition which is related to infection with the HIV virus. The agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, those useful as HIV protease inhibitors, HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, inhibitors of HIV integrase, CCR5 inhibitors, HIV fusion inhibitors, compounds useful as immunomodulators, compounds that inhibit the HIV virus by an unknown mechanism, compounds useful for the treatment of herpes viruses, compounds useful as anti-infectives, and others as described below.

Compounds useful as HIV protease inhibitors that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, 141 W84 (amprenavir), CGP-73547, CGP-81755, DMP-450, nelfinavir, saquinavir (Invirase), TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-81755, PD 173608, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140890, ABT-378, DMP-450, AG-1778, MK-944, VX-478, Indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir calcium (Lexiva), benzenesulfonamide derivatives disclosed in WO 03053435, R-944, Ro-03-34849, VX-385, GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71282, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182183, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-8005.

Compounds useful as inhibitors of the HIV reverse transcriptase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, abacavir,

- 19 -

FTC, GS-840, lamivudine, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabine, didanosine, stavudine, zidovudine, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-766, ractvir, reverse (DPC-817), MIV-210 (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-128443), MIV-310 (abovudine, FLT), dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabine, abovudine, .

5 Compounds useful as non-nucleoside inhibitors of the HIV reverse transcriptase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, efavirenz, HBV-097, nevirapine, TMC-120 (dapivirine), TMC-125, etravirine, delavirdine, DPC-083, DPC-881, TMC-120, capravirine, GW-878248, GW-895834, calanolide, and tricyclic pyrimidinone derivatives as disclosed in WO 03082238.

10 Compounds useful as CCR5 inhibitors that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, TAK-779, SC-351125, SCH-D, UK-427857, PRO-140, and GW-873140 (Ono-4128, AK-802).

15 Compounds useful as inhibitors of HIV integrase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, GW-810781, 1,6-naphthyridine-3-carboxamide derivatives disclosed in WO 03082204, compounds disclosed in WO 03047584, compounds disclosed in WO 03049890, and 5-hydroxypyrimidine-4-carboxamide derivatives disclosed in WO 03035076.

20 Fusion inhibitors for the treatment of HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to enfuvirtide (T-20), T-1249, AMD-3100, and fused tricyclic compounds disclosed in JP 2003171381.

Other compounds that are useful inhibitors of HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, Soluble CD4, TNX-355, PRO-542, BMS-806, tenofovir disoproxil fumarate, and compounds disclosed in JP 2003119137.

25 Compounds useful in the treatment or management of infection from viruses other than HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, acyclovir, fomivirsen, penciclovir, HPMPG, oxetanochin G, AL-721, cidofovir, cytomegalovirus immune globin, cytosine, fomivanciclovir, famciclovir, foscarnet sodium, Isle 2822, KNI-272, valacyclovir, virazole ribavirin, valganciclovir, ME-609, PCL-016

30 Compounds that act as immunomodulators and may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, AD-439, AD-519, Alpha Interferon, AS-101, broprimine, acemannan, CL248,738, EL10, FP-21398, gamma Interferon, granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL-2, Immune globulin Intravenous, IMREG-1, IMREG-2, Inutiol diethyl dithio carbamate, alpha-2 Interferon, methionine-enkephalin, MTP-PE, granulocyte colony stimulating factor, remune, rCD4, recombinant soluble human CD4, Interferon alfa-2,

SK&F106528, soluble T4 yhimopentin, tumor necrosis factor (TNF), lucarecol, recombinant human interferon beta, and interferon alfa n-3.

Anti-infectives that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, atovaquone, azithromycin, clarithromycin, trimethoprim, trovafloxacin, pyrimethamine, daunorubicin, clindamycin with primaquine, fluconazole, pastill, omidy, efomithine pentamidine, rifabutin, spiramycin, itraconazole-R51211, trimetazate, daunorubicin, recombinant human erythropoietin, recombinant human growth hormone, megestrol acetate, testosterone, and total enteral nutrition.

Antifungals that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, anidulafungin, C31G, caspofungin, DB-289, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, micafungin, posaconazole, and voriconazole.

Other compounds that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, acemannan, ansamycin, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, curdlan sulfate, dextran sulfate, STOCRINE EL10, hypericin, lobucavir, novapren, peptide T octapeptide sequence, trisodium phosphonoformate, probucol, and RBC-CD4.

In addition, the compounds of the present invention may be used in combination with anti-proliferative agents for the treatment of conditions such as Kaposi's sarcoma. Such agents include, but are not limited to, inhibitors of metallo-matrix proteases, A-007, bevacizumab, BMS-275291, halofuginone, interleukin-12, rituximab, paclitaxel, porfimer sodium, rebimastat, and COL-3.

The particular choice of an additional agent or agents will depend on a number of factors that include, but are not limited to, the condition of the mammal being treated, the particular condition or conditions being treated, the identity of the compound or compounds of the present invention and the additional agent or agents, and the identity of any additional compounds that are being used to treat the mammal. The particular choice of the compound or compounds of the invention and the additional agent or agents is within the knowledge of one of ordinary skill in the art and can be made without undue experimentation.

The compounds of the present invention may be administered in combination with any of the above additional agents for the treatment of a mammal, such as a human, that is suffering from an infection with the HIV virus, AIDS, AIDS-related complex (ARC), or any other disease or condition which is related to infection with the HIV virus. Such a combination may be administered to a mammal such that a compound or compounds of the present invention are present in the same formulation as the additional agents described above. Alternatively, such a combination may be administered to a mammal suffering from infection with the HIV virus such that the compound or compounds of the present invention are present in a formulation that is separate from the formulation in which the additional agent is found. If the compound or compounds of the present invention are

- 21 -

administered separately from the additional agent, such administration may take place concomitantly or sequentially with an appropriate period of time in between. The choice of whether to include the compound or compounds of the present invention in the same formulation as the additional agent or agents is within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

5 The compounds of the present invention can be prepared by procedures known to those of ordinary skill in the art, those described herein, and those described in co-pending United States Patent Application Nos. 10/166957 (filed June 11, 2002), 10/166979 (filed June 11, 2002), 10/728845 (filed December 4, 2003), 10/728802 (filed December 4, 2003), 60/504016 (filed September 17, 2003), 60/527470 (filed December 4, 2003), 60/591354 (filed July 28, 2004), and 60/527477 (filed
10 December 4, 2003), all of which are hereby incorporated by reference for this purpose. Ritonavir and delavirdine are commercially available or can be prepared by one of ordinary skill in the art using methods known in the art.

Examples

In the following examples, both (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide and 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide were administered in the form of a solid, spray-dried dispersion comprising 90 wt% of compound and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS). Spray-dried dispersions comprising (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide, and *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,6-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art, those described herein and those described in co-pending
20 United States Patent Application Nos. 60/528381 (filed December 9, 2003), 60/542352 (filed February 6, 2004), and 60/591351 (filed July 28, 2004), all of which are hereby incorporated by reference for this purpose.

Example 1: Administration of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide (Compound A) alone or in combination with 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-*oic* acid, 5-thiazolylmethyl ester, [(5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**))] (ritonavir).
30

A total of 30 human subjects were administered a single 100 mg, 300 mg, 600 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, or 3000 mg dose of a spray-dried composition comprising 90 wt% amorphous
35

Compound A and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), under fed conditions according to the schedule found in Table I. Additionally, a total of 12 human subjects were administered a combination of 400 mg or 800 mg of a spray-dried composition, comprising 80 wt% amorphous Compound A and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), and ritonavir, according to the following: 1) at t = 0 hours, a 100 mg dose of ritonavir; 2) at t = 12 hours, spray-dried composition comprising 80 wt% amorphous Compound A and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), and a 100 mg dose of ritonavir; and 3) at t = 24 hours, a 100 mg dose of ritonavir. Plasma samples were taken from each subject at the following predetermined times: predose (0 hr) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, and 48 hours postdose. Each plasma sample was analyzed for the presence of Compound A and the following pharmacokinetic parameters for Compound A were determined for each subject: area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity (AUC), maximum observed plasma concentration (C_{max}), time to first occurrence of C_{max} (T_{max}), terminal phase plasma half-life ($t_{1/2}$), and cumulative amount of drug recovered unchanged in the urine expressed as a percentage of administered dose (Ae%). Pharmacokinetic data for the administration of Compound A alone or in combination with ritonavir are presented in Table I, below.

Table I: Summary of Compound A Pharmacokinetics After Oral Administration of a Single Dose With and Without Ritonavir (100 mg Every 12 Hours for 3 Doses) Under Fed Conditions

Compound A Dose (mg)	N	AUC ($\mu\text{g h/mL}$) ^a	$\times C_{max}$ ($\mu\text{g/mL}$) ^a	T_{max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^c	Ae% ^d
100	6	0.74	0.16	3.00	8.63 ^e	1.34
300	6	3.56	0.72	2.50	8.17	2.04
800	6	15.8	3.12	3.00	11.7 ^e	4.00
1000	6	16.9	3.35	3.00	7.28	4.21
1500	6	41.9	7.04	4.00	9.17	ND
2000	6	44.2	7.49	2.00	10.4	7.92
3000	6	88.4	11.2	4.00	7.60	9.06
400 + ritonavir ^f	6	42.5	5.21	3.51	8.56	20.4
800 + ritonavir ^f	6	71.4	7.35	4.00	8.38	19.4

Note: ND = not determined; Ae% = cumulative amount of drug recovered unchanged in the urine expressed as a percent of administered dose, AUC = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity after dosing, C_{max} = maximum observed drug concentration after single-dose administration, T_{max} = time to reach C_{max} , $t_{1/2}$ = terminal phase plasma half-life.

^a Geometric means

^b Medians

^c Arithmetic means

^d N = 3 ($t_{1/2}$ values for 3 subjects were deemed unreliable and therefore excluded from summary)

^e N = 5 ($t_{1/2}$ value for 1 subject was deemed unreliable and therefore excluded from summary)

^f Compound A was given with the 2nd dose of ritonavir (100 mg every 12 hours for 3 doses)

The mean $t_{1/2}$ value for the 100 mg dose group was calculated from three subjects. The $t_{1/2}$ values for three subjects at this dose level were deemed unreliable owing to poor estimates of the

terminal phase rate constant from regression (r^2 values less than 0.9) and, therefore, were not included in the summary statistics. Similarly, the $t_{1/2}$ for one subject in the 800 mg dose group was deemed unreliable owing to poor estimate of the terminal phase rate constant from regression (r^2 values less than 0.9) and therefore was not included in the summary statistics.

5 **Example 2:** Administration of 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide (Compound B) alone or in combination with 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3, 6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-olic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)] (ritonavir).

10 A total of 21 human subjects were administered a single 300 mg, 900 mg, 1800 mg, or 3600 mg dose of a spray-dried composition comprising 90 wt% amorphous Compound B and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS) under fasting conditions. Additionally, a total of 12 human subjects were administered a combination of 300 mg or 450 mg of a spray-dried composition, comprising 90 wt% amorphous Compound B and 10 wt% hydroxypropyl methyl
15 cellulose acetate succinate (HPMCAS), and ritonavir with a low-fat/low-calorie meal, according to the following: 1) at $t = 0$ hours, a 100 mg dose of ritonavir; 2) at $t = 12$ hours, spray-dried composition comprising 90 wt% amorphous Compound B and 10 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), and a 100 mg dose of ritonavir; and 3) at $t = 24$ hours, a 100 mg dose of ritonavir. Plasma samples were taken from each patient at pre-dose (0 h) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4,
20 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, and 48 hours after dosing. Each plasma sample was analyzed for the presence of Compound B and the following pharmacokinetic parameters for Compound B were determined for each subject area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity (AUC), maximum observed plasma concentration (C_{max}), time to first occurrence of C_{max} (T_{max}), terminal phase plasma half-life ($t_{1/2}$), CL/F = apparent oral clearance, and cumulative amount of drug
25 recovered unchanged in the urine expressed as a percentage of administered dose (Ae%). Pharmacokinetic data for the administration of Compound B alone or in combination with ritonavir are presented in Table II below.

Table II. Summary of Compound B Pharmacokinetics After Oral Administration of a Single Dose Alone Under Fasting Conditions and With Ritonavir (100 mg Every 12 Hours for 3 Doses)
30 Under Fed Conditions

Compound B Dose (mg)	Compound B active dose (mg) ^a	N	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^b	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^b	CL/F (L/h) ^b	T_{max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^a	Ae% ^a
300	270	5	6.11	1.63	44.2	0.50	2.76	3.67
900	810	5	28.2	4.61	28.7	2.00	3.25	4.89
1800	1620	6	74.5	8.67	21.7	3.02	3.80	10.4
3600	3240	5	184	14.5	19.7	4.00	4.15	11.8

300 + ritonavir	270 + ritonavir ^a	6	34.8	3.10	7.75	4.00	8.54	17.7
450 + ritonavir	405 + ritonavir ^a	6	51.6	3.83	7.84	4.02	10.3	17.8

Note: Ae% = cumulative amount of drug recovered unchanged in the urine expressed as a percent of administered dose, AUC = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity after dosing, CL/F = apparent oral clearance, C_{max} = maximum observed drug concentration after single-dose administration, T_{max} = time to reach C_{max}, t_{1/2} = terminal phase plasma half-life.

^a Active dose is 90% of the total dose

^b Geometric mean

^c Median

^d Arithmetic mean

^e Compound B was given with the 2nd dose of ritonavir (100 mg every 12 hours for 3 doses)

In the examples described below, unless otherwise indicated, all temperatures in the following description are in degrees Celsius (°C) and all parts and percentages are by weight, unless indicated otherwise.

5 Various starting materials and other reagents were purchased from commercial suppliers, such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd., and used without further purification, unless otherwise indicated.

The reactions set forth below were performed under a positive pressure of nitrogen, argon or with a drying tube, at ambient temperature (unless otherwise stated), in anhydrous solvents.

10 Analytical thin-layer chromatography was performed on glass-backed silica gel 60°F 254 plates (Analtech (0.25 mm)) and eluted with the appropriate solvent ratios (v/v). The reactions were assayed by high-pressure liquid chromatography (HPLC) or thin-layer chromatography (TLC) and terminated as judged by the consumption of starting material. The TLC plates were visualized by UV, phosphomolybdic acid stain, or iodine stain. ¹H-NMR spectra were recorded on a Bruker Instrument

15 operating at 300 MHz and ¹³C-NMR spectra were recorded at 75 MHz. NMR spectra are obtained as DMSO-d₆ or CDCl₃ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.26 ppm and 77.00 ppm) or DMSO-d₆ ((2.50 ppm and 39.52 ppm)). Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broadened, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets.

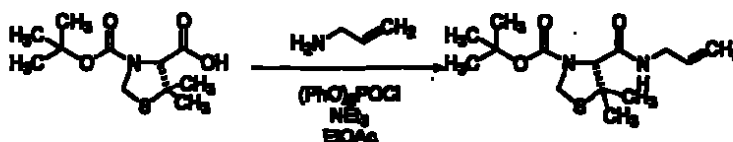
20 Coupling constants, when given, are reported in Hertz. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer as neat oils, as KBr pellets, or as CDCl₃ solutions, and when reported are in wave numbers (cm⁻¹). The mass spectra were obtained using LC/MS or APCI. All melting points are uncorrected. All final products had greater than 95% purity (by HPLC at wavelengths of 220nm and 254nm).

25 In the following examples and preparations, "Et" means ethyl, "Ac" means acetyl, "Me" means methyl, "Ph" means phenyl, (PhO)₂POCl means chlorodiphenylphosphate, "HCl" means hydrochloric

-25 -

acid, "EtOAc" means ethyl acetate, " Na_2CO_3 " means sodium carbonate, " NaOH " means sodium hydroxide, " NaCl " means sodium chloride, " NEt_3 " means triethylamine, "THF" means tetrahydrofuran, "DIC" means diisopropylcarbodiimide, "HOBt" means hydroxy benzotriazole, " H_2O " means water, " NaHCO_3 " means sodium hydrogen carbonate, " K_2CO_3 " means potassium carbonate, "MeOH" means methanol, "i-PrOAc" means isopropyl acetate, " MgSO_4 " means magnesium sulfate, "DMSO" means dimethylsulfoxide, "AcCl" means acetyl chloride, " CH_2Cl_2 " means methylene chloride, "MTBE" means methyl t-butyl ether, "DMF" means dimethyl formamide, " SOCl_2 " means thionyl chloride, " H_3PO_4 " means phosphoric acid, " $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ " means methanesulfonic acid, " Ac_2O " means acetic anhydride, " CH_3CN " means acetonitrile, and " KOH " means potassium hydroxide.

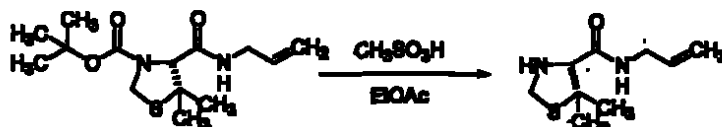
Example 3: Preparation of (4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



(4R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester (which can be prepared according to the methods of Ikunaka, M. et al., *Tetrahedron Asym.* 2002, 13, 1201; Mimoto, T. et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1789; and Mimoto, T. et al., European Patent Application 0674135A1 (1993), 250 g; 0.957 mol) was added to an argon-purged 5-L flask and was dissolved in EtOAc (1.25 L). The solution was cooled to 2 °C and $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ (208 mL; 1.00 mol) was then added in one portion. NEt_3 (280 mL; 2.01 mol) was added dropwise via addition funnel and the resulting suspension was then stirred at 0 °C. Seven minutes later, allylamine (75.4 mL; 1.00 mol) was added dropwise. The ice bath was removed and the suspension was allowed to warm to room temperature. One-half hour later, 1 N HCl (750 mL; 0.750 mol) was added. The mixture was transferred to a 4-L separatory funnel using EtOAc (50 mL) for rinsing. The layers were separated. The organic fraction was washed with 7.2% aqueous Na_2CO_3 (2 x 1.25 L), and was then transferred to a 3-L distillation flask and was diluted with EtOAc (400 mL). The solution was dried azeotropically and concentrated to a volume of 800 mL by distillation of EtOAc at one atmosphere. After cooling to -25 °C, the resulting clear yellowish EtOAc solution of (4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester was carried on directly into the next step. An aliquot was removed and concentrated to give (4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester as a white crystalline solid: mp = 94 - 98 °C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (br s, 1H), 5.88 (app ddt, J = 10.2, 17.1, 5.6 Hz, 1H), 5.28 (app dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (app dd, J = 1.2, 10.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.95 (br t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 154.0, 134.4, 116.9, 82.0, 73.3, 54.0, 48.7, 42.0, 30.6, 28.8, 24.6;

MS (CI) m/z 301.1599 (301.1588 calcd for $C_{14}H_{22}N_2O_3S$, $M + H^+$); elemental analysis calcd for $C_{14}H_{22}N_2O_3S$: C, 55.97; H, 8.05; N, 9.32; found: C, 56.11; H, 8.01; N, 9.11.

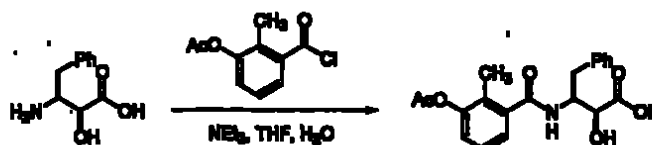
Example 4: Preparation of (4R)-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide



5 Methanesulfonic acid (155 mL; 2.39 mol) was added dropwise to the EtOAc solution of (4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester in a 3-L flask. After stirring at room temperature overnight, the solution was cooled to 7 °C and H₂O (400 mL) was poured in. The mixture was transferred to a 4-L separatory funnel [using H₂O (30 mL) for rinsing] and the layers were separated. The organic fraction was extracted with H₂O (180 mL). The combined H₂O
10 extracts were transferred to a 5-L flask and were cooled to 8 °C. The pH was adjusted from 0.4 to 9.3 using 3 N NaOH (~1.05 L). 2-Methyltetrahydrofuran (1.55 L) was poured in, followed by the addition of NaCl (150 g). The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature. The pH was readjusted to 9.0 using 3 N NaOH (~1 mL). The mixture was transferred to a 4-L separatory funnel, using 2-methyltetrahydrofuran (50 mL) for rinsing, and the layers were
15 separated. The aqueous phase was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (950 mL). The organic extracts were vacuum-filtered through Celite directly into a 5-L distillation flask, using 2-methyltetrahydrofuran (200 mL) for rinsing. The solution was dried azeotropically and concentrated to a volume of 1.2 L by distillation of 2-methyltetrahydrofuran at one atmosphere. A measured aliquot was concentrated and weighed, which showed that 161 g of (4R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide was present in solution [84% from (4R)-5,5-dimethyl-thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester]. This solution was then carried on directly into the next step. The concentrated aliquot from above yielded (4R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide as a crystalline solid: mp = 45 - 47 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (br s, 1H), 5.87 (app ddt, J = 10.2, 17.1, 5.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.27 (m, 2H), 4.27 (AB q, J_{AB} = 9.7 Hz, Δν = 22.5 Hz, 2H), 2.94 (app
20 tt, J = 1.5, 5.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 134.4, 118.9, 74.8, 57.2, 51.8, 41.9, 29.1, 27.3; MS (CI) m/z 201.1083 (201.1082 calcd for $C_9H_{17}N_2OS$, $M + H^+$); elemental analysis calcd for $C_9H_{16}N_2OS$: C, 53.97; H, 8.05; N, 13.99; found: C, 53.93; H, 8.09; N, 14.07.

Example 5: Preparation of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid
30 acid

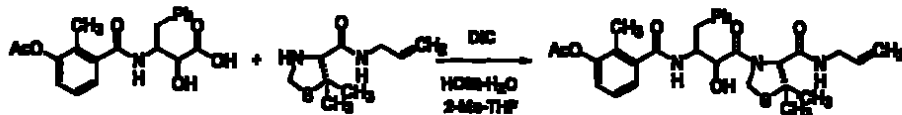
- 27 -



(2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyrlic acid (which can be prepared according to the method of Pedrosa et al., *Tetrahedron Asymm.* 2001, 12, 347; M. Shibasaki et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8123; and Ikunaka, M. et al. *Tetrahedron Asymm.* 2002, 13, 1201; 185 g; 948 mmol) was added to a 5-L flask and was suspended in THF (895 mL). H₂O (895 mL) was poured in, followed by NEt₃ (277 mL; 1990 mmol). After stirring for 45 min, the solution was cooled to 8 °C. A solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester (201 g; 948 mmol) in THF (350 mL) was then added dropwise. One-half hour later, the pH was adjusted from 8.7 to 2.5 with 6 N HCl (~170 mL). Solid NaCl (46 g) was added, the ice bath was then removed and the mixture was stirred vigorously while warming to room temperature. The mixture was transferred to 4-L separatory funnel, using 1:1 THF/H₂O (50 mL) for the transfer, and the lower aqueous phase was then removed. The organic fraction was transferred to a 5-L distillation flask, and was then diluted with fresh THF (2.5 L). The solution was azeotropically dried and concentrated to a volume of 1.3 L by distillation of THF at one atmosphere. To complete the azeotropic drying, fresh THF (2.0 L) was added and the solution was concentrated to 1.85 L by distillation at one atmosphere and was then held at 55 °C. n-Heptane (230 mL) was added dropwise via addition funnel and the solution was then immediately seeded. After crystallization had initiated, additional n-heptane (95 mL) was added dropwise. The resulting crystal slurry was stirred vigorously for 7 min. Additional n-heptane (1.52 L) was then added as a slow stream. The crystal slurry was then allowed to cool to room temperature slowly and stir overnight. The suspension was vacuum-filtered and the filter cake was then washed with 1:1 THF/n-heptane (700 mL). After drying in a vacuum oven at 45 - 50 °C, 324 g (92%) of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyrlic acid was obtained as a crystalline solid contaminated with ~7 mol % Et₃N·HCl: mp = 189 - 191 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 3.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (app dd, J = 2.9, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (app dd, J = 11.4, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.4, 169.3, 168.1, 149.5, 139.7, 139.4, 129.5, 128.3, 127.9, 126.5, 126.3, 124.8, 123.3, 73.2, 53.6, 35.4, 20.8, 12.6; MS (CI) m/z 372.1484 (372.1447 calcd for C₂₀H₂₁NO₆, M + H⁺); elemental analysis calcd for C₂₀H₂₁NO₆ · 0.07 Et₃N·HCl: C, 64.34; H, 5.88; N, 3.96; Cl, 0.70; found: C, 64.27; H, 5.79; N, 3.98; Cl, 0.86.

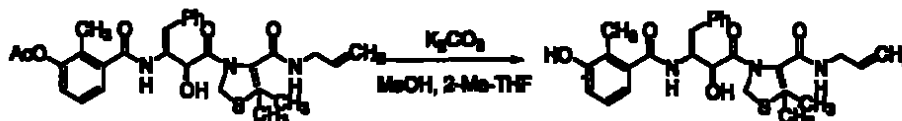
-28-

Example 6: Preparation of acetic acid 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-3-yl]-1-benzyl-2-hydroxy-3-oxo-propylcarbamoyl]-2-methyl-phenyl ester



(2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (271 g; 731 mmol) was added to a 5-L flask containing a solution of (4R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide (161 g; 804 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (1.20 L total solution), while using 2-methyltetrahydrofuran (500 mL) for rinsing. HOBT-H₂O (32.6 g; 241 mmol) was added, using 2-methyltetrahydrofuran (50 mL) for rinsing. The white suspension was allowed to stir at room temperature for 10 min. Diisopropylcarbodiimide (119 mL; 760 mmol) was added in three portions (40 mL + 40 mL + 39 mL) at 30 min intervals. One hour after the final DIC addition, Celite (100 g) was added and the suspension was allowed to stir at room temperature for 3 h. The mixture was vacuum-filtered, while 2-methyltetrahydrofuran (400 mL) was used to rinse over the solids and wash the resulting filter cake. The filtrate was transferred to 4-L separatory funnel, using 2-methyltetrahydrofuran (50 mL) for rinsing. The solution was washed with 1 N HCl (1.25 L), and then with an aqueous solution of NaHCO₃ (27 g), NaCl (134 g) and H₂O (1.25 L). The resulting organic phase was transferred to a 3-L distillation flask and the solution was then reduced to a volume of 1.12 L by distillation of 2-methyltetrahydrofuran at one atmosphere. The solution was then diluted with 2-methyltetrahydrofuran (230 mL) to bring the total volume to 1.35 L. After cooling the solution to 23 °C, the solution of crude acetic acid 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-3-yl]-1-benzyl-2-hydroxy-3-oxo-propylcarbamoyl]-2-methyl-phenyl ester on directly into the next step.

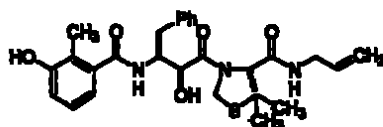
Example 7: Preparation of (4R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide



MeOH (330 mL) and K₂CO₃ (66.9 g; 484 mmol) were sequentially added to a 2-methyltetrahydrofuran solution of crude acetic acid 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-3-yl]-1-benzyl-2-hydroxy-3-oxo-propylcarbamoyl]-2-methyl-phenyl ester (theoretical amount: 405 g; 731 mmol) in a 3-L flask at room temperature. Two and a half hours later, additional K₂CO₃ (20 g; 144 mmol) was added. Three hours later the reaction mixture was vacuum-filtered on a pad of Celite, using 4:1 2-methyltetrahydrofuran/MeOH (330 mL) for rinsing over the solids and washing the filter cake. The filtrate was transferred to a 6-L separatory funnel, using 4:1 2-methyltetrahydrofuran/MeOH (80 mL) for rinsing. The solution was diluted with i-PrOAc (1.66 L)

and was then washed with a solution of NaCl (88.0 g) in H₂O (1.60 L). The organic fraction was washed with 0.5 N HCl (1.66 L) and then with a saturated aqueous NaCl solution (400 mL). The resulting organic fraction was transferred to a 4-L Erlenmeyer flask and MgSO₄ (120 g) was added. After stirring for 10 min, the mixture was vacuum-filtered directly into a 5-L distillation flask, using 2:1
 5 I-PrOAc/2-methyltetrahydrofuran (600 mL) for rinsing the separatory funnel and Erlenmeyer flask and washing the MgSO₄. The 2-methyltetrahydrofuran was displaced by distillation at one atmosphere with the simultaneous addition of I-PrOAc in five portions (a total of 3.60 L was used), while maintaining a minimum pot volume of ~2.50 L. The resulting crystallizing mixture was cooled to 75 °C and was held at this temperature for 30 min. The suspension was then allowed to slowly cool to
 10 room temperature overnight. The suspension was vacuum-filtered, using I-PrOAc (600 mL) for transferring and washing the crystals. After drying in a vacuum oven at 40 °C, 204 g (54% from (2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid) of crystalline (4R)-3-[(2S,3S)-2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide was obtained. This material was recrystallized as described below.

15 **Example 8:** Recrystallization of (4R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide

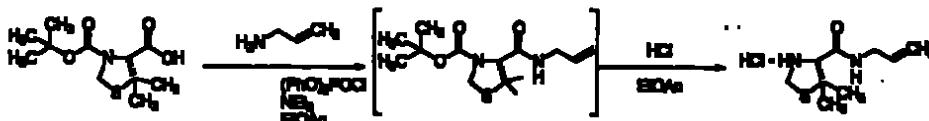


(4R)-3-[(2S,3S)-2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide (193 g, 378 mmol) was added to a 5-L flask and was then suspended in EtOAc (1.28 L). After heating the suspension to 76 °C, MeOH (68 mL) was
 20 added and the internal temperature was then reduced to 70 °C. n-Heptane (610 mL) was added dropwise to the solution, while maintaining the internal temperature at 70 °C. After the n-heptane addition was complete, the resulting crystal suspension was held at 70 °C for 30 min, and was then allowed to slowly cool to room temperature overnight. The suspension was vacuum-filtered, using
 25 1.6:1 EtOAc/n-heptane (600 mL) to transfer and wash the crystals. The crystals were then dried in a vacuum oven at 45 °C to give 162 g (84% recovery) of purified (4R)-3-[(2S,3S)-2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide as a white crystalline solid: mp = 173 - 175 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers, major rotamer resonances δ 9.35 (s, 1H), 8.04 - 8.15 (m, 2H), 7.13 - 7.38
 30 (m, 5H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.71 - 5.87 (m, 1H), 5.45 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.98 - 5.27 (m, 4H), 4.38 - 4.52 (m, 3H), 3.58 - 3.86 (m, 2H), 2.68 - 2.90 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) [characteristic minor rotamer resonances δ 9.36 (s), 8.21 (d, J = 10.5 Hz), 7.82 (s, J = 5.8 Hz), 4.89 (s), 4.78 (AB q, J_{AB} = 9.8 Hz, Δν = 27.1 Hz), 4.17 -

- 30 -

4.24 (m), 2.93 - 3.01 (m), 1.87 (s), 1.41 (s); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) displayed a ~10:1 mixture of rotamers, major rotamer resonances δ 170.4, 169.5, 168.2, 155.7, 139.8, 139.4, 135.5, 135.4, 129.9, 128.2, 126.2, 126.1, 121.9, 117.8, 116.8, 72.4, 72.1, 53.1, 51.4, 48.2, 41.3, 34.2, 30.5, 25.0, 12.6 [characteristic minor rotamer resonances δ 171.4, 169.7, 168.6, 139.0, 129.5, 128.4, 70.6, 54.2, 49.1, 41.5, 31.4, 24.8]; MS (CI) m/z 512.2224 (512.2219 calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, $\text{M} + \text{H}^+$), elemental analysis calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 63.38; H, 6.50; N, 8.22; found: C, 63.19; H, 6.52; N, 8.10.

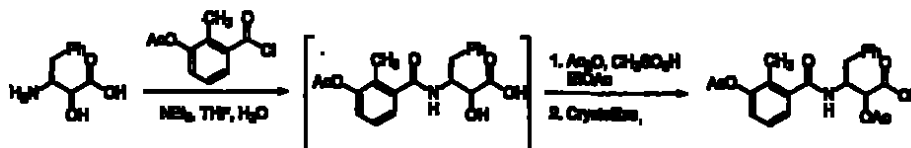
Example 9: Preparation of (R)-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide; hydrochloride



A solution of (R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester (105 kg, 402 mol) and ethyl acetate (690 L) was treated with diphenylchlorophosphate (113 kg, 422 mol) and was then cooled to 0 °C. NEt_3 (85.5 kg, 844 mol) was added while maintaining the temperature at 5 °C, and the mixture was then held at this temperature for 2 h. The mixture was cooled to 0 °C, and allylamine (24.1 kg, 422 mol) was then added while maintaining the temperature at 5 °C. The mixture was warmed to 20 °C and was then quenched with 10 wt. % aqueous HCl (310 L). After separation of the layers, the organic fraction was washed with 8.6 wt. % aqueous Na_2CO_3 (710 L). After separation of the layers, the aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (315 L). The combined ethyl acetate extracts containing the product were dried by azeotropic distillation at one atmosphere, while maintaining a minimum pot volume of approximately 315 L. The resulting suspension of (R)-4-Allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester was cooled to 5 °C. A 13 wt. % solution of anhydrous HCl (38.8 kg, 1008 mol) in ethyl acetate (283 L) was cooled to 5 °C and was then added to the (R)-4-Allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester suspension while maintaining the temperature at 15 °C. The resulting suspension was held at 20 °C for 19 h, and was then cooled and held at 5 °C for 2 h. The suspension was then filtered, using cold ethyl acetate for rinsing. The wet cake was dried under vacuum at 45 °C to give 90.5 kg (95.2 %) of (R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide hydrochloride as a white solid: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (app t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.82 (ddt, $J = 10.4, 17.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.19 - 5.25 (m, 1H), 5.10 - 5.14 (m, 1H), 4.38 (AB q, $J_{AB} = 9.8$ Hz, $\Delta\nu = 14.5$ Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 181.7, 132.2, 114.0, 87.9, 51.4, 43.5, 39.3, 25.3, 24.3; MS (CI) m/z 201.1070 (201.1082 calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $\text{M} + \text{H}^+$); elemental analysis calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 45.85; H, 7.24; N, 11.63; Cl, 14.97; found: C, 45.41; H, 7.33; N, 11.69; Cl, 15.22.

- 31 -

Example 10: Preparation of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyrlic acid

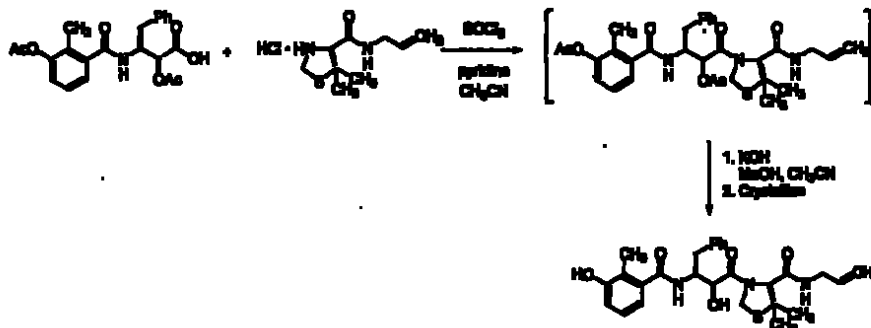


A mixture of (2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyrlic acid (110 kg, 563 mol), NaCl (195 kg), and THF (413 L) was charged with NEt₃ (120 kg, 1163 mol) and H₂O (414 L) at ambient temperature. The resulting mixture was cooled to 0 °C. Acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester (120 kg, 563 mol) was added to a separate reactor and was then dissolved in THF (165 L). The resulting solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester was cooled to 10 °C, and was then added to the (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyrlic acid mixture while maintaining the temperature <10 °C during addition. The resulting biphasic mixture was agitated 5 °C for 1 h, and was then adjusted to pH 2.5-3.0 with concentrated HCl (82 kg). The mixture was then warmed to 25 °C, and the layers were separated. The resulting THF fraction, containing (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyrlic acid, was partially concentrated by distillation at one atmosphere. THF was then replaced with ethyl acetate by distillation at one atmosphere, while maintaining a minimum pot volume of 1500 L. The resulting solution was cooled to 25 °C, and was then charged with acetic anhydride (74.8 kg, 733 mol) and methanesulfonic acid (10.8 kg, 112 mol). The mixture was heated at 70 °C for approximately 3 h. The mixture was cooled to 25 °C, and was then quenched with H₂O (1320 L) while maintaining the temperature at 20 °C. After removal of the aqueous layer, the organic fraction was charged with ethyl acetate (658 L) and H₂O (563 L). After agitation, the aqueous phase was removed. The organic fraction was washed twice with 13 wt. % aqueous NaCl (2 x 650 L). The organic fraction was partially concentrated and dried by vacuum distillation (70-140 mm Hg) to a volume of approximately 1500 L. The resulting solution was heated to 40 °C, and was then charged with n-heptane (1042 L) while maintaining the temperature at 40 °C. The solution was seeded with (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyrlic acid (0.1 kg), and additional n-heptane (437 L) was then added slowly. The crystallizing mixture was maintained at 40 °C for 1 h. Additional n-heptane (175 L) was added while maintaining the temperature at 40 °C. The crystalline suspension was cooled and held at 25 °C for 1 h, then at 0 °C for 2 h. The suspension was filtered, using n-heptane for rinsing. The wet cake was dried under vacuum at 55 °C to give 174 kg (74.5%) of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyrlic acid as a white solid: m.p. = 152 - 154 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.35 (m, 6H), 7.13 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (app d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (app d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.98 - 5.07 (m, 1H).

- 32 -

3.07 (dd, $J = 5.5, 14.8$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 10.0, 14.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.2, 169.8, 169.5, 149.5, 137.81, 136.5, 129.2, 128.6, 128.4, 127.0, 126.8, 124.5, 123.7, 73.1, 50.8, 35.9, 20.8, 20.5, 12.4; elemental analysis calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 63.92; H, 5.61; N, 3.39; found: C, 64.22; H, 5.68; N, 3.33; MS (CI) m/z 414.1572 (414.1553 calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_7$, $\text{M} + \text{H}^+$).

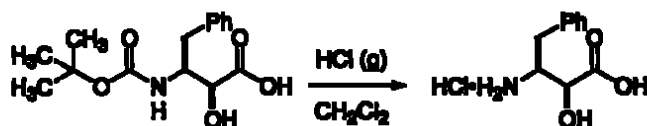
Example 11: Preparation of (4*R*)-*N*-allyl-3-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide



A solution of (2*S*,3*S*)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenylbutyric acid (140 kg, 339 mol), CH_3CN (580 L), and pyridine (64.3 kg, 813 mol) was cooled to 15 °C. SOCl_2 (44.3 kg, 373 mol) was charged while maintaining the temperature at 15 °C. The mixture was held at 15 °C for 1 h. A separate reactor was charged with (*R*)-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide hydrochloride (98.8 kg, 408 mol), CH_3CN (254 L), and pyridine (28.5 kg, 373 mol), and was then cooled to 15 °C. The (2*S*,3*S*)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenylbutyric acid chloride solution was added to the (*R*)-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide solution, while maintaining the temperature at 15 °C. The mixture was held at 15 °C for 6 h. A separate reactor was charged with KOH (167 kg, 2709 mol) and methanol (280 L) using a 0 °C cooling jacket. The resulting KOH/methanol solution was cooled to 5 °C. The crude acetic acid 3-((1*S*,2*S*)-2-acetoxy-3-((*R*)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-3-yl)-1-benzyl-3-oxo-propylcarbamoyl)-2-methyl-phenyl ester mixture was added to the KOH/methanol solution while maintaining the temperature at 10 °C. After addition was complete, the mixture was held at 25 °C for 3 h. The mixture was charged with H_2O (840 L) and ethyl acetate (840 L), and was then followed by acidification to pH 5-6.5 with concentrated HCl (85 kg) while maintaining the temperature at 20 °C. The resulting layers were separated. The organic fraction was sequentially washed with 8.8 wt % aqueous NaHCO_3 (770 L), an aqueous HCl/NaCl solution (H_2O : 875 L; conc. HCl: 207 kg; NaCl: 58 kg), 8.5 wt % aqueous NaHCO_3 (322 L), and then with 3.8 wt % aqueous NaCl (728 L). The resulting organic fraction was partially concentrated by distillation at one atmosphere. The solvent was exchanged with ethyl acetate by continuing distillation and maintaining the pot temperature at

≥70 °C. Ethyl acetate was added such that the pot volume remained at approximately 840 L. The solution was then cooled to 20 °C and held at this temperature until crystallization was observed. n-Heptane (280 L) was added and the suspension was agitated at 15 °C for 4 h. The crystals were, using cold 2.4:1 (v/v) ethyl acetate/n-heptane for rinsing. The wet cake was dried under vacuum at 45 °C to provide crude (R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide. Decolorization and recrystallization was conducted as follows: A mixture of crude (R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide, ADP carbon (21 kg), Supercel (3 kg), and ethyl acetate (780 L) was heated to 70 °C. CH₃OH (40 L) was added to the mixture. The mixture was filtered, and the resulting clear filtrate was heated to reflux at one atmosphere to begin distillation. CH₃OH was displaced as follows: ethyl acetate (368 L) was charged while maintaining the pot volume at approximately 840 L and at 70 °C. The solution was slowly charged with n-heptane (316 L), while maintaining a temperature of 70 °C. The mixture was then cooled to 20 °C and was held at this temperature for 4 h. The crystals were filtered, using cold 2.1:1 (v/v) ethyl acetate/n-heptane for rinsing. The wet cake was dried under vacuum at 45 °C to give 103 kg (59.6%) of (4R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide as a white crystalline solid: mp = 173 - 175 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers, major rotamer resonances δ 9.35 (s, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 2H), 7.13 - 7.38 (m, 5H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.71 - 5.87 (m, 1H), 5.45 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.98 - 5.27 (m, 4H), 4.38 - 4.62 (m, 3H), 3.58 - 3.88 (m, 2H), 2.68 - 2.90 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) [characteristic minor rotamer resonances δ 8.36 (s), 8.21 (d, J = 10.5 Hz), 7.82 (s, J = 5.8 Hz), 4.89 (s), 4.78 (AB q, J_{AB} = 9.8 Hz, Δν = 27.1 Hz), 4.17 - 4.24 (m), 2.93 - 3.01 (m), 1.87 (s), 1.41 (s)]; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers, major rotamer resonances δ 170.4, 169.5, 168.2, 155.7, 139.6, 139.4, 135.5, 135.4, 129.9, 128.2, 126.2, 126.1, 121.9, 117.8, 116.6, 72.4, 72.1, 53.1, 51.4, 48.2, 41.3, 34.2, 30.6, 26.0, 12.6 [characteristic minor rotamer resonances δ 171.4, 169.7, 168.6, 139.0, 129.5, 128.4, 70.8, 64.2, 49.1, 41.5, 31.4, 24.8]; MS (CI) m/z 512.2224 (512.2219 calcd for C₂₇H₃₄N₂O₅S, M + H⁺), elemental analysis calcd for C₂₇H₃₄N₂O₅S: C, 63.38; H, 6.50; N, 8.22; found: C, 63.18; H, 6.52; N, 8.10.

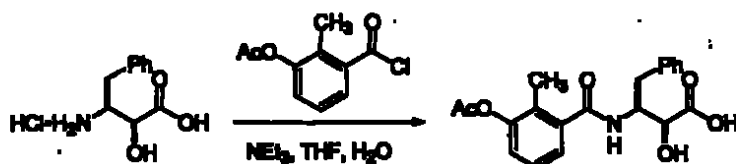
Example 12: Preparation of (2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid; hydrochloride



HCl gas (51 g, 1.4 mol) was bubbled into a suspension of (2S,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (163 g, 551 mmol) and CH₂Cl₂ (2.0 L) at 0 °C.

The resulting off-white suspension was allowed to warm to ambient temperature and stir overnight. ¹H NMR analysis of a concentrated aliquot showed approximately 95% conversion to product. The suspension was cooled to 0 °C, and additional HCl gas (46 g, 1.3 mol) was bubbled into the suspension. After warming to ambient temperature, the suspension was stirred overnight. The suspension was vacuum-filtered, the solid was rinsed with CH₂Cl₂ (200 mL), and the solid was then dried in a vacuum oven at 45 °C for 24 h to give 129 g (100%) of (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid; hydrochloride as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (br s, 1H), 8.25 (br s, 3H), 7.22-7.34 (m, 6H), 4.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 2.84 (AB portion of ABX, J_{AX} = 11.0 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δν = 19.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 172.4, 136.6, 129.8, 128.7, 127.1, 69.6, 55.0, 33.6; MS (CI) m/z 196.0979 (196.0974 calcd for C₁₀H₁₄NO₃, M - Cl).

Example 13: Preparation of (2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid



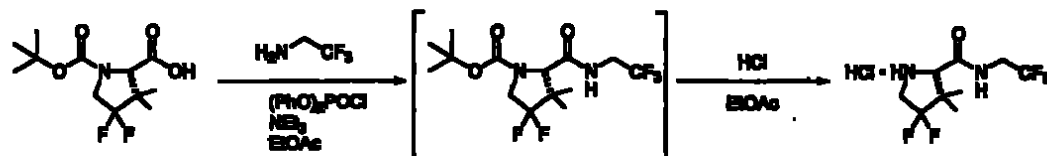
NEt₃ (186 mL, 1.34 mol) was added to a suspension of (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid; hydrochloride (100 g, 432 mmol), H₂O (320 mL), and tetrahydrofuran (320 mL). The suspension was cooled to 4 °C and a solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2-methyl-phenyl ester (93.6 g, 440 mmol) and THF (160 mL) was added dropwise. The resulting solution was warmed to ambient temperature and stir for 1h. The solution was cooled to 10 °C and the pH was adjusted to 2.0 using 6 N HCl (87 mL). NaCl (25 g) and tetrahydrofuran (200 mL) were added, and the mixture was warmed to ambient temperature. The phases were separated and the tetrahydrofuran fraction was dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated to a volume of 330 mL using a rotary evaporator, and was then diluted with tetrahydrofuran (230 mL). n-Heptane (1.2 L) was added slowly and the resulting white suspension of solid was stirred at ambient temperature overnight. The suspension was vacuum-filtered, the solid was rinsed with n-heptane (2 x 500 mL), and the solid was dried in a vacuum oven at 45 °C for 24 h to give 150 g (93.6%) of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid as a white solid that was contaminated with ~7.7 mol % Et₃N·HCl: mp = 189 - 191 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 3.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (app dd, J = 2.9, 13.9 Hz, 1H), 2.76 (app dd, J = 11.4, 13.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.4, 169.3, 168.1, 149.5, 139.7, 139.4, 129.5, 128.3, 127.9, 126.5, 126.3, 124.8, 123.3, 73.2, 53.5, 35.4, 20.8, 12.6; MS (CI) m/z 372.1464 (372.1447 calcd for C₂₀H₂₂NO₅, M + H⁺).

Example 14: Preparation of a spray-dried dispersion of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide

A spray solution was formed containing 300 g (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, 33.3 g hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), and 3000 g methanol as follows. The HPMCAS and methanol were combined in a container and mixed for about 2 hours, allowing the HPMCAS to dissolve. The resulting mixture had a slight haze after the entire amount of polymer had been added. Next, (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide was added directly to this mixture, and the mixture stirred for an additional 2 hours. This mixture was then filtered by passing it through a filter with a screen size of 250 μ m to remove any large insoluble material from the mixture, thus forming the spray solution.

The spray solution was pumped using a high-pressure pump to a spray drier (a Niro type XP Portable Spray-Dryer with a Liquid-Feed Process Vessel ("PSD-1")), equipped with a pressure nozzle (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body) (SK 76-16). The PSD-1 was equipped with a 9-inch chamber extension. The 9-inch chamber extension was added to the spray dryer to increase the vertical length of the dryer. The added length increased the residence time within the dryer, which allowed the product to dry before reaching the angled section of the spray dryer. The spray drier was also equipped with a 316 SS circular diffuser plate with 1/16-inch drilled holes, having a 1% open area. This small open area directed the flow of the drying gas to minimize product recirculation within the spray dryer. The nozzle sat flush with the diffuser plate during operation. A Bran + Lubbe high-pressure pump was used to deliver liquid to the nozzle. The pump was followed by a pulsation dampener to minimize pulsation at the nozzle. The spray solution was pumped to the spray drier at about 180 g/min at a pressure of 200 psig. Drying gas (e.g., nitrogen) was circulated through the diffuser plate at an inlet temperature of 200°C. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 60°C. The resulting solid amorphous dispersion was collected in a cyclone. The solid amorphous dispersion formed using the above procedure was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C for 6 hours. Following drying, the dispersion was then equilibrated with ambient air and humidity (20°C/50% RH) for 8 hours.

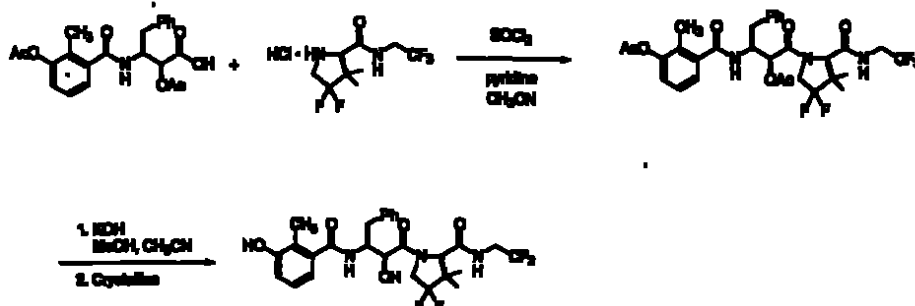
Example 15: Preparation of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide; hydrochloride



NEt₃ (75.2 g, 743 mmol) was slowly added to a 10 °C solution of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (98.3 g, 362 mmol), chlorodiphenylphosphate (101 g, 376 mmol), and ethyl acetate (1.0 L). The mixture was warmed to ambient temperature for 45 min., and was then cooled to 10°C. 2,2,2-Trifluoroethylamine (39.6 g, 399 mmol) was slowly added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 2.75 h. 20% Aqueous citric acid (1.0 L) was added and the resulting layers were separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2 x 500 mL), and then with saturated aqueous NaCl (300 mL). The resulting organic fraction was concentrated to a weight of 900 g using a rotary evaporator. A 3 N HCl/ethyl acetate solution (500 mL) was added to the concentrate, and the mixture was stirred at ambient temperature for 24 h. The resulting solid was filtered, washed with ethyl acetate (100 mL), and was then dried in a vacuum oven at 55 °C to provide 98.0 g (93.9%) of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide; hydrochloride as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (br s, 2H), 9.50 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 3.68-4.02 (m, 3H), 1.23 (app d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.97 (app d, J = 2.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.6, 127.9 (dd, J_{CF} = 250.2, 257.2 Hz), 125.6 (q, J_{CF} = 279.0 Hz), 64.8, 48.2 (t, J_{CF} = 33.4 Hz), 45.7 (t, J_{CF} = 21.2 Hz), 18.2 (d, J_{CF} = 7.5 Hz), 17.2 (app dd, J_{CF} = 2.3, 5.8 Hz); MS (CI) m/z 261.1015 (261.1026 calcd for C₉H₁₄N₂OF₆, M - HCl + H⁺); elemental analysis calcd for C₉H₁₄N₂OCF₆: C, 36.44; H, 4.76; N, 9.44; Cl, 11.95; F, 32.02; found: C, 36.45; H, 4.86; N, 9.43; Cl, 12.06; F, 32.15.

Example 16: Preparation of 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide

- 37 -



Pyridine (149 g, 1.89 mol) was added to a solution of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid (193 g, 468 mmol) and acetonitrile (1.6 L) at ambient temperature, and the mixture was then cooled to 10°C. A solution of SOCl₂ (82.3 g, 523 mmol) and acetonitrile (50 mL) was added over 15 min., and cooling was then discontinued. 15 minutes later, additional SOCl₂ (0.80 g, 6.7 mmol) was added. After stirring at ambient temperature for 25 min., the mixture was cooled to 10 °C. (2S)-4,4-Difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide; hydrochloride from Synthesis 3 (139 g, 468 mmol) was added in portions over 15 min. The mixture was warmed to ambient temperature for 1 h, and was then cooled to 10 °C. A 5 °C solution of KOH (85% assay; 186 g, 2.82 mol) and methanol (1.1 L) was then added over 10 min, followed by addition of K₂CO₃ (51.8 g, 375 mmol). The mixture was warmed to ambient temperature for 1 h, and was then concentrated to a weight of 1.5 kg using a rotary evaporator. The resulting mixture was partitioned between 0.5 N HCl (1.6 L) and ethyl acetate (1.4 L), and the layers were separated. The organic fraction was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO₃ (1.4 L), 0.5 N HCl (1.6 L), and then H₂O (1.4 L). The organic fraction was concentrated to a wet solid using a rotary evaporator, and was then further dried in a vacuum oven at 50°C for 24 h. The resulting solid was dissolved in absolute ethanol (800 mL), and was then concentrated on a rotary evaporator. The resulting solid was once again dissolved in ethanol (800 mL), then concentrated on a rotary evaporator, and then dried in a vacuum oven at 50°C for 24 h. The solid was dissolved in ethanol and 0.11 N HCl (620 mL) was then slowly added. H₂O (960 mL) was slowly added and the resulting suspension of crystals was stirred overnight. The solid was filtered, washed with ethanol/H₂O (1:3, 200 mL), and dried in a vacuum oven at 55 °C to provide 259 g (98.9%) of the title compound as a solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~20:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances δ 9.34 (s, 1H), 8.66 (app t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H), 6.96 (app t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.64 (m, 5H), 3.61-4.07 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.71 (app dd, J = 10.5, 13.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) [characteristic minor rotamer resonances δ 6.62 (s, J = 6.5 Hz), 5.35 (d, J = 7.6 Hz), 1.86 (s)]; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~20:1 mixture of

rotamers. Major rotamer resonances δ 171.5, 169.6, 168.6, 155.7, 139.6, 139.4, 129.8, 128.2, 127.9 (dd, J_{CF} = 251.7, 253.5 Hz), 126.2, 126.0, 125.0 (q, J_{CF} = 279.2 Hz), 121.8, 117.9, 115.6, 73.2, 68.3, 53.0, 51.4 (t, J_{CF} = 32.8 Hz), 43.8 (t, J_{CF} = 20.8 Hz), 34.5, 22.4 (d, J_{CF} = 4.1 Hz), 16.9 (d, J_{CF} = 7.3 Hz), 12.5 [characteristic minor rotamer resonances δ 171.7, 139.1, 129.5, 68.7, 47.0 (t), 16.5 (d)]; MS (CI) m/z 572.2189 (527.2184 calcd for $C_{27}H_{31}N_3O_5F_8$, $M + H^+$); elemental analysis calcd for $C_{27}H_{31}N_3O_5F_8$: C, 56.74; H, 5.28; N, 7.35; F, 16.62; found: C, 56.50; H, 5.50; N, 7.15; F, 16.38.

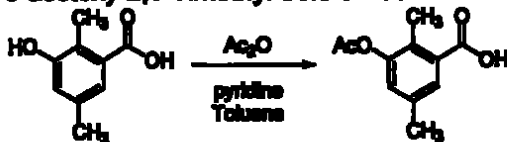
Example 17: Preparation of a spray-dried dispersion of 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide

A solid amorphous dispersion containing 90 wt% 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide and 10 wt% HPMCAS-M (AQUOT-MG, available from Shin Etsu), was prepared as follows. First, a spray solution was formed containing 39.0 g of 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, 4.34 g HPMCAS-M, and 390 g methanol as follows. The HPMCAS-M was added to methanol in a container and stirred. Next, 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide was added directly to this mixture, and the mixture stirred for a total of 2 hours. The resulting mixture had a slight haze after all the ingredients had been added and dissolved.

The spray solution was added to a tank and pressurized using compressed nitrogen to pass the solution through an inline filter (140 μ m screen size) and then to a pressure-swirl atomizer (Schlick #1 pressure nozzle) located in a spray-drying chamber as described in Example 14. The spray solution was pressurized at a pressure of about 75 psig, at a flow rate of about 10 g/min. Drying gas (nitrogen) entered the spray-drying chamber at a flow of about 400 g/min and an inlet temperature of about 125°C. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 60°C. The resulting solid amorphous dispersion was collected in a cyclone.

The solid amorphous dispersion formed using the above procedure was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C/15%RH for 6 hours. Following drying, the dispersion was then equilibrated with ambient air and humidity (20°C/50% RH) for 2 hours.

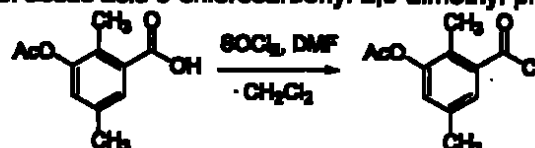
Example 18: Preparation of 3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoic acid



- 39 -

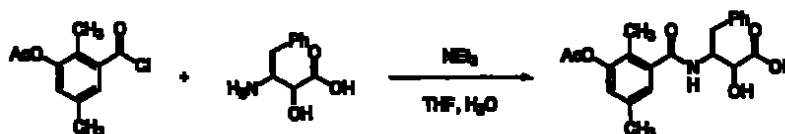
Pyridine (34.0 mL, 419 mmol) and acetic anhydride (150 mL, 1.59 mol) were sequentially added to a suspension of 3-hydroxy-2,5-dimethyl-benzoic acid (211 g, 1.27 mol) in toluene (1.05 L). The mixture was heated at 50 °C under argon for 8 h. Heating was discontinued and, while the mixture was still warm, n-heptane (2.10 L) was added. The mixture was allowed to cool and stir at ambient temperature overnight. The suspension was filtered, using n-heptane for rinsing, and the solid was dried in a vacuum oven at 50 °C to give 212 g (80.1%) of 3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoic acid as a pale yellow solid: m.p. = 153-154 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.3, 168.8, 149.9, 136.3, 132.9, 128.4, 128.0, 126.3, 20.8, 20.5, 13.1; MS (CI) m/z 209.0822 (209.0814 calcd for C₁₁H₁₃O₄, M + H⁺); elemental analysis calcd for C₁₁H₁₃O₄: C, 63.45; H, 5.81; found: C, 63.54; H, 5.88.

Example 19: Preparation of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester



SOCl₂ (80.0 mL, 1.09 mol) was added to a suspension of 3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoic acid (206 g, 990 mmol), DMF (4.0 mL), and CH₂Cl₂ (1.03 L). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. n-Heptane (1.03 L) was added, followed by the slow addition of saturated aqueous NaHCO₃ (2.06 L), and the layers were then separated. The organic fraction was washed with saturated aqueous NaCl (1.00 L), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated with a rotary evaporator to give 193 g (86.2%) of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester as a pale yellow solid: m.p. = 52-54 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 167.7, 150.1, 137.3, 134.7, 132.0, 130.2, 129.1, 21.2, 21.1, 13.7; elemental analysis calcd for C₁₁H₁₁O₂Cl: C, 58.29; H, 4.89; found: C, 58.64; H, 4.89.

Example 20: Preparation of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid

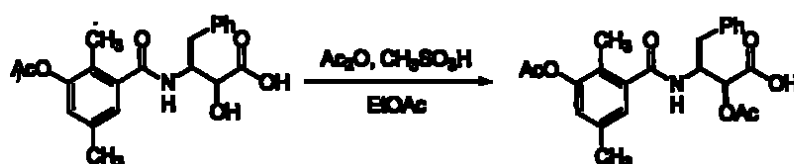


NEt₃ (265 mL, 1.88 mol) was added to a suspension of (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (175 g, 898 mmol), tetrahydrofuran (876 mL), and H₂O (875 mL) at ambient temperature. The resulting solution was cooled to 0 °C. A solution of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester (193 g, 854 mmol) and tetrahydrofuran (430 mL) was slowly added. One

- 40 -

hour later, H₂O (225 mL) was added, followed by the slow addition of 3 N HCl (390 mL). The resulting mixture was allowed to slowly warm to ambient temperature with stirring overnight. The solid was filtered, using H₂O (430 mL) for rinsing. After drying in a vacuum oven at 50 °C, 301 g (91.6%) of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid was obtained as a white solid that was contaminated with ~8 mol % Et₃N·HCl: m.p. = 220-224 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.91 (app dd, J = 3.0, 14.0 Hz, 1H), 2.74 (app dd, J = 11.1, 14.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) [characteristic resonances of Et₃N·HCl: δ 3.09 (q, J = 7.3 Hz), 1.18 (t, J = 7.3 Hz)]; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174.4, 169.2, 168.2, 149.4, 139.4, 135.9, 129.5, 128.3, 126.3, 125.6, 124.7, 123.5, 73.2, 53.5, 35.4, 20.8, 20.6, 12.2 [characteristic resonances of Et₃N·HCl: δ 45.9, 8.8]; MS (CI) m/z 386.1800 (386.1604 calcd for C₂₁H₂₄NO₆, M + H⁺); elemental analysis calcd for C₂₁H₂₃NO₆·0.08 Et₃N·HCl: C, 65.08; H, 6.17; N, 3.82; found: C, 64.88; H, 6.10; N, 3.68.

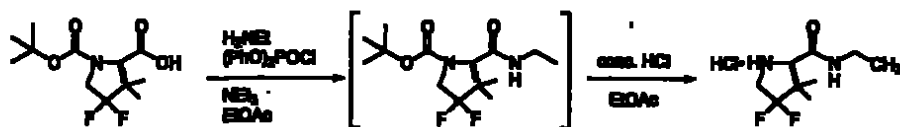
Example 21: Preparation of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid



Methanesulfonic acid (16.5 mL, 253 mmol) and acetic anhydride (91.0 mL, 960 mmol) were sequentially added to a suspension of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (296 g, 768 mmol) in ethyl acetate (3.00 L) at ambient temperature. The mixture was heated at 75 °C for 2 h, and the resulting solution was then cooled to ambient temperature. The solution was sequentially washed with H₂O (2.0 L), half-saturated aqueous NaCl (2.0 L), and then with saturated aqueous NaCl (1.0 L). The resulting organic fraction was concentrated to approximately half volume by distillation at one atmosphere. Heating was discontinued and the solution was allowed to cool to ambient temperature to give a suspension. n-Heptane (3.0 L) was added and the suspension stirred at ambient temperature overnight. The solid was filtered, using 1:2 ethyl acetate/n-heptane (1.5 L) for rinsing. After drying in a vacuum oven at 50 °C, 316 g (96.3%) of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid was obtained as a white solid: m.p. = 185-186 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170.3, 169.7, 169.2, 168.5, 149.4, 139.1, 138.5, 136.1, 129.4, 128.5, 126.6, 125.4, 124.7, 123.8, 73.9, 51.1, 35.2, 20.9, 20.8, 20.6, 12.1; MS (CI) m/z 428.1713 (428.1709 calcd for C₂₃H₂₆NO₇, M +

H⁺); elemental analysis calcd for C₂₃H₂₅NO₇: C, 64.63; H, 5.90; N, 3.28; found: C, 64.79; H, 5.96; N, 3.15.

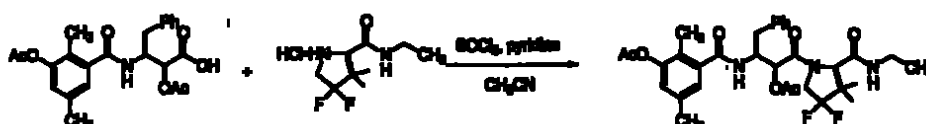
Example 22: Preparation of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide; hydrochloride



Chlorodiphenylphosphate (38.4 mL, 185 mmol) was added to a solution of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (48.8 g, 175 mmol) in ethyl acetate (490 mL) at ambient temperature. The solution was cooled to 0 °C, and NEt₃ (51.0 mL, 367 mmol) was added dropwise. Cooling was discontinued and the resulting suspension was allowed to warm to ambient temperature and stir for 1 h. The suspension was cooled to 0 °C, and H₂NEt (96.0 mL of a 2.0 M solution in tetrahydrofuran, 192 mmol) was slowly added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2 h. 20% Aqueous citric acid (490 mL) was added and the layers were then separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (125 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (490 mL), and the layers were then separated. The aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (125 mL). The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaCl (250 mL), dried over MgSO₄, and then concentrated to a volume of ~500 mL using a rotary evaporator. Concentrated HCl (61.0 mL, 734 mmol) was added, and the solution was stirred at ambient temperature overnight. The resulting suspension was dried azeotropically with ethyl acetate (3 x 250 mL) by distillation at one atmosphere. The resulting suspension was cooled to ambient temperature, and was then filtered, using ethyl acetate (100 mL) for rinsing. After drying under vacuum at ambient temperature, 37.4 g (88.2%) of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide; hydrochloride was obtained as a white solid: m.p. = 238-239 °C (decomp.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (br s, 2H), 8.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.08-3.34 (m, 2H), 1.21 (app d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (app d, J = 2.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 163.8, 128.1 (dd, J_{CF} = 248.6, 255.5 Hz), 64.8, 48.1 (t, J_{CF} = 33.7 Hz), 45.5 (t, J_{CF} = 20.8 Hz), 34.3, 18.3 (d, J_{CF} = 7.4 Hz), 17.4 (app dd, J_{CF} = 2.1, 5.4 Hz), 14.8; MS (CI) m/z 207.1317 (207.1309 calcd for C₉H₁₇N₂OF₂, M - HCl + H⁺); elemental analysis calcd for C₉H₁₇ClF₂N₂O: C, 44.54; H, 7.08; N, 11.54; F, 15.66; found: C, 44.40; H, 7.06; N, 11.65; F, 15.61.

Example 23: Preparation of acetic acid 3-((1S,2S)-2-acetoxy-1-benzyl-3-((2S)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propylcarbamoyl)-2,5-dimethyl-phenyl ester

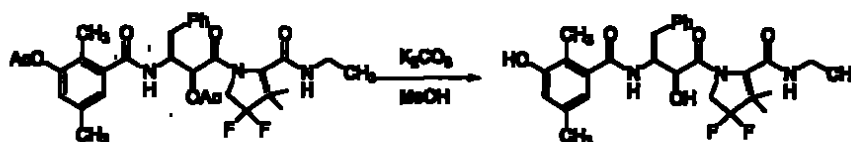
- 42 -



SOCl₂ (1.90 mL, 25.8 mmol) was added dropwise to a 0 °C solution of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid (10.0 g, 23.5 mmol), pyridine (7.60 mL, 93.9 mmol), and CH₃CN (90.0 mL). The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature for 1 h, then was cooled to 0 °C. (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide hydrochloride (5.71 g, 23.5 mmol) was added in one portion. The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2.5 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (110 mL) and methyl t-butyl ether (110 mL) were added, and the resulting layers were separated. The resulting organic fraction was sequentially washed with 20% aqueous citric acid (90 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (70 mL), and saturated aqueous NaCl (70 mL). Activated charcoal (14 g) was added to the resulting organic fraction, and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was filtered on Celite, using methyl t-butyl ether for rinsing. The filtrate was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to a volume of ~90 mL using a rotary evaporator. This solution of crude acetic acid 3-[(1S,2S)-2-acetoxy-1-benzyl-3-[(2S)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-oxo-propylcarbamoyl]-2,5-dimethyl-phenyl ester was carried directly to the next step. Analytical data was obtained by concentrating a sample of this solution: m.p. = 88-89 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.41-4.66 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.03-3.26 (m, 2H), 2.96 (app dd, J = 2.4, 13.8 Hz, 1H), 2.78 (app dd, J = 11.7, 13.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (br s, 3H), 1.07 (br s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H) [characteristic minor rotamer resonances: δ 7.76-7.87 (m), 6.72 (s), 5.46 (d, J = 3.7 Hz), 2.07 (s), 1.79 (s)]; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) displayed a ~10:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 170.5, 169.2, 169.0, 168.8, 168.7, 149.4, 139.1, 138.8, 138.1, 129.7, 128.3, 127.8 (dd, J_{CF} = 251.2, 254.9 Hz), 126.5, 125.7, 124.7, 123.9, 73.3, 68.2, 51.4, 43.9 (t, J_{CF} = 20.5 Hz), 33.8, 33.4, 22.0 (d, J_{CF} = 6.0 Hz), 20.8, 20.6, 17.6 (d, J_{CF} = 7.0 Hz), 16.0, 12.2 [characteristic minor rotamer resonances: δ 169.5, 168.9, 167.0, 149.5, 138.7, 129.3, 128.5, 126.4, 124.8, 124.2, 34.1, 21.2, 14.7]; MS (CI) m/z 616.2859 (616.2834 calcd for C₃₂H₄₀N₃O₇F₂ M + H⁺); elemental analysis calcd for C₃₂H₃₉F₂N₃O₇: C, 62.43; H, 6.38; N, 6.83; F, 6.17; found: C, 62.08; H, 6.68; N, 6.53; F, 5.85.

Example 24: Preparation of N-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide

- 43 -



Methanol (30.0 mL) and K_2CO_3 (7.16 g, 51.7 mmol) were added to the methyl *t*-butyl ether solution of acetic acid 3-((1*S*,2*S*)-2-acetoxy-1-benzyl-3-((2*S*)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propylcarbamoyl)-2,5-dimethyl-phenyl ester (from above) at ambient temperature. After stirring for 2 h, the resulting yellow solution was diluted with ethyl acetate (140 mL), 1 N HCl (50 mL), and 0.5 N HCl (140 mL), and the layers were then separated. The resulting organic fraction was sequentially washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (90 mL), 0.5 N HCl (70 mL), H_2O (140 mL), and saturated aqueous NaCl (70 mL). The organic fraction was then concentrated to a volume of ~100 mL by distillation at one atmosphere, and the resulting solution was then cooled to ambient temperature. Diisopropyl ether (190 mL) was slowly added, and the resulting crystalline suspension was stirred overnight at ambient temperature. The suspension was filtered, using diisopropyl ether (50 mL) for rinsing. After drying under vacuum, 9.88 g (79.1%) of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide was obtained as a white solid: m.p. = 208-214 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) displayed a ~9:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 9.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16-7.39 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.85-4.50 (m, 5H), 3.02-3.22 (m, 2H), 2.89 (app dd, J = 2.0, 13.5 Hz, 1H), 2.72 (app dd, J = 10.4, 13.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H) [characteristic minor rotamer resonances: δ 6.15 (d, J = 8.7 Hz), 7.85 (t, J = 5.7 Hz), 6.34 (s), 5.31 (d, J = 7.6 Hz), 4.73 (s), 1.81 (s)]; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) displayed a ~9:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: δ 171.0, 169.6, 167.2, 155.5, 139.7, 139.1, 135.1, 129.8, 128.2, 128.1 (dd, J_{CF} = 251.4, 254.0 Hz), 126.2, 118.7, 118.6, 116.2, 72.8, 68.5, 63.1, 51.5 (t, J_{CF} = 32.0 Hz), 43.7 (t, J_{CF} = 20.5 Hz), 34.2, 33.8, 22.5 (d, J_{CF} = 4.7 Hz), 20.9, 17.4 (d, J_{CF} = 7.3 Hz), 15.1, 12.2 [characteristic minor rotamer resonances: δ 171.8, 169.7, 168.0, 138.8, 129.5, 23.1, 14.9]; MS (CI) m/z 532.2614 (532.2623 calcd for $C_{28}H_{38}N_2O_5F_2$, $M + H^+$); elemental analysis calc for $C_{28}H_{38}F_2N_2O_5$: C, 63.26; H, 6.64; N, 7.90; F, 7.15; found: C, 63.20; H, 6.67; N, 7.87; F, 7.07.

Example 25: Preparation of a spray-dried dispersion of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide

A solid amorphous dispersion containing 90 wt% *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide and 10 wt% HPMCAS-M (AQOAT-MG, available from Shin Etsu), was prepared as follows. First, a spray solution was formed containing 9.0 wt% *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide, 1.0 wt% HPMCAS-M, and

- 44 -

90.0 wt% methanol as follows. The HPMCAS-M was added to methanol in a container and stirred. Next, *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide was added directly to this mixture, and the mixture stirred for a total of 2 hours. The resulting mixture had a slight haze after all the ingredients had been added and dissolved.

The spray solution was added to a tank and pressurized using compressed nitrogen to pass the solution through an inline filter (140 µm screen size) and then to a pressure-swirl atomizer (Schlick #1 pressure nozzle) located in a spray-drying chamber as described in Example 14. The spray solution was pressurized at a pressure of about 75 psig, at a flow rate of about 10 g/min. Drying gas (nitrogen) entered the spray-drying chamber at a flow of about 400 g/min and an inlet temperature of about 125°C. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 60°C. The resulting solid amorphous dispersion was collected in a cyclone. The solid amorphous dispersion formed using the above procedure was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C/5%RH for a minimum of 10 hours.

- 45 -

We claim:

1. A method for improving the pharmacokinetics of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising (4*R*)-*N*-allyl-3-
5 [(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.
2. A method for improving the pharmacokinetics of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-
10 prolinamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-*L*-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.
3. A method for improving the pharmacokinetics of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-
15 [(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide in a mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*L*-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.
- 20 4. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is chosen from ritonavir and delavirdine.
5. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein said at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450 is ritonavir.
6. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein said at least one agent that inhibits
25 the enzyme activity of cytochrome P450 is delavirdine.
7. A method according to any one of claims 1 to 6, wherein said administration is sequential.
8. A method according to any one of claims 1 to 6, wherein said administration is simultaneous.
9. A method according to any one of claims 1 to 8, wherein said administration is performed once a day.
- 30 10. A method according to any one of claims 1 to 8, wherein said administration is performed twice a day.
11. A method according to any one of claims 1 to 8, wherein said administration is performed three times a day.
12. A composition comprising (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-
35 methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, or a

- 46 -

pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

13. A composition comprising 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

14. A composition comprising N-ethyl-4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one agent that inhibits the enzyme activity of cytochrome P450.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/IB2005/000110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/426 A61K31/496 A61K31/00 A61K31/40 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/100845 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19) page 35, lines 21-30; example A14	1-14
Y	WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19) page 64, lines 18-25; example C23	1-14
Y	ZELDIN ROBERT K ET AL: "Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients." JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, vol. 53, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 4-9, XP002332411 ISSN: 0305-7453 the whole document	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2005

Date of mailing of the international search report

30/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Blott, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB2005/000110

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRAN J Q ET AL: "Delavirdine: clinical pharmacokinetics and drug interactions." CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2001, vol. 40, no. 3, 2001, pages 207-226, XP009049301 ISSN: 0312-5963 the whole document	1-14
Y	"Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors emerging as an attractive alternative to protease inhibitors in HIV combination therapy regimens" DRUGS AND THERAPY PERSPECTIVES 24 SEP 2001 NEW ZEALAND, vol. 17, no. 19, 24 September 2001 (2001-09-24), pages 4-7, XP009048940 ISSN: 1172-0360 page 7	1-14
Y	GRODESKY M ET AL: "Combination therapy with indinavir, zidovudine, and zalcitabine and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HIV/AIDS who have failed multiple antiretroviral combinations." HIV CLINICAL TRIALS. 2001 MAY-JUN, vol. 2, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 193-199, XP009028428 ISSN: 1528-4336 the whole document	1-14
Y	BARRY M ET AL: "Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection." CLINICAL PHARMACOKINETICS. APR 1999, vol. 36, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 289-304, XP000872183 ISSN: 0312-5963 paragraph '03.31	1-14
P,X	US 2004/171842 A1 (KUCERA DAVID JOHN ET AL) 2 September 2004 (2004-09-02) paragraphs '0273!, '0288!	1-14
P,X	US 2004/204591 A1 (KUCERA DAVID JOHN ET AL) 14 October 2004 (2004-10-14) paragraphs '0499!, '0514!	1-14
E	WO 2005/026114 A (PFIZER INC; ALEGRIA, LARRY, ANDREW; DRESS, KLAUS, RUPRECHT; HUANG, BOW) 24 March 2005 (2005-03-24) page 91; example D17 page 83, lines 16-20 page 81, line 1	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Index Application No
 PCT/IB2005/000110

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100845	A	19-12-2002	AU 2002316235 A2	23-12-2002
			AU 2002345644 A2	23-12-2002
			BR 0210344 A	13-07-2004
			BR 0210358 A	22-06-2004
			CA 2450265 A1	19-12-2002
			CA 2450269 A1	19-12-2002
			EP 1448539 A1	25-08-2004
			EP 1409466 A2	21-04-2004
			JP 2004534061 T	11-11-2004
			JP 2005508867 T	07-04-2005
			PL 366622 A1	07-02-2005
			WO 02100845 A1	19-12-2002
			WO 02100844 A2	19-12-2002
			US 2003153507 A1	14-08-2003
			US 2003225071 A1	04-12-2003
			US 2004171842 A1	02-09-2004
			US 2004204591 A1	14-10-2004
			ZA 200309041 A	22-07-2004
			PL 366625 A1	07-02-2005
			WO 02100844	A
AU 2002345644 A2	23-12-2002			
BR 0210344 A	13-07-2004			
BR 0210358 A	22-06-2004			
CA 2450265 A1	19-12-2002			
CA 2450269 A1	19-12-2002			
EP 1448539 A1	25-08-2004			
EP 1409466 A2	21-04-2004			
JP 2004534061 T	11-11-2004			
JP 2005508867 T	07-04-2005			
PL 366622 A1	07-02-2005			
WO 02100845 A1	19-12-2002			
WO 02100844 A2	19-12-2002			
US 2003153507 A1	14-08-2003			
US 2003225071 A1	04-12-2003			
US 2004171842 A1	02-09-2004			
US 2004204591 A1	14-10-2004			
ZA 200309041 A	22-07-2004			
PL 366625 A1	07-02-2005			
US 2004171842	A1	02-09-2004		
			AU 2002316235 A2	23-12-2002
			AU 2002345644 A2	23-12-2002
			BR 0210344 A	13-07-2004
			BR 0210358 A	22-06-2004
			CA 2450265 A1	19-12-2002
			CA 2450269 A1	19-12-2002
			EP 1448539 A1	25-08-2004
			EP 1409466 A2	21-04-2004
			JP 2004534061 T	11-11-2004
			JP 2005508867 T	07-04-2005
			PL 366622 A1	07-02-2005
			WO 02100845 A1	19-12-2002
			WO 02100844 A2	19-12-2002
			US 2003225071 A1	04-12-2003
			US 2004204591 A1	14-10-2004
			ZA 200309041 A	22-07-2004
			PL 366625 A1	07-02-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Info of Application No
 PCT/IB2005/000110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004204591 A1	14-10-2004	US 2003225071 A1	04-12-2003
		AU 2002316235 A2	23-12-2002
		AU 2002345644 A2	23-12-2002
		BR 0210344 A	13-07-2004
		BR 0210358 A	22-06-2004
		CA 2450265 A1	19-12-2002
		CA 2450269 A1	19-12-2002
		EP 1448539 A1	25-08-2004
		EP 1409466 A2	21-04-2004
		JP 2004534061 T	11-11-2004
		JP 2005508867 T	07-04-2005
		PL 366622 A1	07-02-2005
		WO 02100845 A1	19-12-2002
		WO 02100844 A2	19-12-2002
		US 2003153507 A1	14-08-2003
		US 2004171842 A1	02-09-2004
		ZA 200309041 A	22-07-2004
		PL 366625 A1	07-02-2005
WO 2005026114 A	24-03-2005	WO 2005026114 A1	24-03-2005
		US 2005124683 A1	09-06-2005

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS

Esta solicitud reivindica prioridad de las solicitudes provisionales de EE.UU. N^o 60/540,746, presentada el 30 de Enero de 2004, y 60/614,997, presentada el 1 de Octubre de 2004, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

5

ANTECEDENTES

La presente invención se refiere a métodos para mejorar la farmacocinética de ciertos compuestos útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH (virus de la Inmunodeficiencia humana) inhibiendo la actividad enzimática del citocromo P450. La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden ciertos compuestos que son útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causa una destrucción gradual del sistema inmune del cuerpo, así como un deterioro progresivo de los sistemas nerviosos central y periférico. Desde su reconocimiento inicial, en los primeros años de la década de 1980, el SIDA se ha extendido rápidamente y ahora ha alcanzado proporciones epidémicas dentro de un segmento de la población relativamente limitado. La intensa investigación ha conducido al descubrimiento del agente responsable, el retrovirus T-linfotrópico III (HTLV-III), ahora más comúnmente denominado virus de la inmunodeficiencia humana o VIH.

El VIH es un miembro de la clase de virus conocida como retrovirus. El genoma retroviral está compuesto de RNA que se convierte en DNA por transcripción inversa. Este DNA retroviral se integra luego establemente en el cromosoma de las células del hospedante y, empleando los procesos replicativos de las células del hospedante, produce nuevas partículas retrovirales y avanza la infección a otras células. El VIH parece tener una afinidad particular para los linfocitos T-4 humanos que desempeñan una función vital en el sistema inmune del cuerpo. La infección por VIH de estas células sanguíneas empobrece esta población de glóbulos blancos. Finalmente, el sistema inmune se hace inoperante e ineficaz contra diversas enfermedades oportunistas, tales como, entre otras, la neumonía carini neumocística, el sarcoma de Kaposi, y el cáncer del sistema linfático.

Aunque el mecanismo exacto de la formación y actuación del virus VIH no está comprendido, la identificación del virus ha conducido a progresos en el control de la enfermedad. Por ejemplo, el fármaco azidotimidina (AZT) se ha encontrado eficaz para inhibir la transcripción inversa del genoretroviral del virus VIH, proporcionan

do así una medida de control, aunque no una curación, para los pacientes que sufren SIDA. La investigación continua para hallar nuevos fármacos que puedan curar o al menos proporcionar una medida mejorada de control del mortífero virus VIH.

La replicación retroviral implica habitualmente el procesamiento post-translacional de poliproteínas. Este procesamiento se consigue por la enzima proteasa del VIH codificada viralmente. Esto proporciona polipéptidos maduros que subsiguientemente ayudan a la formación y función del virus infeccioso. Si este procesamiento molecular es suprimido, entonces se termina la producción normal del VIH. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa del VIH pueden funcionar como agentes antivirales VIH.

La proteasa del VIH es uno de los productos traducidos del gen pol de la proteína estructural del VIH. Esta proteasa retroviral escinde específicamente otros polipéptidos estructurales en sitios discretos para liberar estas proteínas estructurales y enzimas nuevamente activadas, con lo cual hace al virión competente en la replicación. Como tal, la inhibición de la proteasa del VIH por compuestos potentes puede impedir la integración proviral de los linfocitos T infectados durante la fase temprana del ciclo vital del VIH-1, así como inhibir el procesamiento proteolítico viral durante su etapa tardía. Adicionalmente, los inhibidores de proteasa pueden tener las ventajas de estar más fácilmente disponibles, mayor duración de vida en el virus, y ser menos tóxicos que los fármacos disponibles, debido a su especificidad para la proteasa retroviral.

Los tratamientos en curso de los individuos infectados por el VIH con compuestos que inhiben la proteasa del VIH han conducido al desarrollo de virus mutantes que poseen proteasas que son resistentes al efecto inhibidor de estos compuestos. Así, para ser eficaces, los nuevos inhibidores de la proteasa del VIH deben ser eficaces no sólo contra las cepas de tipo salvaje del VIH, sino que también deben demostrar eficacia contra las cepas mutantes recientemente emergentes que son resistentes a los inhibidores de proteasa comercialmente disponibles. Por consiguiente, continúan siendo necesarios nuevos inhibidores que tengan como diana la proteasa del VIH, tanto de cepas de tipo salvaje como de mutantes del VIH.

30 SUMARIO

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende

35 (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-

dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-

dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se
 5 administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-
 10 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 se elige de ritonavir y delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-
 15 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.
 20

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-
 25 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir y dicho ritonavir se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.
 30

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-
 35 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi]amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-

trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir y dicho ritonavir se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir y dicho ritonavir se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina y se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-

trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina y se administra a dicho mamífero en una cantidad de
5 aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-
10 trifluoroetil)-L-prolinamida o (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina y se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.

15 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, en donde dicha administración es secuencial.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, en donde dicha administración es simultánea.
20

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, en donde dicha administración se realiza una vez al día.

25 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, en donde dicha administración se realiza dos veces al día.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, en donde dicha administración se realiza tres veces al día.

30 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en una cantidad suficiente
35 para que la (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-

fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida esté presente en el plasma de dicho mamífero en una concentración de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 5 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

5 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida es de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 5 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

10 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida es de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

15 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida es de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

20 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida es de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 1 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

25 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida es de aproximadamente 0,025 μM a aproximadamente 1 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

30 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-*L*-prolinamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en
35 una cantidad suficiente para que la 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-

metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida esté presente en el plasma de dicho mamífero en una concentración de aproximadamente 0,001 µM a aproximadamente 5 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

5 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es de aproximadamente 0,01 µM a aproximadamente 5 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha ad-
10 ministración.

 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es de aproximadamente 0,01 µM a aproxi-
15 madamente 2,5 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-
20 dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es aproximadamente 0,01 µM a aproximadamente 2,5 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-
25 dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es de aproximadamente 0,02 µM a aproximadamente 1 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

 En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-
30 dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es de aproximadamente 0,025 µM a aproximadamente 1 µM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en una cantidad suficiente para que la *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida esté presente en el plasma de dicho mamífero en una concentración de aproximadamente 0,001 μ M a aproximadamente 5 μ M durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida es de aproximadamente 0,01 μ M a aproximadamente 5 μ M durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida es de aproximadamente 0,01 μ M a aproximadamente 2,5 μ M durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida es de aproximadamente 0,01 μ M a aproximadamente 2,5 μ M durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-L-prolinamida es de aproximadamente 0,02 μ M a aproximadamente 1 μ M durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida es de aproximadamente 0,025 μ M a aproxi-

madamente 1 μM durante al menos aproximadamente 6 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en una cantidad suficiente para que la concentración media en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en dicho mamífero esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,0 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 1,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproxi-

madamente 0,02 μM a aproximadamente 1 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en una cantidad suficiente para que la concentración media en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en dicho mamífero esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,0 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 1,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de

aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 1 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-
5 [(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450, están presentes en una cantidad suficiente para que la concentración media en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-
10 [(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en dicho mamífero esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha
15 *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha
20 *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 2,0 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha
25 *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 1,5 μM durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.
30

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicha concentración media en plasma de dicha *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en dicho mamífero está en el intervalo de

aproximadamente 0,02 μ M a aproximadamente 1 μ M durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas después de dicha administración.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad
5 enzimática del citocromo P450 se elige de ritonavir o delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad
10 enzimática del citocromo P450 es delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan métodos como se han descrito anteriormente, en donde dicho citocromo P450 es la isoforma 3A4.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones que
15 comprenden (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 se elige de ritonavir o delavirdina.
20

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina.
25

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho citocromo P450 es la isoforma 3A4.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso.
30

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 10:1.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, que comprenden 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 se selecciona de ritonavir y delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho citocromo P450 es la isoforma 3A4.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-

[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.

5 En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha 4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente
10 10:1.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones que comprenden *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida, o una de sus sales o
15 solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la
20 actividad enzimática del citocromo P450 se elige de ritonavir y delavirdina.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.
25

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina.

30 En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicho citocromo P450 es la isoforma 3A4.

En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-etil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o
35

una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso.

5 En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.

10 En un aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones como se han descrito anteriormente, en donde dicha (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y ritonavir están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 10:1.

15 Las expresiones "cantidad inhibidora del citocromo P450" y "cantidad inhibidora de la actividad enzimática del citocromo P450", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad de un compuesto requerida para disminuir la actividad de las enzimas citocromo P450 o una isoforma particular de la enzima citocromo
20 P450 en presencia de dicho compuesto. Tanto un compuesto particular que disminuye la actividad de la enzima citocromo P450, como la cantidad de dicho compuesto requerida para hacerlo así, pueden determinarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica y los métodos descritos en la presente memoria.

25 Los términos "inhibir" o "inhibición", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a la disminución de la actividad de la enzima o enzimas citocromo P450, empleando un agente que es capaz de disminuir dicha actividad *in vitro* o *in vivo*, después de la administración a un mamífero, tal como un ser humano. Dicha inhibición puede tener lugar por el compuesto que se une directamente a la enzima o enzimas
30 citocromo P450. Además, la actividad de dichas enzimas citocromo P450 puede ser disminuida en presencia de dicho compuesto cuando no tiene lugar dicha unión directa entre la enzima y el compuesto. Además, dicha inhibición puede ser competitiva, no competitiva, o incompetitiva, como se describe en T.F. Wolf, Handbook de Drug Metabolism, Marcel Dekker, Inc. New York, 1999. Dicha inhibición puede determinarse em-

pleando sistemas *in vitro* o *in vivo*, o una combinación de ambos, empleando métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica de una cantidad dada de compuesto químico administrado a un mamífero. La biodisponibilidad puede determinarse midiendo el área bajo la curva (AUC) o la concentración máxima (C_{max}) en suero o plasma de la forma inalterada de un compuesto después de la administración de dicho compuesto a un mamífero. La AUC es una determinación del área bajo la curva representando gráficamente la concentración en suero o plasma de un compuesto a lo largo del eje de ordenadas (eje Y) frente al tiempo representado a lo largo del eje de abscisas (eje X). Generalmente la AUC para un compuesto particular puede calcularse empleando métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica y como se describe en G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, V. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996. El valor C_{max} se define como la concentración máxima del compuesto conseguida en el suero o plasma de un mamífero después de la administración del compuesto a dicho mamífero. El valor C_{max} de un compuesto particular puede medirse empleando métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. La frase "biodisponibilidad creciente", tal como se usa en la presente memoria significa que la disponibilidad sistémica de un primer compuesto, medida como AUC o C_{max} , en un mamífero es mayor cuando se co-administra con un compuesto de la presente invención que cuando no tiene lugar dicha co-administración.

Los términos "administración", "administrar", "dosificación" y "dosis", tal como se usan en la presente memoria se refieren al suministro de un compuesto, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables o de una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, a un mamífero de tal modo que el compuesto es absorbido en el suero o plasma del mamífero.

Los términos "co-administración" o "co-administrar", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a la administración de un primer compuesto y un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Dicha co-administración puede realizarse de tal modo que el primer compuesto y el compuesto de la presente invención sean parte de la misma composición o parte de la misma forma de dosificación unitaria. La co-administración también incluye administrar por separado un primer compuesto y un compuesto de la presente inven-

ción, pero como parte del mismo régimen terapéutico. Los dos componentes, si se administran por separado, no necesitan necesariamente ser administrados esencialmente al mismo tiempo, aunque si se desea, puede ser así. Así pues, la co-administración incluye por ejemplo, administrar un primer compuesto y un compuesto de la presente invención como dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La co-administración también incluye la administración separada en diferentes tiempos y en cualquier orden.

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" tal como se usa en la presente memoria, al menos que se indique otra cosa incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención.

El término "solvato", tal como se usa en la presente memoria, se pretende que signifique un compuesto de la presente invención en una forma tal, que una molécula de disolvente está asociada a una molécula de la presente invención. Está específicamente considerado que en la presente invención una molécula de disolvente pueda estar asociada a una molécula de la presente invención, tal como un hidrato. Además, está específicamente considerado que en la presente invención más de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, está específicamente considerado que en la presente invención menos de una molécula de disolvente pueda estar asociada con una molécula de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se consideran como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no hidrato de los compuestos.

Descripción detallada

Un "solvato" se pretende que signifique una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Ejemplos de dichos solvatos, incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o sus mezclas.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que signifique una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del derivado especificado que contiene aniones farmacológicamente aceptables y es no biológicamente o de otro modo indeseable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, las sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tales como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butin-1,4-dioato, edetato cálcico, camsila-

to, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, dihidrocloruro, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicollarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidroccloruro, γ-hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactoblonato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutiratos, fenilpropionatos, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propionato, pirofosfato, piro-sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teocclato, tosilato, trietioyoduro y valerato.

Los expertos en la técnica han de entender que los compuestos de la presente invención, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden existir en diferentes formas polimorfas o cristalinas, todas las cuales se pretenden que estén dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas. Además, los compuestos de la presente invención, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden existir como tautómeros, todos los cuales se pretenden que estén dentro del amplio alcance de la presente invención.

La administración de los compuestos, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, puede realizarse de acuerdo con cualquier modo adecuado de realización asequible a una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Ejemplos de modo adecuados de administración incluyen: oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica, rectal, o por Inhalación o pulverización.

Por ejemplo, dicho suministro puede realizarse administrando por vía oral un primer compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un mamífero, tal como un ser humano. Además, el primer compuesto y un compuesto de la presente invención, y cualesquiera compuestos adicionales, pueden administrarse en la forma de una formulación farmacéuticamente aceptable que contiene portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el primer compuesto y un compuesto de la fórmula (I), o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, puede administrarse a un mamífero por otras vías de administración, incluyendo, pero sin limitación, intravenosa, tópica, sublingual, parenteral, rectal, o por Inhalación o pulverización. Dicha administración alternativa puede realizarse con el

primer compuesto y un compuesto de la presente invención solos o en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, la presente invención considera específicamente que el primer compuesto y el compuesto de la presente invención puedan co-
5 administrarse empleando formas diferentes de administración para cada uno. Por ejemplo, el primer compuesto puede administrarse por vía tópica, mientras que el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, puede administrarse por vía oral. La formulación y la ruta de administración preferidas del primer compuesto y el compuesto de la presente invención, a un mamífero
10 dependerán de la edad y estado del mamífero, el estado que se trate, la identidad del primer compuesto, la identidad del compuesto de la presente invención y otros factores conocidos por las personas que tienen experiencia ordinaria en la técnica. La formulación y vía de administración pueden ser determinadas por una persona con experiencia ordinaria en la técnica sin experimentación indebida.

15 Los métodos aceptables de preparar formas farmacéuticas adecuadas de las composiciones farmacéuticas son conocidos o pueden determinarse habitualmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica que implica etapas tales como mezclado, granulación, y cuando sea necesaria compresión
20 para formar comprimidos, o mezclado, relleno y disolución de los ingredientes según sea apropiado para obtener los productos deseados para la administración oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraoauricular y/o rectal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir ex-
25 cipientes, diluyentes, vehículos y portadores, así como otros agentes farmacéuticamente activos, dependiendo del uso al que están destinadas. En las composiciones farmacéuticas se pueden emplear portadores, diluyentes, vehículos o excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables. Portadores sólidos ilustrativos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, pecti-
30 na, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Portadores líquidos ilustrativos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. El portador o diluyente puede incluir un material adecuado de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo, o diestearato de glicerilo, solo o junto con una cera. Cuando se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe,

elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril, (por ejemplo, solución), o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes para los expertos en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa. 15th Edition (1975).

Se apreciará que las dosificaciones reales de los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, usadas en las composiciones farmacéuticas de esta invención se seleccionarán de acuerdo con las propiedades del agente particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración, el sitio particular, el hospedante y el estado que se va a tratar. Las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica empleando ensayos de determinación de dosificación. Para administración oral, por ejemplo, una dosis que puede emplearse es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con cursos de tratamientos repetidos a intervalos apropiados.

La cantidad y programa de tiempo de administración de los compuestos, se basará, naturalmente, en el criterio del médico encargado de la prescripción. Por tanto, debido a la variabilidad de un sujeto a otro, las dosificaciones proporcionadas son una directriz y una persona de experiencia ordinaria en la técnica puede valorar las dosis del agente para conseguir la actividad que considera apropiada para el sujeto individual. Al considerar el grado de actividad deseado, un experto en la técnica debe tener en cuenta un equilibrio entre una variedad de factores, tales como la función cognitiva, la edad del paciente, la presencia de enfermedades preexistentes, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, cardiovasculares).

Las composiciones de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o junto con el primer compuesto en cualquier forma de dosificación convencional.

Para administración por vía oral una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y simi-

lares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como citrato de sodio, carbonato de sodio y fosfato de calcio, se emplean junto con diversos disgregantes, tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o de tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, son muy útiles para fines de formación de comprimidos agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para la administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de puesta en suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones análogas de los anteriores.

Para fines de administración parenteral pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Dichas soluciones acuosas pueden estar tamponadas adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido se hace primeramente isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son especialmente adecuadas para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados son todos obtenibles por técnicas estándares conocidas por los expertos en la técnica.

Para la administración transdérmica (por ejemplo, tópica) se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas diluidas y estériles (usualmente en una concentración de aproximadamente 0,1% a 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los métodos para preparar las diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos, o serán evidentes teniendo en cuenta de esta descripción, para los expertos en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 15th Edition (1975).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente o agentes adicional(es) para el tratamiento de un mamífero, tal

como un ser humano, que padece una infección con el virus VIH. SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC, por sus iniciales en inglés AIDS-related complex), o cualquier otra enfermedad o estado que esté relacionado con el virus VIH. Los agentes que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los que son útiles como inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de fusión del VIH, compuestos útiles como inmunomoduladores, compuestos que inhiben el virus VIH por un mecanismo desconocido, compuestos útiles para el tratamiento del virus de herpes, compuestos útiles como anti-infecciosos, y otros como se describe más adelante.

Los compuestos útiles como inhibidores de proteasa del VIH que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, 141 W94 (amprenavir), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, saquinavir (inivirasa), TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, Pd 173606, PD 177298, Pd 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MMK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprevir calcio (Lexiva), los derivados de bencenosulfonamida descritos en WO 03053435, R-944, Ro-03-34649, VX-385, Gs-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-758423, LB-71282, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-84-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005.

Compuestos útiles como inhibidores de la enzima transcriptasa inversa que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, abacavir, FTC, GS-840, lamivudina, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabina, didanosina, estavudina, zidovudina, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, ricivir, reverset (DPC-817), MIV-210, (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-126443), MIV-310 (alovudina, FLT), dOTC, DADP, entecavir, GS-7340, emtricitabina, alovudina.

Compuestos útiles como inhibidores no nucleosídicos de la enzima transcriptasa inversa del VIH que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-981, TMC-120, capravirina, GW-678248, GW-695634, calanolida, y los derivados de pirimidona tríclicos descritos en WO 03062238.

Compuestos útiles como Inhibidores de CCR5 que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, TAK-779, SC-351125, SCH-D, UK-427857, PRO-140, y GW-873140 (Ono-4128, AK-602).

5 Compuestos útiles como inhibidores de la enzima integrasa del VIH que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, GW-810781, derivados de

1,5-naftiridin-3-carboxamida descritos en WO 03062204, los compuestos descritos en WO 03047564, los compuestos descritos en WO 03049690, y los derivados de 5-hidroximipirimidin-4-carboxamida descritos en WO 03035076.

Los inhibidores de fusión para el tratamiento del VIH que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, enfuvirtida (T-20), T-1249, AMD-3100, y los compuestos tricíclicos fusionados descritos en JP 2003171381.

15 Otros compuestos que son Inhibidores útiles del VIH que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, CD4 soluble, TNX-355, PRO-542, BMS-806, tenofovir disoproxil fumarato, y los compuestos descritos en JP 2003119137.

20 Compuestos útiles en el tratamiento o atención de la infección por virus distintos del VIH, que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aciclovir, fomivirsen, penciclovir, HPMPG, oxetanocina G, AL-721, cidofovir, inmunoglobina de citomegalovirus, citovene, fomiv-ganciclovir, famciclovir, foscarnet sodio, Isis 2922, KNI-272, valaciclovir, virazol ribavirina, valganciclovir, Me-809, PCL-016.

25 Compuestos que actúan como Inmunomoduladores y pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, AD-439, AD-519, interferón alfa, As-101, bropirimina, acemanano, CL246,738, EL10, FP-21399, gamma-interferón, factor de estimulación de granulocitos-macrófagos, factor IL-12, inmunoglobulina intravenosa, IMREG-1, IMREG-2, imutiol-dietil-ditio-carbamato, interferón alfa-2, metionina-encefalina, MTP-PE, factor estimulante de colonias de granulocitos, remune, rCD4, CD4 humano recombinante soluble, interferón alfa-2, SK&F106528, ihmopentina T4 soluble, factor de necrosis tumoral (TNF), tuca-resol, interferón beta recombinante humano, e interferón alfa n-3.

35 Agentes anti-infecciosos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, atovaquona, azitro-

micina, claritromicina, trimetoprima, trovafloxacin, pirimetamina, daunorrubicina, clindamicina con primaquina, fluconazol, pastill, omidil, eflornitina, pentamidina, rifabutina, espiramicina, itraconazol-R51211, trimetrexato, daunorrubicina, eritropoyetina humana recombinante, hormona del crecimiento humana recombinante, acetato de megestrol, tésterona, y nutrición enteral total.

Antifúngicos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anidulafungina, C31G, caspofungina, DB-289, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, posaconazol, y voriconazol.

Otros compuestos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, acmanano, ansamicina, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, sulfato de curdlano, sulfato de dextrano, STOCRINE EL 10, hipericina, lobucavir, novapren, secuencia octapeptídica del péptido T, fosfonoformiato trisódico, probucol, y RBC-CD4.

Además los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes antiproliferantes para tratamientos de estados tales como el sarcoma de Kaposi. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de metalo-proteasas de matriz, A-007, bevacizumab, BMS-275291, halofuginona, interleuquina-12, rituximab, paclitaxel, porfimer sodio, rebimastat, y COL-3.

La elección particular un agente o agentes adicional(es) dependerá de cierto número de factores que incluyen, pero sin limitación, el estado del mamífero que se trata, el estado o estados particular(es) que se trata(n), la identidad del compuesto o compuestos de la presente invención y el agente o agentes adicionales, y la identidad de cualesquiera compuestos adicionales que se usen para tratar el mamífero. La elección particular del compuesto o compuestos de la invención y el agente o agentes adicional(es) está dentro del conocimiento de una persona con experiencia ordinaria en la técnica y puede hacerse sin experimentación indebida.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con cualquiera de los agentes adicionales anteriores para el tratamiento de un mamífero, tal como un ser humano, que está padeciendo una infección por el virus VIH, SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), o cualquier otra enfermedad o estado que esté relacionado con la infección por el virus VIH. Dicha combinación puede administrarse a un mamífero de tal modo que en la misma formulación están presentes un compuesto o compuestos de la presente invención en calidad de los agentes adicionales descritos anteriormente. Alternativamente, dicha combinación puede

administrarse a un mamífero que padece infección por el virus VIH, de tal modo que el compuesto o compuestos de la presente invención esté(n) presente(s) en una formulación que esté separada de la formulación en la que se encuentra el agente adicional. Si el compuesto o compuestos de la presente invención se administran por separado

5 del agente adicional, dicha administración puede tener lugar concomitantemente o secuencialmente con un apropiado periodo de tiempo entre ellas. La elección de si se ha de incluir el compuesto o compuestos de la presente invención en la misma formulación que el agente o agentes adicional(es) está dentro del conocimiento de una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica, los descritos en la presente memoria, y los descritos en las solicitudes de patente de EE.UU., en tramitación junto con la presente, N^o 10/166957 (presentada el 11 de Junio de 2002), 10/166979 (presentada el 11 de Junio de 2002), 10/729645 (presentada el 4 de Diciembre de 2003),

15 10/728602 (presentada el 4 de Diciembre de 2003), 60/504018 (presentada el 17 de Septiembre de 2003, 60/527470 (presentada el 4 de Septiembre de 2003), 60/591364 (presentada el 26 de Julio de 2004), y 60/527477 (presentada el 4 de Diciembre de 2003), todas las cuales se incorporan en la presente como referencia. El ritonavir y la delavirdina son comercialmente asequibles o pueden prepararse por una persona con experiencia ordinaria en la técnica empleando métodos conocidos.

20

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, tanto la (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida como la 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida se administraron en forma de una dispersión sólida, secada por pulverización que contenía 90% en peso de compuesto y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS). Las dispersiones secadas por pulverización que contenían (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida,

25 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida y *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-L-prolinamida pueden prepararse por métodos conocidos por personas con experiencia ordinaria en la técnica, los descritos en la presente memoria,

30 y los descritos en las solicitudes de EE.UU., en tramitación junto con la presente, N^o

60/528381 (presentada el 9 de Diciembre de 2003), 60/542352 (presentada el 6 de Febrero de 2004), y 60/591351 (presentada el 26 de Julio de 2004), todas la cuales se incorporan en la presente como referencia para este fin.

- 5 **Elemplo 1: Administración de la (4*R*)-*N*-alil-3((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanol)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida (Compuesto A) solo o en combinación con el éster 5-tiazollimetílico del ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, [5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)] (ritonavir).**
- 10 A un total de 30 sujetos humanos se les administró una dosis única de 100 mg, 300 mg, 800 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg o 3000 mg de una composición secada por pulverización que contenía 90% en peso del Compuesto A amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), en condiciones de alimentación de acuerdo con el programa que se encuentra en la Tabla I. Adicionalmente, a un total de 12 sujetos humanos se le administró una combinación de
- 15 400 mg u 800 mg de una composición secada por pulverización, que comprendía 90% en peso del Compuesto A amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), y ritonavir, de acuerdo con lo siguiente: 1) a $t = 0$ horas, una dosis de 100 mg de ritonavir; 2) a $t = 12$ horas, una composición secada por pulverización que comprendía 90% en peso de Compuesto A amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), y una dosis de 100 mg de ritonavir; y 3) a $t = 24$ horas, una dosis de 100 mg de ritonavir. Se tomaron muestras de plasma de cada sujeto en los siguientes tiempos predeterminados: antes de la dosis (0 horas) y después de la dosis a 0, 5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48
- 20 horas. Cada muestra de plasma se analizó para determinar la presencia del Compuesto A y se determinaron para cada sujeto los siguientes parámetros farmacocinéticos para el Compuesto A: área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada hasta el infinito, la concentración máxima (C_{max}) observada en el plasma, el tiempo de aparición de la primera C_{max} denominado (T_{max}), la semivida ($t_{1/2}$) en plasma en fase terminal y la cantidad acumulativa de fármaco inalterado recuperado en la orina expresado como porcentaje de la dosis administrada ($Ae\%$). Los datos farmacocinéticos para la administración del Compuesto A solo o en combinación con
- 25 ritonavir se presentan en la Tabla I siguiente.
- 30

Tabla I: Resumen de los datos farmacocinéticos del Compuesto A después de la administración por vía oral de una sola dosis con y sin ritonavir (100 mg cada 12 horas para 3 dosis) en condiciones de alimentación.

Dosis del Compuesto A (mg)	N	AUC (µg x h/ml) ^a	C _{max} (µg/ml) ^a	T _{max} (h) ^b	t _½ (h) ^c	Ae% ^e
100	6	0,74	0,16	3,00	8,63 ^d	1,34
300	6	3,58	0,72	2,50	8,17	2,04
800	6	15,8	3,12	3,00	11,7 ^e	4,00
1000	6	16,9	3,35	3,00	7,28	4,21
1500	6	41,9	7,04	4,00	9,17	ND
2000	6	44,2	7,49	2,00	10,4	7,92
3000	6	86,4	11,2	4,00	7,60	9,05
400 + ritonavir ^f	6	42,5	5,21	3,51	8,56	20,4
800 + ritonavir ^f	6	71,4	7,35	4,00	8,39	19,4

- 5
- Nota: ND = no determinada, Ae% = cantidad acumulativa de fármaco inalterado recuperado en la orina expresado como porcentaje de la dosis administrada, AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito después de la dosificación, C_{max} = concentración máxima observada de fármaco después de la administración de una sola dosis, T_{max} = tiempo en alcanzar la C_{max}, t_½ = semivida en plasma en fase terminal.
- 10
- ^a Medias geométricas
^b Medianas
^c Medias aritméticas
^d N = 3 (los valores de t_½ para 3 sujetos no se consideraron fiables y por lo tanto se excluyeron del resumen)
^e N = 5 (el valor de t_½ para 1 sujeto no se consideró fiable y por lo tanto se excluyó del resumen)
^f El Compuesto A se administró con la 2ª dosis de ritonavir (100 mg cada 12 horas durante 3 dosis).
- 15

20

El valor medio de t_½ para el grupo de dosis de 100 mg se calculó a partir de tres sujetos. Los valores t_½ para los tres sujetos en este nivel de dosis no se consideraron fiables debido a defectuosas estimaciones de la constante de velocidad en fase terminal a partir de las regresiones (valores de r² menores que 0,9) y por lo tanto no se incluyen en el resumen estadístico. Similarmente, el valor t_½ para un sujeto en el grupo

25

de dosis de 800 mg no se consideró fiable debido a una defectuosa estimación de la constante de velocidad en fase terminal a partir de las regresiones (valores de r² menores que 0,9) y por lo tanto no se incluyen en el resumen estadístico.

30

Ejemplo 2: Administración de 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida (compuesto B) solo o en combinación con el éster 5-tiazolimetílico del ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)] (ritonavir).

A un total de 21 sujetos humanos se les administró una dosis única de 300 mg, 800 mg, 900 MG, 1800 mg, o 3800 mg de una composición secada por pulverización que contenía 90% en peso del Compuesto B amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), en condiciones de ayuno. Adicionalmente, a un total de 12 sujetos humanos se le administró una combinación de 300 mg o 450 mg de una composición secada por pulverización, que comprendía 90% en peso del Compuesto B amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), y ritonavir, de acuerdo con lo siguiente: 1) a t = 0 horas, una dosis de 100 mg de ritonavir; 2) a t = 12 horas, una composición secada por pulverización que comprendía 90% en peso de Compuesto B amorfo y 10% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), y una dosis de 100 mg de ritonavir; y 3) a t = 24 horas, una dosis de 100 mg de ritonavir. Se tomaron muestras de plasma de cada sujeto en los siguientes tiempos predeterminados: antes de la dosis (0 horas) y después de la dosis a 0, 5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas. Cada muestra de plasma se analizó para determinar la presencia del Compuesto B y se determinaron para cada sujeto los siguientes parámetros farmacocinéticos para el Compuesto B: área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada hasta el infinito, la concentración máxima (C_{max}) observada en el plasma, el tiempo de aparición de la primera C_{max} denominado (T_{max}), la semivida (t_{1/2}) en plasma en fase terminal y la cantidad acumulativa de fármaco inalterado recuperado en la orina expresado como porcentaje de la dosis administrada (Ae%). Los datos farmacocinéticos para la administración del Compuesto B solo o en combinación con ritonavir se presentan en la Tabla II siguiente.

Tabla II: Resumen de los datos farmacocinéticos del Compuesto B después de la administración por vía oral de una sola dosis en condiciones de ayuno y con ritonavir (100 mg cada 12 horas para 3 dosis) en condiciones de alimentación.

Dosis del Compuesto B (mg)	Dosis activa del Compuesto B (mg) ^a	N	AUC (µg x h/ml) ^a	C _{max} (µg/ml) ^a	CL/F (L/h) ^b	T _{max} (h) ^b	t _{1/2} (h) ^c	Ae% ^c
300	270	6	6,11	1,53	44,2	0,50	2,78	3,67
800	810	6	28,2	4,61	28,7	2,00	3,25	4,88
1800	1620	6	74,5	8,87	8,87	3,02	3,80	10,4
3800	3240	6	184	14,5	14,5	4,00	4,15	1,8
300 + ritonavir	270 + ritonavir ^d	6	34,8	3,10	7,75	4,00	8,54	17,7
450 + ritonavir	405 + ritonavir ^d	6	81,6	3,83	7,84	4,02	10,3	17,6

Nota: Ae% = cantidad acumulativa de fármaco inalterado recuperado en la orina expresado como porcentaje de la dosis administrada, AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito después de la dosificación, C_{max} = concentración máxima observada de fármaco después de la administración de una

sola dosis, T_{max} = tiempo en alcanzar la C_{max} , $t_{1/2}$ = semivida en plasma en fase terminal.

^a La dosis activa es 90% de la dosis total

^b Media geométrica

5 ^c Mediana

^d Media aritmética

^e El compuesto B se administró con la 2ª dosis de ritonavir (100 mg cada 12 horas durante 3 dosis).

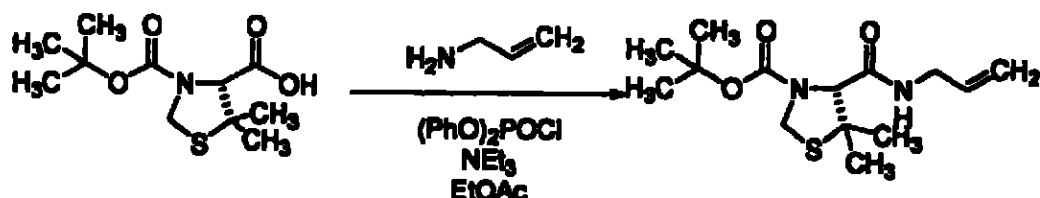
10 En los ejemplos descritos más adelante, a no ser que se indique otra cosa, todas las temperaturas de la siguiente descripción están en grados Celsius (°C) y todas las partes y porcentajes están en peso, a no ser que se indique otra cosa,

Los diversos materiales de partida y otros reactivos se adquirieron a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación, a no ser que se indique otra cosa.

15 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo seco, a temperatura ambiente (a no ser que se indique otra cosa), en disolventes anhidros. La cromatografía en capa delgada analítica se realizó en 254 placas de gel de sílice con respaldo de vidrio a 15,55 °C (Analtech (0,025 mm)) y eluidas con relaciones de disolventes apropiadas (v/v). Las mezclas de
20 reacción se analizaron por cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) o cromatografía en capa delgada (TLC) y su terminación se juzgó por el consumo del material de partida. Las placas de TLC se visualizaron por tinción con ácido fosfomolibdico o tinción con yodo. Los espectros de ¹H NMR se registraron en un instrumento Bruker que funcionaba a 300 MHz y los espectros de ¹³C-NMR se registraron a 75 MHz. Los es-
25 pectros de NMR se obtuvieron de soluciones en DMSO-d₆ o CDCl₃ (expresados en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-d₆ ((2,50 ppm y 39,52 ppm)). Se usaron otros disolventes para NMR en caso de necesarios, Cuando se describen las multiplicidades de los picos se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = ensanchado; dd
30 = doblete de dobletes; dt = doblete de tripletes; Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se describen en Hertzios. Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrómetro Pekín-Elmer FT-IR en aceites puros, o en pelets de KBr, o en forma de soluciones en CDCl₃ y cuando se describen se expresan en números de ondas (cm⁻¹). Los espectros de masas se obtuvieron usando LC/MS o APCI. Todos los pun-
35 tos de fusión (p.f.) están sin corregir. Todos los productos finales tenían una pureza mayor del 95% (por HPLC a longitudes de onda de 220 nm y 264 nm).

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "F" significa fenilo, $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ significa fosfato de cloro-difenilo, "HCl" significa ácido clorhídrico, "EtOAc" significa acetato de etilo, Na_2CO_3 significa carbonato de sodio; "NaOH" significa hidróxido de sodio, "NaCl" significa cloruro de sodio, NEt_3 significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIC" significa dildiclohexilcarbodiimida, "HOBt" significa hidroxibenzotriazol, H_2O significa agua, NaHCO_3 significa hidrógeno-carbonato de sodio, K_2CO_3 significa carbonato de potasio, "MeOH" significa metanol, "i-PrOAc" significa acetato de isopropilo, MgSO_4 significa sulfato de magnesio, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "AcCl" significa cloruro de acetilo, CH_2Cl_2 significa cloruro de metileno, "MTBE" significa metil-t-butil-éter, DMF significa dimetilformamida, SOCl_2 significa cloruro de tionilo, H_3PO_4 significa ácido fosfórico, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ significa ácido metanosulfónico, AcO_2 significa anhídrido acético, CH_3CN significa acetonitrilo, y "KOH" significa hidróxido de potasio.

Ejemplo 3: Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R)-4-ailcarbamoil-5,5-dimetiltiazolidin-3-carboxílico.



El éster terc-butílico del ácido (4R)-4-ailcarbamoil-5,5-dimetiltiazolidin-3-dicarboxílico (que puede prepararse por el método de Ikunaka, M. et al., *Tetrahedron Asymm.* 2002, 13, 1201; Mimoto, T. et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1789, y Mimoto T. et al., solicitud de patente europea 0574135A1 (1993), 250 g; 0,957 mol) se añadió a un matraz de 5 L purgado con argón y se disolvió en EtOAc (1,25 litros). La solución se enfrió a 2°C y luego se añadió en una sola porción $(\text{PhO})_2\text{POCl}$ (208 ml; 1,00 mol). Se añadió NEt_3 (280 ml; 2,01 mol) gota a gota mediante un embudo de adición y la suspensión resultante se agitó luego a 0°C. Siete minutos más tarde se añadió gota a gota ailaamina (7,54 ml; 1,00 mol). Se retiró el baño de hielo y se dejó la calentar la suspensión a temperatura ambiente. Media hora más tarde se añadió HCl 1 N (750 mL; 0,750 mol). La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 4 L usando EtOAc (50 mL) para lavado. Las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 7,2% (2 x 1,25 L), y luego se transfirió a un matraz de destilación de 3 L y se diluyó con EtOAc (400 mL). La solución se secó azeotrópicamente y se con-

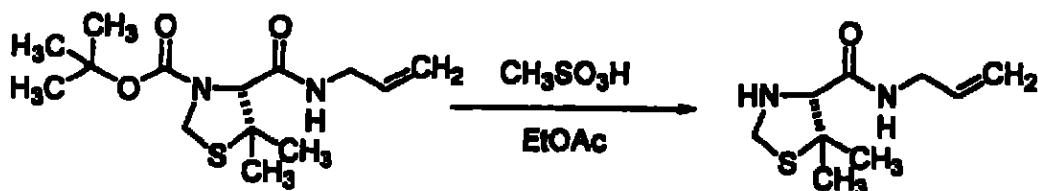
centró a un volumen de 800 mL por destilación de EtOAc a una atmósfera. Después de enfriar a 25°C, la solución en EtOA resultante transparente y amarillenta del éster terc-butílico de ácido (4R)-4-allylcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carboxílico se llevó directamente a la etapa siguiente. Una parte alícuota se separó y concentró para dar

5 éster terc-butílico del ácido (4R)-4-allylcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo cristalino: p. f. = 94 - 98°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 6,12 (br s, 1H), 5,88 (app ddt, J = 102, 17,1, 5,6 Hz, 1H), 5,28 (app dq, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,18 (app dd, J = 1,2, 10,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,14 (br s, 1H), 3,95 (br t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170,0,

10 154,0, 134,4, 116,9, 82,0, 73,3, 54,0, 48,7, 42,0, 30,6, 28,6, 24,6; MS (CI) m/z 301,1599 (301,1586 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $\text{M} + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55,97; H, 8,05; N, 9,32; encontrado: C, 56,11; H, 8,01; N, 9,11.

Ejemplo 4: Preparación de la allamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.

15



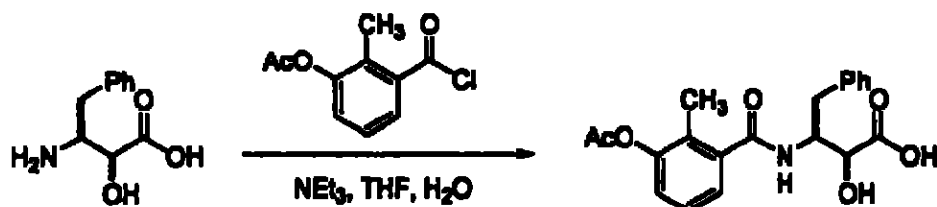
Ácido metanosulfónico (155 mL; 2,39 mol) se añadió gota a gota a la solución en EtOAc de éster terc-butílico del ácido (4R)-4-allylcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carboxílico en un matraz de 3 L. Después de agitar a temperatura ambiente durante la

20 noche, la solución se enfrió a 7°C y se vertió H_2O (400 mL) en el matraz. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 4 L [usando H_2O (30 mL) para lavado] y se separaron las capas. La fracción orgánica se extrajo con H_2O (190 mL). Los extractos reunidos de H_2O se transfirieron a un matraz de 5 L y se enfrió a 8°C. El pH se ajustó

25 desde 0,4 a 9,3 usando NaOH 3 N (~1,05 L). Se vertió en el matraz 2-metiltetrahidrofurano (1,55 L), seguido por la adición de NaCl (150 g). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. El pH se volvió a ajustar a 9,0 usando NaOH 3 N (~1 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 4 L, usando 2-metiltetrahidrofurano (50 mL) para lavado, y se separaron las capas.

30 La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (950 mL). Los extractos orgánicos se filtraron a vacío a través de Celite directamente en un matraz de destilación de

- 5 L, usando 2-metiltetrahidrofurano (200 mL) para lavado. La solución se secó azeotrópicamente y se concentró hasta un volumen de 1,2 L por destilación de 2-metiltetrahidrofurano a una atmósfera. Se concentró y pesó una parte alícuota medida, que mostró que en la solución estaban presentes 161 g de la alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico [84% del éster 3-terc-butílico del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidin-3,4-dicarboxílico]. Esta solución se llevó luego directamente a la etapa siguiente. La parte alícuota concentrada de lo anterior proporcionó alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico en forma de un sólido cristalino: p. f. = 45 - 47°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,73 (br s, 1H), 5,87 (app ddt, J = 10,2, 17,1, 5,7 Hz, 1 H), 5,17 - 5,27 (m, 2H), 4,27 (AB q, J_{AB} = 9,7 Hz, $\Delta\nu$ = 22,5 Hz, 2H), 2,94 (app tt, J = 1,5, 5,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169,7, 134,4, 116,9, 74,8, 57,2, 51,6, 41,9, 29,1, 27,3; MS (CI) m/z 201,1063 (201,1062 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$, $M + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: C, 53,97; H, 8,05; N, 13,99; encontrado: C, 53,93; H, 8,09; N, 14,07.
- 15 **Ejemplo 5:** Preparación de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico.



- Ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (que puede prepararse de acuerdo con el método de Pedrosa et al., *Tetrahedron Asymm.* 2001, 12, 347; M. Shibasaki et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6123; y Ikunaka, M. et al. *Tetrahedron Asymm.* 2002, 13, 1201; 185 g; 948 mmol) se añadió a un matraz de 5 L y se suspendió en THF (695 mL). En el matraz se vertió H_2O (695 mL), seguido por NEt_3 (277 mL; 1990 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, la solución se enfrió a 6°C. Luego se añadió gota a gota una solución de éster 3-clorocarbonil-2-metil-fenílico del ácido acético (201 g; 948 mmol) en THF (350 mL). Media hora más tarde, el pH se ajustó desde 8,7 a 2,5 con HCl 6 N (~170 mL). Se añadió NaCl (46 g) sólido, el baño de hielo se retiró luego y la mezcla se agitó vigorosamente mientras que se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 4 L, usando THF/ H_2O 1:1 (50 mL) para la transferencia, y luego se retiró la fase acuosa inferior. La fracción orgánica se transfirió a un matraz de destilación de 5 L, y luego se diluyó con

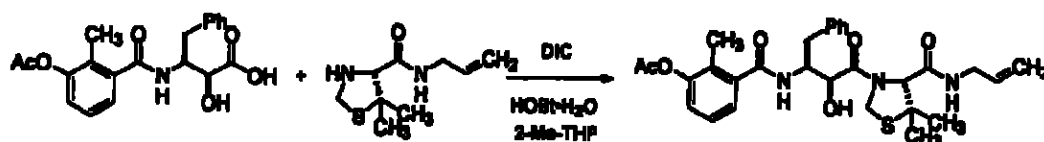
THF (2,5 L) de nueva aportación. La solución se secó azeotrópicamente y se concentró hasta un volumen de 1,3 L por destilación de THF a una atmósfera. Para completar el secado azeotrópico, se añadió THF (2,0 L) de nueva aportación y la solución se concentró hasta 1,85 L por destilación a una atmósfera y luego se mantuvo a 55°C. Se

5 añadió n-heptano (230 mL) gota a gota mediante un embudo de adición y la solución se sembró inmediatamente. Después de que se hubo iniciado la cristalización, se añadió gota a gota n-heptano adicional (95 mL). La suspensión de cristales resultante se agitó vigorosamente durante 7 minutos. Se añadió luego n-heptano adicional (1,52 L) en forma de una corriente lenta. La suspensión de cristales se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró a vacío y la torta de filtración se lavó luego con n-heptano/THF 1:1 (700 mL). Después de secar en un horno a vacío a 45-50°C, se obtuvieron 324 g (92%) de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico en forma de un sólido cristalino contaminado con ~7 % en moles de Et₃N·HCl: p. f. = 189 -191°C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (br, s, 1H), 3,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 6H), 7,07 (dd, J = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,00, (dd, J = 1,1, 7,5 Hz), 4,40 - 4,52 (m, 1H), 4,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,92 (app dd, J = 2,9, 13,9 Hz, 1H), 2,76 (app dd, J = 11,4, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174,4, 169,3, 168,1, 149,5, 139,7, 139,4, 129,5, 128,3, 127,9, 126,5, 126,3, 124,8, 123,3, 73,2, 53,5, 35,4, 20,8, 12,6; MS (CI) m/z 372,1464 (372,1447 calculado para C₂₀H₂₂NO₆, M + H⁺); análisis elemental calculado para C₂₀H₂₁NO₆ H₂₁NO₆·0,07 Et₃N·HCl: C, 64,34; H, 5,86; N, 3,95; Cl, 0,70; encontrado: C, 64,27; H, 5,79; N, 3,96; Cl, 0,86.

10 15 20

Ejemplo 6: Preparación del éster 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-propilcarbamoil)-2-metil-fenillico del ácido acético.

25

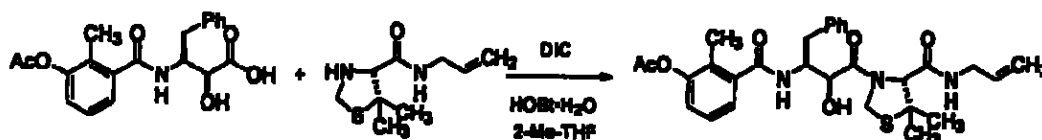


Ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (271 g; 731 mmol) se añadió a un matraz de 5 L que contenía una solución de alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (161 g; 804 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (solución total 1,20 L), al mismo tiempo que se usó 2-metiltetrahidrofurano (500 mL) para lavado. Se añadió HOBt·H₂O (32,8 g; 241 mmol),

30

usando 2-metiltetrahidrofurano (50 mL) para lavado. La suspensión blanca se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió diisopropilcarbodiimida (119 mL; 760 mmol) en tres porciones (40 mL + 40 mL + 39 mL) a intervalos de 30 minutos. Una hora después de la adición final de DIC, se añadió Celite (100 g) y la suspensión se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a vacío, mientras que se usó 2-metiltetrahidrofurano (400 mL) para limpiar sobre los sólidos y lavar la torta de filtración resultante. El filtrado se transfirió a un embudo de separación de 4 L, usando 2-metiltetrahidrofurano (50 mL) para lavado. La solución se lavó con HCl 1 N (1,25 L), y luego con una solución acuosa de NaHCO₃ (27 g), NaCl (134 g) y H₂O (1,25 L). La fase orgánica resultante se transfirió a un matraz de destilación de 3 L y la solución se redujo luego a un volumen de 1,12 L por destilación de 2-metiltetrahidrofurano a una atmósfera. La solución se diluyó luego con 2-metiltetrahidrofurano (230 mL) para llevar el volumen total a 1,35 L. Después de enfriar la solución a 23°C, la solución de éster 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoil]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-propilcarbamoil]-2-metil-fenilico de ácido acético bruta se usó directamente en la etapa siguiente.

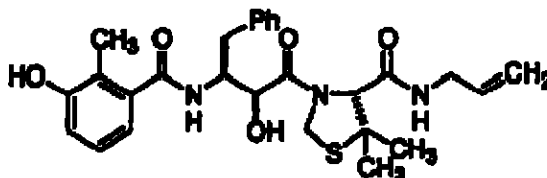
Ejemplo 7: Preparación de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.



MeOH (330 mL) y K₂CO₃ (66,9 g; 484 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución en 2-metiltetrahidrofurano de éster 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoil]-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-propilcarbamoil]-2-metil-fenilico de ácido acético bruto (cantidad teórica 405 g; 731 mmol) en un matraz de 3 L a temperatura ambiente. Dos horas y media más tarde, se añadió K₂CO₃ adicional (20 g; 144 mmol). Tres horas más tarde la mezcla de reacción se filtró a vacío sobre una almohadilla de Celite, usando 2-metiltetrahidrofurano/MeOH 4:1 (330 mL) para aclarar sobre los sólidos.

dos y lavar la torta de filtración. El filtrado se transfirió a un embudo de separación de 6 L, usando 2-metiltetrahidrofurano/MeOH 4:1 (80 mL) para lavado. La solución se diluyó con i-PrOAc (1,66 L) y luego se lavó con una solución de NaCl (83,0 g) en H₂O (1,60 L). La fracción orgánica se lavó con HCl 0,5 N (1,66 L) y luego con una solución acuosa saturada de NaCl (400 mL). La fracción orgánica resultante se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 4 L y se añadió MgSO₄ (120 g). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró a vacío directamente en un matraz de destilación de 5 L, usando i-PrOAc/2-metiltetrahidrofurano 2:1 (600 mL) para lavar el embudo de separación y el matraz Erlenmeyer y lavar el MgSO₄. El 2-metiltetrahidrofurano se desplazó por destilación a una atmósfera con adición simultánea de i-PrOAc en cinco porciones (se usó un total de 3,60 L), mientras se mantenía un volumen mínimo en el recipiente de ~2,50 L. La mezcla de cristalización resultante se enfrió a 75°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión se dejó luego enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a vacío, usando i-PrOAc (600 mL) para transferir y lavar los cristales. Después de secar en un horno a vacío a 40°C, se obtuvieron 204 g (54% de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico) de alilamida del ácido (4R)-3-(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico cristalina. Este material se recrystalizó como se describe a continuación.

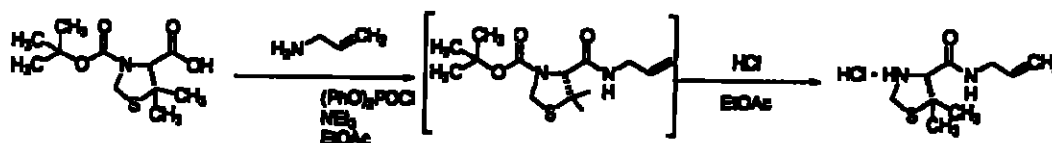
Ejemplo 8: Recristalización de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico



Se añadió alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (193 g, 378 mmol) a un matraz de 5 L y se luego se suspendió en EtOAc (1,28 L). Después de calentar la suspensión a 76°C, se añadió MeOH (68 mL) y la temperatura interna se redujo luego a 70°C. A la solución se añadió n-heptano (810 mL) gota a gota, mientras que la temperatura interna se mantenía a 70°C. Después que se completó la adición de n-heptano, la suspensión de cristales resultante se mantuvo a 70 °C durante 30 minutos, y se luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a vacío, usando EtOAc/n-heptano 1,6:1 (500 mL) para transferir y lavar los

cristales. Los cristales se secaron luego en un horno a vacío a 45°C para dar 162 g (recuperación 84%) de alilamida de ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico purificada en forma de un sólido amarillo cristalino: p. f. = 173 -175 °C, la ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) mostró una mezcla ~ 10:1 de rotámeros, resonancias de rotámeros principales δ 9,35 (s, 1H), 8,04 - 8,15 (m, 2H), 7,13 - 7,38 (m, 5H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,87 (m, 1 H), 5,45 (br d, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,98 - 5,27 (m, 4H), 4,38 - 4,52 (m, 3H), 3,58 - 3,86 (m, 2H), 2,88 - 2,90 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) [resonancias características de rotámeros secundarios δ 9,36 (s), 8,21 (d, J = 10,5 Hz), 7,82, (s, J = 5,8 Hz), 4,89 (s), 4,78 (AB q, J_{AB} = 9,8 Hz, $\Delta\nu$ = 27,1 Hz), 4,17 - 4,24 (m), 2,93 - 3,01 (m), 1,87 (s), 1,41 (s); la ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~ 10:1, resonancia de rotámeros principales δ 170,4, 169,5, 168,2, 155,7, 139,6, 139,4, 135,5, 135,4, 129,9, 128,2, 126,2, 126,1, 121,9, 117,8, 115,6, 72,4, 72,1, 3,1, 51,4, 48,2, 41,3, 34,2, 30,5, 25,0, 12,6 [resonancias características de rotámeros secundarios δ 171,4, 169,7, 168,6, 139,0, 129,5, 128,4, 70,6, 54,2, 49,1, 41,5, 31,4, 24,8]; MS (CI) m/z 512,2224 (512,2219 calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $\text{M} + \text{H}^+$), análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 63,38; H, 6,50; N, 8,22; encontrado: C, 63,19; H, 6,52; N, 8,10.

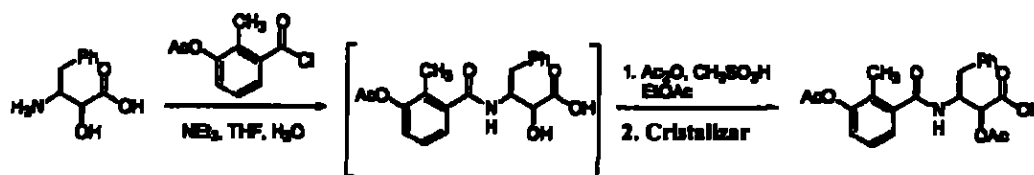
Ejemplo 9: Preparación de hidrocloreto de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.



Una solución del éster 3-terc-butílico del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidin-3,4-dicarboxílico (105 kg, 402 mol) y acetato de etilo (690 L) se trató con fosfato de clorodifenilo (113 kg, 422 mol) y se luego se enfrió a 0 °C. Se añadió NEt_3 (85,5 kg, 844 mol) mientras que la temperatura se mantenía a 5°C, y la mezcla se mantuvo luego a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, y luego se añadió alilamina (24,1 kg, 422 mol) mientras que la temperatura se mantenía a 5°C. La mezcla se calentó a 20°C y luego la reacción se sofocó con HCl acuoso al 10 % p/p (310 L). Después de la separación de las capas, la fracción orgánica se lavó con 8,6% en p/p de Na_2CO_3 acuoso (710 L). Después de la separación de las capas, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (315 L). Los extractos de acetato de etilo reunidos que con-

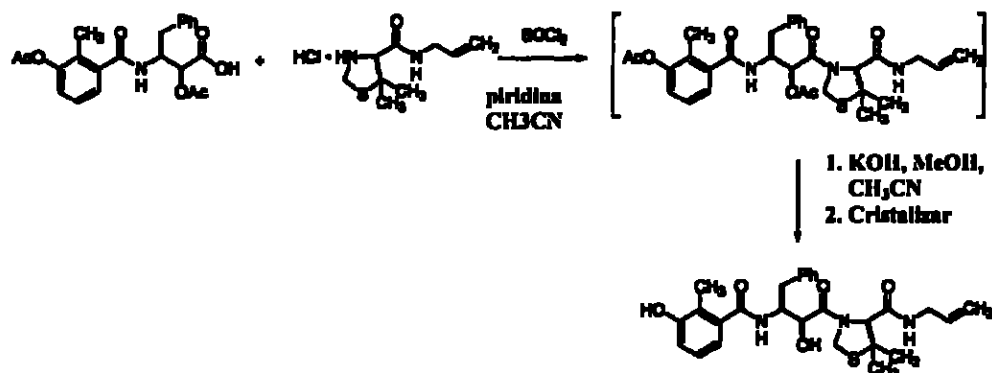
tenían el producto se secaron por destilación azeotrópica a una atmósfera, mientras que se mantenía un volumen mínimo en el recipiente de aproximadamente 315 L. La suspensión resultante de éster terc-butílico del ácido (R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carboxílico se enfrió a 5°C. Una solución a 13 % en p/p de HCl anhidro (36,8 kg, 1008 mol) en acetato de etilo (263 L) se enfrió a 5 °C y luego se añadió a la suspensión de éster terc-butílico del ácido (R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-carboxílico mientras que la temperatura se mantenía a 15°C. La suspensión resultante se mantuvo a 20°C durante 19 horas, y luego se enfrió y se mantuvo a 5°C durante 2 horas. La suspensión se filtró luego, usando acetato de etilo frío durante el lavado. La torta húmeda se secó a vacío a 45 °C para dar 90,5 kg (95,2 %) de hidrocloreuro de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico en forma de un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (app t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,82 (ddt, J = 10,4, 17,2, 5,2 Hz, 1H), 5,19 - 5,25 (m, 1H), 5,10 - 5,14 (m, 1H), 4,38 (AB q, J_{AB} = 9,8 Hz, Δv = 14,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161,7, 132,2, 114,0, 67,9, 51,4, 43,5, 39,3, 25,3, 24,3; MS (CI) m/z 201,1070 (201,1062 calculado para C₈H₁₇N₂OS, M + H⁺); análisis elemental calculado para C₈H₁₇ClN₂OS: C, 45,65; H, 7,24; N, 11,83; Cl, 14,97; encontrado: C, 45,41; H, 7,33; N, 11,69; Cl, 15,22.

Ejemplo 10: Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenil-butírico



Una mezcla de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (110 kg, 563 mol), NaCl (195 kg), y THF (413 L) se cargó con NEt₃ (120 kg, 1183 mol) y H₂O (414 L) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió éster 3-clorocarbonil-2-metilfenílico del ácido acético (120 kg, 563 mol) a un reactor separado y se luego se disolvió en THF (185 L). La solución resultante de éster 3-clorocarbonil-2-metil-fenílico del ácido acético se enfrió a 10°C, y se luego se añadió a la mezcla ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico mientras que se mantenía la temperatura <10°C durante la adición. La mezcla bifásica resultante se agitó a 5°C durante 1 hora, y luego se ajustó a pH 2,5-3,0 con HCl concentrado (62 kg). La mezcla se calentó luego a 25°C, y se separaron las capas. La fracción de THF resultante, que contenía

- ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico, se concentró parcialmente por destilación a una atmósfera. El THF se reemplazó luego con acetato de etilo por destilación a una atmósfera, mientras que se mantenía un volumen mínimo en el recipiente de 1500 L. La solución resultante se enfrió a 25°C, y luego se
- 5 cargó con anhídrido acético (74,8 kg, 733 mol) y ácido metanosulfónico (10,8 kg, 112 mol). La mezcla se calentó a 70 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla se enfrió a 25°C, y se luego se sofocó con H₂O (1320 L) mientras que la temperatura se mantenía a 20°C. Después retirar la capa acuosa, la fracción orgánica se cargó con acetato de etilo (858 L) y H₂O (563 L). Después de agitación, se retiró la fase acuosa.
- 10 La fracción orgánica se lavó dos veces con 13 % en p/p de NaCl acuoso (2 x 650 L). Las fracción orgánica se concentró parcialmente y secó por destilación a vacío (70-140 mm de Hg) hasta un volumen de aproximadamente 1500 L. La solución resultante se calentó a 40°C, y luego se cargó con n-heptano (1042 L) mientras que la temperatura se mantenía a 40°C. La solución se sembró con ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-
- 15 2-metilbenzoilamino)-4-fenil-butírico (0,1 kg), y luego se añadió lentamente n-heptano adicional (437 L). La mezcla de cristalización se mantuvo a 40°C durante 1 hora. Se añadió n-heptano adicional (175 L) mientras que se mantuvo la temperatura a 40°C. La suspensión cristalina se enfrió y se mantuvo a 25°C durante 1 hora, luego a 0°C durante 2 horas. La suspensión se filtró, usando n-heptano para el lavado. La torta
- 20 húmeda se secó bajo vacío a 55°C para dar 174 kg (74,5%) de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco: p. f. = 152 -154°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,35 (m, 5H), 7,13 (app t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (app dr J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (app d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,96 - 5,07 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 5,5, 14,6 Hz, 1H),
- 25 2,90 (dd, J = 10,0, 14,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 170,2, 169,6, 169,5, 149,5, 137,81, 136,5, 129,2, 128,6, 128,4, 127,0, 126,6, 124,5, 123,7, 73,1, 50,9, 35,9, 20,6, 20,5, 12,4; análisis elemental calculado para C₂₂H₂₃NO₇: C, 63,92; H, 5,61; N, 3,39; encontrado: C, 64,22; H, 5,68; N, 3,33; MS (CI) m/z 414,1572 (414,1553 calculado para C₂₂H₂₄NO₇, M + H⁺).
- 30 Ejemplo 11: Preparación de (4R)-N-alil-3-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil) amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida.



- Una solución de ácido (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-metil-benzoylamino)-4-fenil-butírico (140 kg, 339 mol), CH₃CN (560 L), y piridina (64,3 kg, 813 mol) se enfrió a 15°C. Se cargó SOCl₂ (44,3 kg, 373 mol) mientras que se mantenía la temperatura a 15°C. La mezcla se mantuvo a 15°C durante 1 hora. Un reactor separado se cargó con hidrocloreuro de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (96,6 kg, 408 mol), CH₃CN (254 L), y piridina (29,5 kg, 373 mol), y luego se enfrió a 15°C. La solución de cloruro de ácido (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-metil-benzoylamino)-4-fenil-butírico se añadió a la solución de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, mientras que la temperatura se mantenía a 15°C. La mezcla se mantuvo a 15°C durante 6 horas. Un reactor separado se cargó con KOH (167 kg, 2709 mol) y metanol (280 L) usando a una camisa de enfriamiento a 0°C. La solución resultante de KOH/metanol se enfrió a 5°C. La mezcla cruda de éster 3-((1S,2S)-2-acetoxy-3-[(R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-3-oxo-propilcarbamoil)-2-metil-fenílico del ácido acético se añadió a la solución de KOH/metanol mientras que la temperatura se mantenía a 10°C. Después de que se completó la adición, la mezcla se mantuvo a 25°C durante 3 horas. La mezcla se cargó con H₂O (840 L) y acetato de etilo (840 L), y luego fue seguido por acidificación a pH 5-6,5 con ácido HCl concentrado (85 kg) mientras que la temperatura se mantenía a 20°C. Las capas resultantes se separaron. La fracción orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 6,8% en peso (770 L), una solución acuosa de HCl/NaCl (H₂O: 875 L; HCl concentrado: 207 kg; NaCl 56 kg), NaHCO₃ acuoso al 8,5 % en peso (322 L), y luego con NaCl acuoso al 3,98% en peso (728 L). La fracción orgánica resultante se concentró parcialmente por destilación a una atmósfera. El disolvente se cambió con acetato de etilo por destilación continua y la temperatura del recipiente se mantuvo a $\geq 70^\circ\text{C}$. Se añadió acetato de etilo de tal modo que el volumen del recipiente permaneció aproximadamente 840 L. La solución se enfrió luego a 20°C y se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó

cristalización. Se añadió n-heptano (280 L) y la suspensión se agitó a 15°C durante 4 horas. Los cristales se enfriaron usando acetato de etilo/n-heptano 2,4:1 (v/v) frío para el lavado. La torta húmeda se secó bajo vacío a 45°C para dar alilamida del ácido (R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-

5 tiazolidin-4-carboxílico bruta. La decoloración y recristalización se realizaron como sigue: Una mezcla de alilamida del ácido (R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico bruta, carbón ADP (21 kg), Supercel (3 kg), y acetato de etilo (780 L) se calentó a 70°C. Se añadió CH₃OH (40 L) a la mezcla. La mezcla se filtró, y el filtrado transparente resultante se calentó a

10 reflujo a una atmósfera para comenzar la destilación. El CH₃OH se desplazó como sigue: se cargó acetato de etilo (388 L) mientras que se mantenía el volumen del recipiente en aproximadamente 840 L y a 70°C. La solución se cargó lentamente con n-heptano (316 L), mientras que la temperatura se mantenía a 70°C. La mezcla se enfrió luego a 20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Los cristales se filtra-

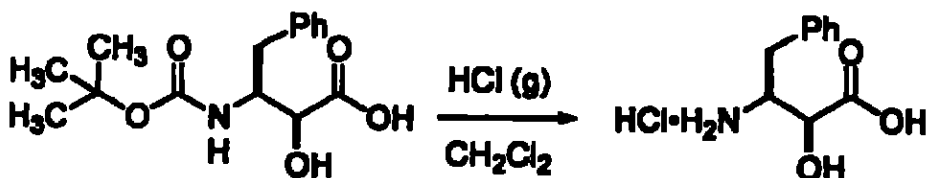
15 ron, usando acetato de etilo/n-heptano 2,1:1 (v/v) frío para el lavado. La torta húmeda se secó bajo vacío a 45°C para dar 103 kg (59,6%) de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo cristalino: p. f. = 173 - 175°C, la ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) mostró una mezcla de rotámeros, ~ 10:1, resonancias de los rotámeros principales δ 9,35 (s, 1H), 8,04 - 8,15 (m, 2H), 7,13 - 7,38 (m, 5H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,87 (m, 1H), 5,45 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,98 - 5,27 (m, 4H), 4,38 - 4,52 (m, 3H), 3,58 - 3,86 (m, 2H), 2,68 - 2,90 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) [resonancias características de rotámeros secundarios δ 9,38 (s), 8,21 (d, J = 10,5 Hz), 7,82 (s, J = 5,8

20 Hz), 4,89 (s), 4,78 (AS q, J_{AB} = 9,8 Hz, Δv = 27,1 Hz), 4,17 - 4,24 (m), 2,93 - 3,01 (m), 1,87 (s), 1,41 (s)]; la ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) mostró una mezcla de rotámeros ~ 10:1, resonancia de rotámeros principales δ 170,4, 169,5, 168,2, 155,7, 139,6, 139,4, 135,5, 135,4, 129,9, 128,2, 126,2, 126,1, 121,9, 117,8, 115,6, 72,4, 72,1, 53,1 51,4, 48,2, 41,3, 34,2, 30,5, 25,0, 12,6 [resonancias características de rotámeros secundarios δ 171,4, 169,7, 168,6, 139,0, 129,5, 128,4, 70,6, 54,2, 49,1, 41,5, 31,4, 24,8]; MS (CI) m/z 512,2224 (512,2219 calculado para C₂₇H₃₄N₃O₅S, M + H⁺), análisis elemental calculado para C₂₇H₃₃N₃O₅S: C, 63,38; H, 6,50; N, 8,22; encontrado: C, 63,19; H, 6,52; N, 8,10.

Ejemplo 12: Preparación de hidrocloruro del ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-

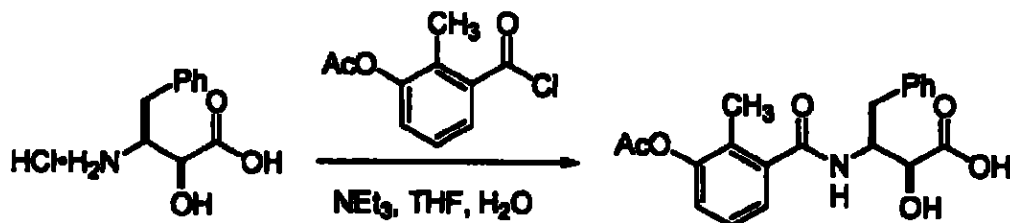
35 butírico.

- 42 -



HCl gaseoso (51 g, 1,4 mol) se burbujeó en una suspensión de ácido (2S,3S)-3-
 5 terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (163 g, 551 mmol) y CH₂Cl₂ (2,0 L) a
 0°C. La suspensión blanquizca resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se
 agitó durante la noche. El análisis por ¹H NMR de una parte alícuota concentrada mos-
 tró una conversión a producto de aproximadamente 95%. La suspensión se enfrió a
 °C, y se burbujeó HCl gaseoso adicional (46 g, 1,3 mol) en la suspensión. Después de
 calentar hasta la temperatura ambiente, la suspensión se agitó durante la noche. La
 10 suspensión se filtró a vacío, el sólido se lavó con CH₂Cl₂ (200 mL), y el sólido se secó
 luego en un horno a vacío a 45°C durante 24 horas para dar 129 g (100%) de hidroclo-
 ruro del ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco:
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (br s, 1H), 8,25 (br s, 3H), 7,22-7,34 (m, 5H),
 4,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,66 (br s, 1H), 2,84 (porción AB de ABX, J_{AX} = 11,0 Hz, J_{BX} =
 15 2,8 Hz, Δν = 19,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 172,4, 136,6, 129,8, 128,7,
 127,1, 69,6, 55,0, 33,6; MS (CI) m/z 196,0979 (196,0974 calculado para C₁₀H₁₄NO₃, M
 - Cl⁻).

Ejemplo 13: Preparación de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzolamino)-2-
 hidroxi-4-fenilbutírico



20

Se añadió NEt₃ (186 mL, 1,34 mol) a una suspensión de hidrocloruro del ácido
 (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutírico (100 g, 432 mmol), H₂O (320 mL). y tetrahi-
 25 drofurano (320 mL). La suspensión se enfrió a 4°C y se añadió gota a gota una solu-
 ción de éster 3-clorocarbonil-2-metil-fenílico de ácido acético (93,6 g, 440 mmol) y THF

(160 mL). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución se enfrió a 10°C y el pH se ajustó a 2,0 usando HCl 6N (87 mL). Se añadió (NaCl (25 g) y tetrahidrofurano (200 mL), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fracción de tetrahidrofurano se secó sobre
 5 MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de 330 mL usando un evaporador rotatorio, y luego se diluyó con tetrahidrofurano (230 mL). Se añadió lentamente n-heptano (1,2 L) y la suspensión blanca resultante de sólido se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró a vacío, el sólido se lavó con n-heptano (2 x 500 mL), y la sólido se secó en un horno a vacío a 45°C durante 24
 10 horas para dar 150 g (93,6%) de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco que estaba contaminado con ~7,7% en moles de Et₃N·HCl: p. f. = 189 - 191°C, ¹H NMR 300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (br s, 1H), 3,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 6H), 7,07 (dd, J = 1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,1, 7,5 Hz), 4,40 - 4,52 (m, 1H), 4,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,92 (app
 15 dd, J = 2,9, 13,9 Hz, 1H), 2,76 (app dd, J = 11,4, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 174,4, 169,3, 168,1, 149,5, 139,7, 139,4, 129,5, 128,3, 127,9, 126,5, 126,3, 124,8, 123,3, 73,2, 53,5, 35,4, 20,8, 12,6; MS (CI) m/z 372,1464 (372,1447 calculado para C₂₀H₂₂NO₆, M + H⁺).

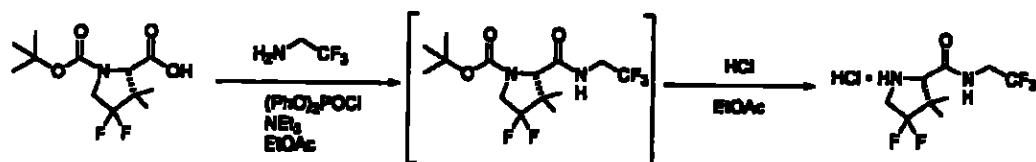
Ejemplo 14: Preparación de una dispersión secada por pulverización de (4R)-N-alil-3-
 20 {(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida.

Se formó una solución de pulverización que contenía 300 g (4R)-N-alil-3-
 {(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-
 25 tiazolidin-4-carboxamida, 33,3 g de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), y 3000 g metanol como sigue. El HPMCAS y el metanol se reunieron en un recipiente y se mezclaron durante aproximadamente 2 horas, permitiendo que se disolviera el HPMCAS. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se había añadido la cantidad completa de polímero. A continuación se añadió directamente a esta mezcla (4R)-N-alil-3-
 30 {(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. Esta mezcla se filtró luego haciéndola pasar a través de un tamiz de malla 250 µm para retirar cualquier material insoluble de la mezcla, formándose así la solución de pulverización.

La solución de pulverización se bombeó usando una bomba de alta presión en
 35 un secador de pulverización (un secador de pulverización transportable Niro tipo XP

con un recipiente de proceso de alimentación de líquidos ("PSD-1"), equipado con una boquilla de presión (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body) (SK 76-16). El PSD-1 estaba equipado con una extensión de cámara de 22,86 cm. La extensión de cámara de 22,86 cm se añadió al secador de pulverización para incrementar la longitud vertical del secador. La longitud añadida aumentó el tiempo de permanencia dentro del secador, que permitió que el producto se secara antes de llegar a la sección angular del secador por pulverización. El secador por pulverización también estaba equipado con una placa difusora circular 316 SS con agujeros perforados de 0,1587 cm, que tenían un área abierta de 1%. Esta pequeña área abierta dirigió el flujo del gas de secado para minimizar la recirculación del producto dentro del secador por pulverización. La boquilla asentó el flujo con la placa difusora durante la operación. Se usó una bomba de alta presión Bran + Lubbe para suministrar líquido a la boquilla. La bomba iba seguida por un amortiguador de pulsaciones para minimizar las pulsaciones de la boquilla. La solución de pulverización se bombeó al secador de pulverización a aproximadamente 180 g/minutos a una presión de 14,06 kg/cm². El gas de secado (por ejemplo, nitrógeno) se hizo circular a través de la placa difusora a una temperatura de entrada de 200°C. El disolvente evaporado y el gas de secado salían del secador por pulverización a una temperatura de 60°C. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió en un ciclón. La dispersión sólida amorfa formada usando el método anterior se secó posteriormente usando a un secador de bandejas por convección marca Gruenberg de un solo paso que funcionó a 40°C durante 6 horas. Después del secado, la dispersión se equilibró luego con aire ambiente y humedad (20°C/50% de HR) durante 8 horas.

Ejemplo 15: Preparación del hidrocloreto de la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico.



Se añadió lentamente NEt₃ (75,2 g, 743 mmol) a una solución a 10°C de éster 1-terc-butílico del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (98,3 g, 352 mmol), fosfato de clorodifenilo (101 g, 376 mmol), y acetato de etilo (1,0 L). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y luego se enfrió a 10°C. Se añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetilamina (39,5 g, 399 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 horas. Se añadió ácido cítrico

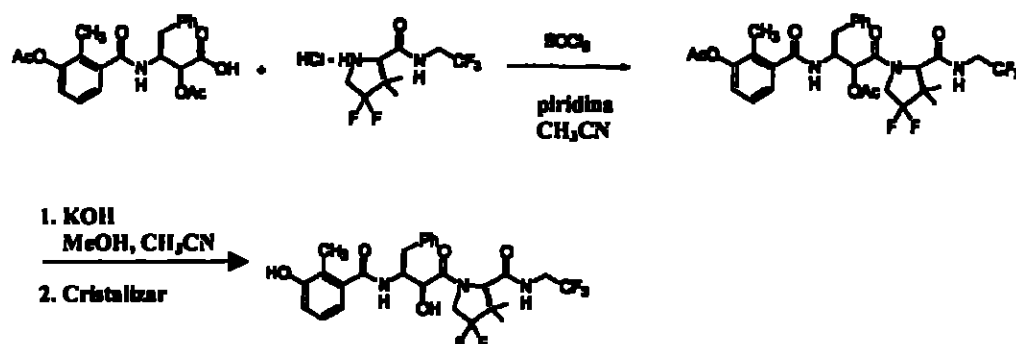
acuoso al 20% (1,0 L) y se separaron las capas resultantes. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 500 mL), y luego con NaCl acuoso saturado (300 mL). La fracción orgánica resultante se concentró hasta un peso de 900 g usando a

5 evaporador rotatorio. Una solución de HCl 3 N /acetato de etilo (500 mL) se añadió al concentrado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 mL), y luego se secó en un horno a vacío a 55°C para dar 98,0 g (93,9%) de hidrocloreto de la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido

10 blanco: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (br s, 2H), 9,50 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,17-4,33 (m, 2H), 3,88 - 4,02 (m, 3H), 1,23 (app d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 0,97 (app d, $J = 2,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6, 127,9 (dd, $J_{\text{CF}} = 250,2, 257,2$ Hz), 125,6 (q, $J_{\text{CF}} = 279,0$ Hz), 64,8, 48,2 (t, $J_{\text{CF}} = 33,4$ Hz), 45,7 (t $J_{\text{CF}} = 21,2$ Hz), 18,2 (d, $J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz), 17,2 (app dd, $J_{\text{CF}} = 2,3, 5,8$ Hz); MS (CI) m/z 261,1015 (261,1026 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_5$, $\text{M} - \text{HCl} + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OCIF}_5$: C, 36,44; H, 4,76; N, 9,44; Cl, 11,95; F, 32,02; encontrado: C, 36,45; H, 4,86; N, 9,43; Cl, 12,06; F, 32,15.

Ejemplo 16: Preparación de 4,4-difluoro-1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida.

20



Se añadió piridina (149 S, 1,89 mol) a una solución de ácido (2S,3S)-2-acetoxy-3-[(3-acetoxy-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (193 g, 468 mmol) y acetonitrilo (1,6

25 L) a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió luego a 10°C . Se añadió durante 15 minutos una solución de SOCl_2 (62,3 g, 523 mmol) y acetonitrilo (50 mL)., y luego se discontinuó el enfriamiento. 15 minutos más tarde, se añadió SOCl_2 adicional (0,80 g,

6,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 minutos, la mezcla se enfrió a 10°C. Se añadió en porciones durante 15 minutos hidrocloreto de la (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico; procedente de la Síntesis 3 (139 g, 468 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió a 10°C. Luego se añadió durante 10 minutos a 5°C una solución de KOH (85% por análisis; 186 g, 2,82 mol) y metanol (1,1 L), seguido por la adición de K₂CO₃ (51,8 g, 375 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró hasta un peso de 1,5 kg usando a evaporador rotatorio. La mezcla resultante se repartió entre HCl 0,5 N (1,6 L) y acetato de etilo (1,4 L), y se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (1,4 L), HCl 0,5 N (1,6 L), y luego H₂O (1,4 L). La fracción orgánica se concentró hasta un sólido húmedo usando un evaporador rotatorio, y luego se secó adicionalmente en un horno a vacío a 50°C durante 24 horas. El sólido resultante se disolvió en etanol absoluto (800 mL), y luego se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió de nuevo en etanol (600 mL), y luego se concentró en un evaporador rotatorio, y luego se secó en un horno a vacío a 50°C durante 24 horas. El sólido se disolvió en etanol y luego se añadió lentamente HCl 0,11 N (620 mL). Se añadió lentamente H₂O (950 mL) y la suspensión de cristales resultante se agitó durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol/H₂O (1:3, 200 mL), y se secó en un horno a vacío a 55°C para dar 259 g (96,9%) del compuesto del epígrafe en forma de sólido: La ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) mostró una mezcla ~20:1 de rotámeros. Resonancia de rotámeros principales δ 9,34 (s, 1H), 8,66 (app t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 6,96 (app t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,26-4,54 (m, 5H), 3,81-4,07 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 2,71 (app dd, J = 10,5, 13,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H) [resonancias características de rotámeros secundarios δ 8,62 (s, J = 6,5 Hz), 5,35 (d, J = 7,6 Hz), 1,86 (s)]; la ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) mostró una mezcla de rotámeros ~20:1, Resonancia de rotámeros principales δ 171,5, 169,6, 168,6, 155,7, 139,6, 139,4, 129,8, 128,2, 127,9 (dd, J_{CF} = 251,7, 253,5 Hz), 126,2, 126,0, 125,0 (q, J_{CF} = 279,2 Hz), 121,8, 117,9, 115,6, 73,2, 68,3, 53,0, 51,4 (t, J_{CF} = 32,6 Hz), 43,8 (t, J_{CF} = 20,8 Hz), 34,5, 22,4 (d, J_{CF} = 4,1 Hz), 16,9 (d, J_{CF} = 7,3 Hz), 12,5 [resonancias características de rotámeros secundarios δ 171,7, 139,1, 129,5, 68,7, 47,0 (t), 16,5 (d)]; MS (CI) m/z 572,2189 (527,2184 calculado para C₂₇H₃₁N₃O₅F₈, M + H⁺); análisis elemental calculado para C₂₇H₃₀N₃O₅F₈: C, 56,74; H, 5,29; N, 7,35; F, 16,62; encontrado: C, 56,50; H, 5,50; N, 7,15; F, 16,36.

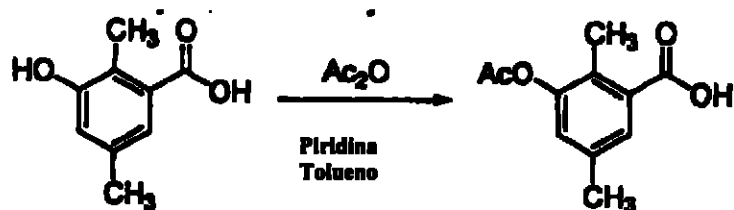
Ejemplo 17: Preparación de una dispersión secada por pulverización de 4,4-difluoro-1-
-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi}-3,3-dimetil-N-(
2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida.

- 5 Una dispersión sólida amorfa que contenía 90% en peso de 4,4-difluoro-1-
-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi}-3,3-dimetil-N-(
2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida y 10 % en peso de HPMCAS-M (AQUOT-MG, ven-
dido por Shin Etsu), se preparó como sigue. Primeramente, se formó una solución de
pulverización que contenía 39,0 g de 4,4-difluoro-1-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-
10 metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi}-3,3-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida, 4,34
g de HPMCAS-M, y 390 g de metanol, como sigue. El HPMAS-M se añadió a metanol
en un recipiente y se agitó. A continuación se añadió directamente a esta mezcla 4,4-
difluoro-1-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-fenilbutanoi}-3,3-
dimetil-N-(2,2, 2-trifluoroetil)-L-prolinamida, y la mezcla se agitó durante un total de 2
15 horas. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se habían añadi-
do y disuelto todos los ingredientes.

- La solución se añadió a un depósito y se presurizó usando nitrógeno comprimi-
do para pasar la solución a través de un filtro en línea (tamaño de malla 140 µm) y
luego a un atomizador con vórtice de presión (boquilla de presión Sclick nº 1) situado
20 en una cámara de secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 14. La
solución de pulverización se presurizó a una presión manométrica de aproximadamen-
te 5,27 kg/cm², y un caudal de aproximadamente 10 g/minuto. El gas de secado (nitró-
geno) entraba en la cámara de secado por pulverización a un caudal de aproximada-
mente 400 g/minutos y una temperatura de entrada de aproximadamente 125°C. El
25 disolvente evaporado y el gas seco salían del secador por pulverización a una tempe-
ratura de 60°C. La dispersión de sólido amorfo resultante se recogió en un ciclón.

- La dispersión de sólido amorfo formada usando el método anterior se secó pos-
teriormente usando un secador de bandejas por convección marca Gruenberg de un
solo paso que funcionó a 40°C/15% de HR durante 6 horas. Después del secado, la
30 dispersión se equilibró luego con aire ambiente y humedad (20°C/50% de HR) durante
2 horas.

Ejemplo 18: Preparación de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico.



Piridina (34,0 mL, 419 mmol) y anhídrido acético (150 mL, 1,59 mol) se añadieron secuencialmente a una suspensión de ácido 3-hidroxi-2,5-dimetil-benzoico (211 g, 1,27 mol) en tolueno (1,05 L). La mezcla se calentó a 50°C bajo argón durante 6 horas. Se discontinuó el calentamiento y, mientras la mezcla estaba todavía caliente, se añadió n-heptano (2,10 L). La mezcla se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, usando n-heptano para lavado y el sólido se secó en un horno a vacío a 50°C para dar 212 g (80,1%) de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico en forma de un sólido amarillo claro: p. f. = 153-154°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,5 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169,3, 168,8, 149,9, 136,3, 132,9, 128,4, 128,0, 126,3, 20,8, 20,5, 13,1; MS (CI) m/z 209,0822 (209,0814 calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$, $\text{M} + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 63,45; H, 5,81; encontrado: C, 63,54; H, 5,88.

Ejemplo 19: Preparación de éster 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenílico del ácido acético

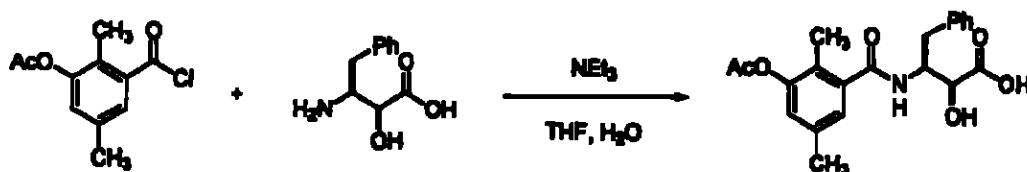


Se añadió SOCl_2 (80,0 mL, 1,09 mol) a una suspensión de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico (206 g, 990 mmol), DMF (4,0 mL), y CH_2Cl_2 (1,03 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió n-heptano (1,03 L), seguido por la adición lenta de NaHCO_3 acuoso saturado (2,06 L), y luego se separaron la capas. La fracción orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (100 L), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró con un evaporador rotatorio para dar 193 g (86,2%) de éster 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenílico del ácido acético en forma de un sólido amarillo claro: p. f. = 52-54°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (s,

1H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ 169,4, 167,7, 150,1, 137,3, 134,7, 132,0, 130,2, 129,1, 21,2, 21,1, 13,7; análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 58,29; H, 4,89; encontrado: C, 58,84; H, 4,89.

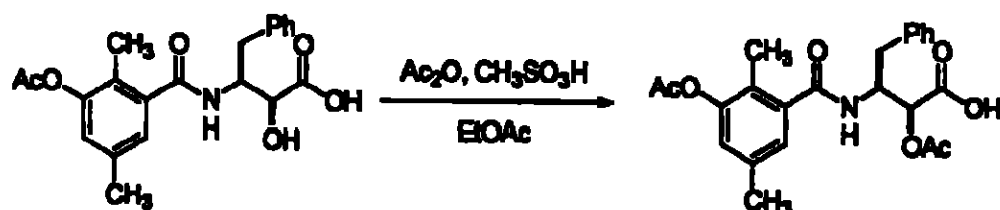
Ejemplo 20: Preparación de ácido (2S, 3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-2-

5 hidroxi-4-fenilbutírico



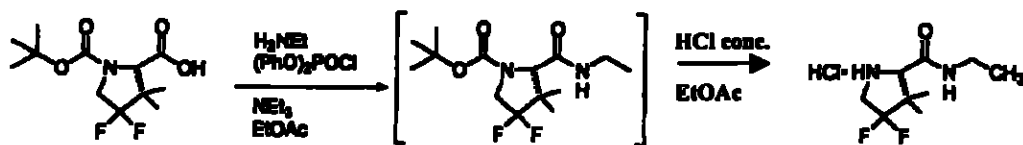
Se añadió NEt_3 (265 mL, 1,88 mol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (175 g, 896 mmol), tetrahidrofurano (875 mL), y H_2O (875 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C . Se añadió lentamente una solución de éster 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenílico del ácido acético (193 g, 854 mmol) y tetrahidrofurano (430 mL). Una hora más tarde, se añadió H_2O (225 mL), seguido por la adición lenta de HCl 3 N (390 mL). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche. El sólido se filtró, usando H_2O (430 mL) durante el lavado. Después de secar en un horno a vacío a 50°C , se obtuvieron 301 g (91,5%) de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco que estaba contaminado con ~ 8 % en moles de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: p. f. = $220\text{--}224^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,65 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,91 (app dd, $J = 3,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,74 (app dd, $J = 11,1, 14,1$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) [resonancias características de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: δ 3,09 (q, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (t, $J = 7,3$ Hz)]; ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174,4, 169,2, 168,2, 149,4, 139,4, 135,9, 129,5, 128,3, 126,3, 125,6, 124,7, 123,5, 73,2, 53,5, 35,4, 20,8, 20,6, 12,2 [resonancias características de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: δ 45,9, 8,8]; MS (CI) m/z 386,1600 (386,1604 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6$, $\text{M} + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6\cdot 0,08 \text{ Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 65,08; H, 6,17; N, 3,82; encontrado: C, 64,88; H, 6,10; N, 3,68.

Ejemplo 21: Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenilbutírico



Se añadió secuencialmente ácido metanosulfónico (16,5 mL, 253 mmol) y anhídrido acético (91,0 mL, 960 mmol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2,5-dimetil-benzoylamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (296 g, 768 mmol) en acetato de etilo (3,00 L) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas, y la solución resultante se enfrió luego a temperatura ambiente. La solución se lavó secuencialmente con H₂O (2,0 L), NaCl acuoso semi-saturado (2,0 L), y luego con NaCl acuoso saturado (1,0 L). La fracción orgánica resultante se concentró a aproximadamente la mitad del volumen por destilación a una atmósfera. El calentamiento se discontinuó y la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente para dar una suspensión. Se añadió n-heptano (3,0 L) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, usando acetato de etilo/n-heptano 1:2 (1,5 L) durante el lavado. Después de secar en un horno a vacío a 50°C, se obtuvieron 316 g (96,3%) de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoylamino)-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco: p. f. = 185-186°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 110,3, 169,7, 169,2, 168,5, 149,4, 139,1, 138,5, 136,1, 129,4, 128,5, 126,6, 125,4, 124,7, 123,8, 73,9, 51,1, 35,2, 20,9, 20,8, 20,6, 12,1; MS (CI) m/z 428,1713 (428,1709 calculado para C₂₃H₂₅NO₇, M + H⁺); análisis elemental calculado para C₂₃H₂₅NO₇: C, 64,63; H, 5,90; N, 3,28; encontrado: C, 64,79; H, 5,96; N, 3,15.

Ejemplo 22: Preparación de hidrocloreto de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico;



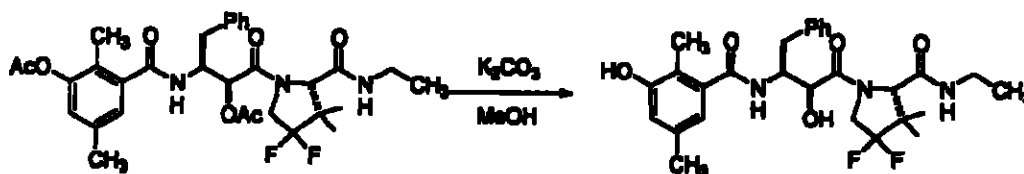
- Se añadió fosfato de clorodifenilo (38,4 mL, 185 mmol) a una solución de éster 1-terc-butilico de ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (48,8 g, 175 mmol) en acetato de etilo (490 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota NEt_3 (51,0 mL, 367 mmol). El enfriamiento se discontinuó y la suspensión resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0°C, y se añadió lentamente H_2NEt (96,0 mL de una solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 192 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 20% (490 mL) y luego se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (490 mL), y luego se separaron las capas. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 mL), se secaron sobre MgSO_4 , y luego se concentraron a un volumen de ~ 500 mL usando un evaporador rotatorio. Se añadió HCl concentrado (61,0 mL, 734 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se secó azeotrópicamente con acetato de etilo (3 x 250 mL) por destilación a una atmósfera. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, y luego se filtró, usando acetato de etilo (100 mL) durante el lavado. Después de secar bajo vacío a temperatura ambiente, se obtuvieron 37,4 g (88,2%) de hidrocloreto de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco: p. f. = 238-239°C (con descomposición); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,3 (br s, 2H), 8,70 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,71-3,80 (m, 2H), 3,08-3,34 (m, 2H), 1,21 (app d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (app d, $J = 2,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 163,8, 128,1 (dd, $J_{\text{CF}} = 248,6, 255,5$ Hz), 64,8, 48,1 (t, $J_{\text{CF}} = 33,7$ Hz), 45,5 (t, $J_{\text{CF}} = 20,8$ Hz), 34,3, 18,3 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 17,4 (app dd, $J_{\text{CF}} = 2,1, 5,4$ Hz), 14,8; MS (CI) m/z 207,1317 (207,1309 calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_2$, $\text{M} - \text{HCl} + \text{H}^+$); análisis elemental calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$: C, 44,54; H, 7,06; N, 11,54; F, 15,86; encontrado: C, 44,40; H, 7,06; N, 11,65; F, 15,61.
- Ejemplo 23:** Preparación de éster 3-((1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-3-((2S)-2-etilcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propilcarbamoyl)-2,5-dimetil-fenílico del ácido acético.



Se añadió gota a gota SOCl_2 (1,90 mL, 25,8 mmol) a una solución de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (10,0 g, 23,5 mmol), piridina (7,60 ml, 93,9 mmol), y CH_3CN (90,0 mL). La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió a 0°C . Se añadió en una porción hidrocloreuro de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (5,71 g, 23,5 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadió NaHCO_3 (110 mL) acuoso saturado y metil-t-butil-éter (110 mL), y se separaron las capas resultantes. La fracción orgánica resultante se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 20% (90 mL), NaHCO_3 (70 mL) acuoso saturado, y NaCl acuoso saturado (70 mL). Se añadió carbón activo (14 g) a la fracción orgánica resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró sobre Celite, usando metil-t-butil-éter durante el lavado. El filtrado se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a un volumen de ~ 90 mL usando un evaporador rotatorio. Esta solución de éster 3-((1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-3-((2S)-2-etilcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propilcarbamoyl-2,5-dimetil-fenílico del ácido acético bruto se llevó directamente a la etapa siguiente. Los datos analíticos se obtuvieron concentrando una muestra de esta solución: p. f. = $88-93^\circ\text{C}$; la ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~10:1. Resonancias de los rotámeros principales: δ 8,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18-7,42 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,41-4,66 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 3,03-3,26 (m, 2H), 2,95 (app dd, $J = 2,4, 13,8$ Hz, 1H), 2,78 (app dd, $J = 11,7, 13,8$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,22 (brs, 3H), 1,07 (br s, 3H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) [resonancias características de los rotámeros secundarios: δ 7,76-7,87 (m), 6,72 (s), 5,46 (d, $J = 3,7$ Hz), 2,07 (s), 1,79 (s)]; la ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~ 10:1. Resonancia de rotámeros principales: δ 170,5, 169,2, 169,0, 166,8, 166,7, 149,4, 139,1, 138,8, 136,1, 129,7, 128,3, 127,8 (dd, $J_{\text{CF}} = 251,2, 254,9$ Hz), 126,5, 125,7, 124,7, 123,9, 73,3, 68,2, 51,4, 43,9 (t, $J_{\text{CF}} = 20,5$ Hz), 33,8, 33,4, 22,0 (d, $J_{\text{CF}} = 6,0$ Hz), 20,8, 20,5, 17,6 (d, $J_{\text{CF}} = 7,0$ Hz), 15,0, 12,2 [resonancias características de rotámeros secundarios: δ 169,5, 168,9, 167,0, 149,5, 138,7, 129,3, 128,5, 125,4,

124,8, 124,2, 34,1, 21,2, 14,7]; MS (CI) m/z 616,2859 (616,2834 calculado para $C_{32}H_{40}N_3O_7F_2$, $M + H^+$); análisis elemental calculado para $C_{32}H_{39}F_2N_3O_7$: C, 62,43; H, 6,38; N, 6,83; F, 6,17; encontrado: C, 62,08; H, 6,68; N, 6,53; F, 5,85.

Ejemplo 24: Preparación de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida.



Se añadió metanol (30,0 mL) y K_2CO_3 (7,16 g, 51,7 mmol) a la solución en metil-*t*-butil-éter de éster 3-[(1*S*,2*S*)-2-acetoxi-1-bencil-3-[(2*S*)-2-etilcarbamoyl]-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoyl]-2,5-dimetil-fenílico de ácido acético (procedente de lo anterior) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la solución resultante amarilla se diluyó con acetato de etilo (140 mL), HCl 1 N (50 mL), y HCl 0,5 N (140 mL), y luego se separaron las capas. La fracción orgánica resultante se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (90 mL), HCl 0,5 N (70 mL), H_2O (140 mL), y NaCl acuoso saturado (70 mL). Las fracciones orgánicas se concentraron luego hasta un volumen de ~100 mL por destilación a una atmósfera, y la solución resultante se enfrió luego a temperatura ambiente. Se añadió lentamente diisopropil-éter (190 mL), y la suspensión cristalina resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, usando diisopropil-éter (50 mL) durante el lavado. Después de secar bajo vacío, se obtuvieron 9,88 g (79,1%) de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-3,3-dimetil-L-prolinamida en forma de un sólido blanco: p. f. = 208-214°C; ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) mostró una mezcla de rotámeros ~ 9:1. Resonancia de rotámeros principales: δ 9,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15-7,39 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,95-4,50 (m, 5H), 3,02-3,22 (m, 2H), 2,89 (app dd, J = 2,0, 13,5 Hz, 1H), 2,72 (app dd, J = 10,4, 13,4 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H) [resonancias características de rotámeros secundarios: δ 6,15 (d, J = 8,7 Hz), 7,85 (t, J = 5,7 Hz), 6,34 (s), 5,31 (d, J = 7,6 Hz), 4,73 (s), 1,81 (s); la ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) mostró una mezcla de rotámeros ~9:1. Resonancia de rotámeros principales: δ 171,0, 169,6, 167,2, 155,5, 139,7, 139,1, 135,1, 129,8, 128,2, 128,1 (dd, J_{CF} =

- 251,4, 254,0 Hz), 128,2, 118,7, 118,8, 116,2, 72,8, 68,5, 53,1, 51,5 (t, $J_{CF} = 32,0$ Hz), 43,7 (t, $J_{CF} = 20,5$ Hz), 34,2, 33,8, 22,5 (d, $J_{CF} = 4,7$ Hz), 20,9, 17,4 (d, $J_{CF} = 7,3$ Hz), 15,1, 12,2 [resonancias características de rotámeros secundarios: δ 171,8, 169,7, 168,0, 138,8, 129,5, 23,1, 14,9; MS (CI) m/z 532,2614 (532,2623 calculado para $C_{28}H_{36}N_3O_5F_2$, $M + H^+$); análisis elemental calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_3O_5$: C, 63,26; H, 6,64; N, 7,90; F, 7,15; encontrado: C, 63,20; H, 6,67; N, 7,87; F, 7,07.

Ejemplo 25: Preparación de una dispersión secada por pulverización de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanol]-3,3-dimetil-L-prolinamida

- 10 Una dispersión sólida amorfa que contenía 90% en peso de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanol]-3,3-dimetil-L-prolinamida y 10% en peso de HPMCAS-M (AQOAT-MG adquirida a Shin Etsu), se preparó como sigue. Primeramente se formó una solución de pulverización que contenía 9,0% en peso de *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-
- 15 dimetilbenzoi)amino]-4-fenilbutanol]-3,3-dimetil-L-prolinamida, 1,0% en peso de HPMCAS-M, y 90,0% en peso de metanol como sigue. El HPMCAS-M se añadió a metanol en un recipiente y se agitó. A continuación, se añadió directamente a esta mezcla la *N*-etil-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)-amino]-4-fenilbutanol]-3,3-dimetil-L-prolinamida, y la mezcla se agitó durante un total
- 20 de 2 horas. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se habían añadido y disuelto todos los ingredientes.

- La solución se añadió a un depósito y se presurizó usando nitrógeno comprimido para pasar la solución a través de un filtro en línea (tamaño de malla 140 μm) y luego a un atomizador con presión-vórtice (boquilla de presión Sclick n° 1) situado en
- 25 una cámara de secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 14. La solución de pulverización se presurizó a una presión manométrica de aproximadamente 5,27 kg/cm^2 , y un caudal de aproximadamente 10 g/minuto. El gas de secado (nitrógeno) entraba en la cámara de secado por pulverización a un caudal de aproximadamente 400 g/minutos y una temperatura de entrada de aproximadamente 125°C. El
- 30 disolvente evaporado y el gas seco salían del secador por pulverización a una temperatura de 80°C. La dispersión de sólido amorfo resultante se recogió en un ciclón. La dispersión de sólido amorfo formada usando el método anterior se secó posteriormente empleando 40°C/5% de HR durante un mínimo de 10 horas.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para mejorar la farmacocinética de (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición
- 5 (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.
- 2.- Un método para mejorar la farmacocinética de (4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-
- 10 trifluoroetil)-*L*-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-*L*-prolinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.
- 15 3.- Un método para mejorar la farmacocinética de *N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende (*N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-
- 20 dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.
- 4.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo
- 25 P450 es ritonavir y delavirdina.
- 5.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es ritonavir.
- 6.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
- 30 en donde dicho al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 es delavirdina.
- 7.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha administración es secuencial.
- 8.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- 35 en donde dicha administración es simultánea.

9.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha administración se realiza una vez al día.

10.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha administración se realiza dos veces al día.

5 11.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha administración se realiza tres veces al día.

12.- Una composición que comprende (4*R*)-*N*-alil-3-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoi)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la
10 actividad enzimática del citocromo P450.

13.- Una composición que comprende 4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoi)-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-*L*-prolinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

15 14.- Una composición que comprende (*N*-etil-4,4-difluoro-1-((2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-((3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoi)amino)-4-fenilbutanoi)-3,3-dimetil-*L*-prolinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos para mejorar la farmacocinética de ciertos compuestos útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH inhibiendo la actividad enzimática del citocromo P450. La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden ciertos compuestos que son útiles como inhibidores de la enzima proteasa del VIH y al menos un compuesto que inhibe la actividad enzimática del citocromo P450.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER, Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 5 de junio de 2006, MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 30.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32117A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000110
Fecha de presentación internacional: 17.01.2005
Fecha de prioridad: 30.01.2004
Solicitante: PFIZER INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ladurner, Y
Tel: + 49 89 2399-7913

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32117A
 Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000110
 Fecha de presentación internacional: 17.01.2005
 Fecha de prioridad: 30.01.2004
 Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. A61K 31/426, A61K 31/496, A61K 31/00, A61K 31/40, A61P 31/18.
 Solicitante: PFIZER INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 17.02.2005
 Fecha de elaboración de este reporte: 30.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
 D-80298 – Munich
 Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Blott, C
 Tel: + 49 89 2399-7538

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 1-11

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1-11 (con respecto a la aplicación industrial) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- La lista en papel
- ☐ no se presentó
 - ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-14
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 12-14
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Punto III

Ninguna formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 1 -11 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Punto V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

2. **Referencias:**

D1: WO 02/100845 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 19 de Diciembre de 2002 (2002-12-19)

D2: WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 19 de Diciembre de 2002 (2002-12-19)

D3: ZELDIN ROBERT K ET AL: "Propiedades terapéuticas y farmacológicas de ritonavir-boosted inhibidor proteasa en terapia de pacientes infectados con VIH". JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, vol. 53, No. 1, Enero 2004 (2004-01), páginas 4-9, XP002332411 ISSN: 0305-7453.

D4: TRAN J Q ET AL: "Delavirdine: clinical pharmacokinetics and drug interactions." CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2001, vol. 40, No. 3, 2001, páginas 207-226, XP009049301 ISSN: 0312-5963

D5: "Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors emerging as an attractive alternative to protease inhibitors in HIVcombination therapy regimens" DRUGS AND THEPARY PERSPECTIVES 24 de Septiembre de 2001 Nueva Zelanda, vol. 17, No. 19, 24 de Septiembre de 2001 (2001-09-24), páginas 4-7, XP009048940 ISSN: 1172-0360.

D6: GRODESKY M ET AL: "Combination therapy with indinavir, ritonavir and delavirdine and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HIV/AIDS who have failed multiple and antiretroviral combinations." HIV CLINICAL TRIALS. 2001 MAY-JUN, vol. 2, No. 3, Mayo de 2001 (2001-05), páginas 193-199, XP009028428 ISSN: 1528-4336

D7: BARRY M ET AL: "Pharmacokinetics and potencial interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection." CLINICAL PHARMACOKINETICS. ABRIL 1999, vol. 36, No. 4, Abril de 1999 (1999-04), páginas 289-304, XP000872183 ISSN: 0312-5963

a) D1 se refiere a derivados de amida que son inhibidores de proteasa VIH y su uso para tratar, e. g. la infección de VIH. D1 describe un método de preparación de ácido alilamida

(S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidróxi-3-(3-hidróxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, i.e. compuesto A de la presente solicitud (cf. ex. A14 en p. 56). Los compuestos inhibidores de proteasa VIH de D1 pueden ser combinados con uno o más agentes para el tratamiento de infección de VIH/SIDA, seleccionado de un agente antiviral VIH/SIDA, un agente anti-infectivo, y un inmunomodulador por la fabricación de un medicamento para (a) inhibidor proteasa de VIH, (b) prevención o tratamiento de una infección por VIH, o (c) tratamiento del SIDA o ARC (cf. p. 35, l. 21-30)

b) D2 se refiere a derivados de amida los cuales son inhibidores de proteasa de VIH, y su uso para el tratamiento, e.g. infección de VIH. D2 describe un método para la preparación de (S)-4,4-difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidróxi-3-(3-hidróxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril]-3,3-dimetil-pirrolidin -2 ácido carboxílico (2, 2, 2 trifluoro-etil) amida, i.e. compuesto B de la presente solicitud (cf. ex. C23 en p. 185). Los compuestos inhibidores de proteasa VIH de D2 pueden ser combinados con uno ó más agentes para el tratamiento de infecciones VIH/SIDA seleccionados de un agente antiviral de VIH/SIDA, un agente anti-infectivo, y un inmunomodulador para la fabricación de un medicamento para (a) inhibidor proteasa de VIH, (b) prevención o tratamiento de una infección por VIH, o (c) tratamiento del SIDA o ARC (cf. p. 64, l. 18-25).

c) D3-7 divulga que ritonavir y delavirdina son inhibidores de citocromo P450 (CYP) 3A4 y describe su uso como potenciadores en combinaciones con los inhibidores proteasa de VIH.

3. La presente solicitud se refiere a las combinaciones de un inhibidor proteasa de VIH seleccionado de:

ácido alilamida (S)-4,4-difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidróxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico (compuesto A),

(S)-4,4-difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidróxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril] -3,3-dimetil -pirrolidin-2 ácido carboxílico (2, 2, 2 trifluoro-etil)-amida (compuesto B) y

ácido alilamida (S)-4,4-difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico (compuesto C) con un citocromo P450 inhibidor de la actividad de encima tales como ritonavir o delavirdina.

4. Ninguno de los documentos citados divulga combinaciones de los compuestos A, B o C con un inhibidor citocromo P450 tal como ritonavir o delavirdina.

La materia de las reivindicaciones 1-14 no puede ser considerada dentro del nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

5. La presente solicitud no reconoce el criterio del Art. 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1-14 no están involucradas en el nivel inventivo en esencia del Artículo 33(3) del PCT.

a) D1 se refiere a derivados de amida los cuales son inhibidores proteasa del VIH y su uso para tratamiento, e.g. infección de VIH. D1 describe un método para la preparación ácido alilamida (S)-4,4-difluoro-1-1(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidróxi-2-metilbenzoilamino)-4-fenilbutiril]-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico, i.e. (compuesto A) de la presente solicitud (cf. ex. A14 en p. 56). El inhibidor proteasa VIH del compuesto de D1 puede estar combinado con uno o más agentes de tratamiento de la infección de VIH/SIDA seleccionado un agente antiviral de VIH/SIDA, un agente anti-infectivo y un

inmunomodulador para la fabricación de un medicamento para (a) inhibidor proteasa de VIH, (b) prevención o tratamiento de una infección por VIH, o (c) tratamiento del SIDA o ARC (cf. p. 35, I 21-30).

La materia de reivindicaciones 1 difiere de D1 en que el compuesto es combinado con un citocromo P450 actividad inhibidor de la encima tales como ritonavir o delavirdina. Los farmacocinéticos del inhibidor de proteasa de VIH es mejorado por la combinación con el inhibidor CYP450 (cf. p. 1, 6-10 y Tablas I y II).

El problema a ser resuelto así es la provisión de una terapia mejorada para el tratamiento del VIH.

La solución propuesta en la Reivindicación 1 de la presente solicitud no se puede considerada como envuelta dentro del nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones:

Los inhibidores CYP450 3A4 tales como ritonavir y delavirdina ya han sido descritos en muchos documentos (cf. D3-7). Ellos son conocidos por incrementar la concentración de plasma de inhibidores proteasa co-administrados por inhibir la droga de la encima de metabolización. Como resultado, la cantidad de inhibidores proteasa de VIH esta realizado y la administración del inhibidor proteasa puede ser reducida. Tales combinaciones están, por lo tanto, fuertemente recomendadas es las practicas clínicas.

Un versado en el arte apunta para encontrar una terapia mejorada para el tratamiento del VIH por lo tanto, debería, sentirse motivado a combinar los inhibidores proteasa de D1 con un inhibidor CYP450 3A4 como lo es ritonavir y delavirdina, esperando los mismos efectos ventajosos como se describe en D3-7.

Esas combinaciones no hacen que involucre un merito inventivo.

En este contexto, se apunta a que el uso de la presente solicitud no traiga ningunos resultados o pruebas que se lleven a cabo con un compuesto C ni con delavirdina.

b) Punto a) aplica lo que debe ser cambiado para las reivindicaciones 2-14.

6. Aplicación Industrial (Art. 33(4) PCT)

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-11 sobre la pregunta si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero puede permitir, no obstante, las reivindicaciones de primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

129
RECEIVED
JUN 05 2006
MOPS IP GLBL SRVS
PCT

To:

FULLER, GROVER, F., Jr.
Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

30.05.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32117A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/000110

International filing date (day/month/year)
17.01.2005

Priority date (day/month/year)
30.01.2004

Applicant
PFIZER INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4486

Authorized Officer

Ladumer, Y

Tel. +49 89 2369-7913



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32117A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/AB2005/000110	International filing date (day/month/year) 17.01.2005	Priority date (day/month/year) 30.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/428 A61K31/496 A61K31/00 A61K31/40 A61P31/18		
Applicant PFIZER INC. et al.		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 17.02.2005	Date of completion of this report 30.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Blott, C Telephone No. +49 89 2399-7536 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000110

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed.

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000110

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-11 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/000110

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	12-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000110

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 1-11 relate to a subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. References:

- D1: WO 02/100845 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19)
- D2: WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19)
- D3: ZELDIN ROBERT K ET AL: "Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients." JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, vol. 53, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 4-9, XP002332411 ISSN: 0305-7453
- D4: TRAN J Q ET AL: "Delavirdine: clinical pharmacokinetics and drug interactions." CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2001, vol. 40, no. 3, 2001, pages 207-226, XP009049301 ISSN: 0312-5963
- D5: "Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors emerging as an attractive alternative to protease inhibitors in HIV combination therapy regimens" DRUGS AND THERAPY PERSPECTIVES 24 SEP 2001 NEW ZEALAND, vol. 17, no. 19, 24 September 2001 (2001-09-24), pages 4-7, XP009048940 ISSN: 1172-0360
- D6: GRODESKY M ET AL: "Combination therapy with indinavir, ritonavir, and delavirdine and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HIV/AIDS who have failed multiple antiretroviral combinations." HIV CLINICAL TRIALS. 2001 MAY-JUN, vol. 2, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 193-199, XP009028428 ISSN: 1528-4336
- D7: BARRY M ET AL: "Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection." CLINICAL PHARMACOKINETICS. APR 1999, vol. 36, no. 4, April 1999 (1999-04), pages

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000110

289-304, XP000872183 ISSN: 0312-5963

a) D1 refers to amide derivatives which are HIV protease inhibitors and their use for treating e.g. HIV infection. D1 describes a method for the preparation of (S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid allylamide, i.e. compound A of the present application (cf. ex. A14 on p. 56). The HIV protease inhibiting compounds of D1 may be combined with one or more HIV infection/AIDS treatment agents selected from an HIV/AIDS antiviral agent, an antiinfective agent, and an immunomodulator for the manufacture of a medicament for (a) inhibiting HIV protease, (b) preventing or treating infection by HIV, or (c) treating AIDS or ARC (cf. p. 35, l. 21-30).

b) D2 refers to amide derivatives which are HIV protease inhibitors and their use for treating e.g. HIV infection. D2 describes a method for the preparation of (S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2, 2, 2 trifluoro-ethyl)-amide, i.e. compound B of the present application (cf. ex. C23 on p. 185). The HIV protease inhibiting compounds of D2 may be combined with one or more HIV infection/AIDS treatment agents selected from an HIV/AIDS antiviral agent, an antiinfective agent, and an immunomodulator for the manufacture of a medicament for (a) inhibiting HIV protease, (b) preventing or treating infection by HIV, or (c) treating AIDS or ARC (cf. p. 64, l. 18-25).

c) D3-7 disclose that ritonavir and delavirdine are inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and describe their use as boosters in combinations with HIV protease inhibitors..

3. The present application refers to combinations of an HIV protease inhibitor selected from
(S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid allylamide (compound A),
(S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2, 2, 2trifluoro-ethyl)-amide (compound B) and
(S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenyl-

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000110

butyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid allylamide (compound C) with a cytochrom P450 enzyme activity inhibitor such as ritonavir or delavirdine.

4. None of the cited documents discloses combinations of compound A, B or C with a cytochrome P450 inhibitor such as ritonavir or delavirdine.
The subject-matter of claims 1-14 therefore may be considered new in the sense of Article 33(2) PCT.

5. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-14 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

a) D1 refers to amide derivatives which are HIV protease inhibitors and their use for treating e.g. HIV infection. D1 describes a method for the preparation of (S)-4,4-Difluoro-1-1(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenylbutyryl]-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid allylamide, i.e. compound A of the present application (cf. ex. A14 on p. 56). The HIV protease inhibiting compounds of D1 may be combined with one or more HIV infection/AIDS treatment agents selected from an HIV/AIDS antiviral agent, an antiinfective agent, and an immunomodulator for the manufacture of a medicament for (a) inhibiting HIV protease, (b) preventing or treating infection by HIV, or (c) treating AIDS or ARC (cf. p. 35, l. 21-30).

The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that the compound is combined with a cytochrome P450 enzyme activity inhibitor such as ritonavir or delavirdine.

The pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor is improved by combination with the CYP450 inhibitor (cf. p. 1, l. 6-10 and Tables I and II).

The problem to be solved thus is the provision of an improved therapy for the treatment of HIV.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons.

CYP450 3A4 inhibitors such as ritonavir and delavirdine have already been described

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/000110

In several documents (cf. D3-7). They are known to increase plasma concentration of co-administered protease inhibitors by inhibiting the drug metabolising enzyme. As a result, the amount of HIV protease inhibitor is enhanced and protease inhibitor administration can be reduced. Such combinations are therefore strongly recommended in clinical practice.

The man skilled in the art aiming to find an improved therapy for the treatment of HIV would therefore feel motivated to combine the protease inhibitors of D1 with a CYP450 3A4 inhibitor such as ritonavir and delavirdine, expecting the same advantageous effects as described in D3-7.

Such combinations do therefore not involve an inventive merit.

In this context, it is pointed out that the present application does not provide any results of tests carried out with compound C nor with delavirdine.

b) Item a) applies mutatis mutandis to claims 2-14.

6. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 1-11 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

120

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION
PCT**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073030-00000-0000
Fec: 2008-07-26 12:51:00 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYH
Eve: 370 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 137

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable



Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 139

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 73030
	Solicitud internacional	IB2005/000110
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1399
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

29 SET. 2006

ALIX CARMENZA OSSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado