Q.F.

Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-74304

TITULO: COMBINACIONES TERAPEUTICAS

SOLICITANTE: PFIZER INC.

CLASIFICACIÓN (IPC) A61K 31/40 // 31/41
A61P 31/18

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, julio 28 de 2006

P2006/000138

SS

OLARTERAISBECK

061136

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074304- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 17:13:24 Dep. 2020 NUEGREACION
Tra. 11 PATENTEIYII
Cla: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 116

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-08-06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] 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. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: JENNIFER LOU HAMMOND, AMY KAREN PATICK
Dirección: 10777 Science Center Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000101 Fecha Enero 17, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/082362 Fecha Septiembre 9, 2005

(6) **Título (54)** **COMBINACIONES TERAPÉUTICAS**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/40, 31/41, A61P 31/18.

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Enero 30, 2004	60/540.749
US	Octubre 1, 2004	60/615.000

(8) **Comprobante de pago No.** 06-56,520 **Fecha** Julio 25, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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.
- [x] 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
Rad: 06-074304- -00000-0000
Fec: 2006-07-26 17:13:24 Dep: 2020 NUECREACIONE
TRL: 11 PATENTEYS
Act: 379 FASEUACIONALII
Anl 411 DIFERENTACION
Folios: 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,520
FECHA : JULIO 25 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198869	25/07/2006	3,867,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
[redacted]0005-01-01	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._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

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 ejercía 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. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK
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

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

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

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

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

[redacted]

OLARTERAISBECK

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

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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
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 ENGALL 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 / a été signé par: K Greenwood

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

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

5. at London/à 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/sous No: G210434

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: R. Bawden

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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.

(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 2005/082362 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/40, 31/41, A61P 31/18

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000101

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/540,749	30 January 2004 (30.01.2004)	US
60/615,000	1 October 2004 (01.10.2004)	US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: HAMMOND, Jennifer, Lou [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). PATICK, Amy, Karen [US/US]; Agouron Pharmaceuticals Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F. 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (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*

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

WO 2005/082362 A1

(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to methods for treating an HIV infection a mammal by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a combination of compounds. The present invention also relates to compositions comprising certain compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme and at least one additional therapeutic agent.

THERAPEUTIC COMBINATIONS

This application claims priority from United States Provisional Application Nos. 60/540,749, filed January 30, 2004, and 60/615,000, filed October 1, 2004, both of which are hereby incorporated by reference.

Field of the Present Invention

The present invention relates to methods for treating an HIV infection in a mammal by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a combination of compounds. The present invention also relates to compositions comprising certain compounds useful as inhibitors of the HIV protease enzyme and at least one additional therapeutic agent.

Background

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 polyproteins. 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

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 compositions 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided compositions 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided compositions 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-

nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV protease inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV fusion inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from immune modulators.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from CCR5 antagonists.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapine, lamivudine, zidovudine, and tenofovir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from nelfinavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from ritonavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from lopinavir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from kaletra.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from efavirenz.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from nevirapine.

In one aspect of the present invention are provided as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from lamivudine.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from zidovudine.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from tenofovir.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said HIV reverse transcriptase inhibitors are chosen from abacavir, FTC, GS-840, lamivudine, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabine, didanosine, stavudine, zidovudine, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset, MIV-210, beta-L-Fd4C, alovudine, FLT, dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabine, and alovudine.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors are chosen from efavirenz, HBY-097, nevirapine, TMC-120 (dapivirine), TMC-125, etravirine, delavirdine, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirine, GW-678248, GW-695634, and calanolide.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said HIV protease inhibitors are chosen from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, kaletra, 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, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir calcium, 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-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, and GS-9005.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said HIV fusion inhibitors are chosen from enfuvirtide, T-1249, and AMD-3100.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said immune modulators are chosen from AD-439, AD-519, Alpha Interferon, AS-101, bropirimine, acemannan, CL246,738, EL10, FP-21399, gamma interferon, granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL-2, immune globulin intravenous, IMREG-1, IMREG-2, imuthiol 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 thymopentin, tumor necrosis factor (TNF), tucaresol, recombinant human interferon beta, and interferon alfa n-3.

In one aspect of the present invention are provided compositions as described above, wherein said CCR5 antagonists are chosen from TAK-779, SC-351125, SCH-D, UK-427857, PRO-140, and GW-873140.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided methods for inhibiting HIV replication in an HIV infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

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 additional therapeutic agent are administered sequentially.

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 additional therapeutic agent are administered simultaneously.

In a further aspect 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 additional therapeutic agent are administered as a single, combined formulation.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-

nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided methods for inhibiting HIV replication in an HIV infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

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 additional therapeutic agent are administered sequentially.

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 additional therapeutic agent are administered simultaneously.

In a further 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 additional therapeutic agent are administered as a single, combined formulation.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided methods for inhibiting HIV replication in an HIV infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically

acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

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 additional therapeutic agent are administered sequentially.

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 additional therapeutic agent are administered simultaneously.

In a further 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 additional therapeutic agent are administered as a single, combined formulation.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said administration to said mammal takes place once a day.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said administration to said mammal takes place twice a day.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said administration to said mammal takes place three times a day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2500 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2250 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 200 mg to about 2000 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2500 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2250 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 200 mg to about 2000 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2500 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2250 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 100 mg to about 2000 mg per day.

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, is administered to said mammal in an amount from about 200 mg to about 2000 mg per day.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV protease inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV integrase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV fusion inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from CCR5 antagonists.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV protease inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV integrase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV fusion inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from CCR5 antagonists.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV protease inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV integrase inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from HIV fusion inhibitors.

In one aspect of the present invention are provided methods as described above, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from CCR5 antagonists.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapine, lamivudine, zidovudine, and tenofovir.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapine, lamivudine, zidovudine, and tenofovir.

In one aspect of the present invention are provided methods for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapine, lamivudine, zidovudine, and tenofovir.

In one aspect of the present invention are provided patient packs comprising a composition, said 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives.

In one aspect of the present invention are provided patient packs comprising a composition, said 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives.

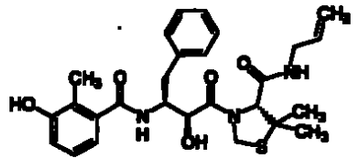
In one aspect of the present invention are provided patient packs comprising a composition, said composition comprising *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives.

In still another aspect of the present invention are provided the use 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

Further still are afforded herein the use 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

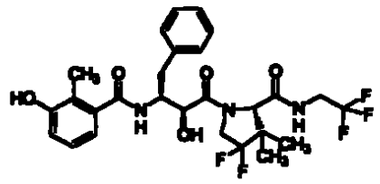
The present invention also affords the use of *N*-ethyl-4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2,5-dimethylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-L-prolinamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

The term "(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," as used herein, means a compound with the following structure,



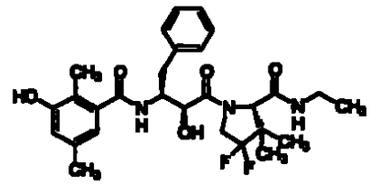
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The term "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," as used herein, means a compound with the following structure,



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The term "*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," as used herein, means a compound with the following structure,



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The term "nelfinavir," as used herein, means a compound also named [3*S*-[2(2*S**, 3*S**), 3-*alpha*,4a *beta*,8a *beta*]]-*N*-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-3-isoquinolinecarboxamide mono-methanesulfonate.

The term "lopinavir," as used herein, means a compound also named "[1S-[1R*,(R*), 3R*, 4R*]]-*N*-[4-[[(2,6-dimethyl-phenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]tetrahydro-alpha-(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide."

The term "ritonavir," as used herein also means a compound named "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, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]."

The term "kaletra," as used herein, means a combination of lopinavir and ritonavir, each of which is defined above.

The term "tenofovir," as used herein, means a compound also named "9-[(R)-2-[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy] methoxy] phosphinyl] methoxy] propyl] adenine fumarate (1:1)."

The term "3TC," as used herein, means a compound also named "lamivudine" and "(2R, cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1 ,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one."

The term "AZT," as used herein, also means a compound named "zidovudine" and "3'-azido-3'-deoxythymidine."

The term "nevirapine," as used herein, means a compound also named "11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-one."

The term "efavirenz," as used herein, means a compound also named "(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4- (trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one."

The term "PI," as used herein, refers to a class of compounds known to those of ordinary skill in the art as HIV protease inhibitors.

The terms "nnRTI" and "NNRTI," as used herein, refer to a class of compounds known to those of ordinary skill in the art as non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

The terms "nRTI" and "NRTI," as used herein, refer to a class of compounds known to those of skill in the art as nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

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, 1999. 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.

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., 1996. 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.

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.

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 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 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 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 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, camsylate, carbonate, chloride, caproate, caprylate, clavulanate, citrate, decanoate, dihydrochloride, dihydrogenphosphate, edetate, edisylate, estolate, esylate, ethylsuccinate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollate, glycollylarsanilate, heptanoate, hexyne-1,6-dioate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, γ-hydroxybutyrate, iodide, isobutyrate, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, metaphosphate, methane-sulfonate, methylsulfate, monohydrogenphosphate, mucate, napsylate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, nitrate, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phenylacetates, phenylbutyrate, phenylpropionate, phthalate, phospate/diphosphate, polygalacturonate, propanesulfonate, propionate, propiolate, pyrophosphate, pyrosulfate, salicylate, stearate, subacetate, suberate, succinate, sulfate, sulfonate, sulfite, tannate, tartrate, teoclate, 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, intraaural, 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, Easter, 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 tabletting 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 elixirs 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, Easter, Pa., 15th 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 W94 (amprenavir), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (Invirase), lopinavir, 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, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir calcium (Lexiva), benzenesulfonamide derivatives disclosed in WO 03053435, R-944, Ro-03-34649, VX-385, GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71262, LP-

130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005.

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, FTC, GS-840, lamivudine, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabine, didanosine, stavudine, zidovudine, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset (DPC-817), MIV-210 (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-126443), MIV-310 (alovudine, FLT), dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabine, alovudine, .

Compounds useful as non-nucleoside inhibitors of the HIV reverse transcriptase enzyme include, but are not limited to, efavirenz, HBY-097, nevirapine, TMC-120 (dapivirine), TMC-125, etravirine, delavirdine, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirine, GW-678248, GW-695634, calanolide, and tricyclic pyrimidinone derivatives as disclosed in WO 03062238.

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-602).

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, 1,5-naphthyridine-3-carboxamide derivatives disclosed in WO 03062204, compounds disclosed in WO 03047564, compounds disclosed in WO 03049690, and 5-hydroxypyrimidine-4-carboxamide derivatives disclosed in WO 03035076.

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.

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, HPMPC, oxetanocin G, AL-721, cidofovir, cytomegalovirus immune globin, cytovene, fomivganciclovir, famciclovir, foscarnet sodium, Isis 2922, KNI-272, valacyclovir, virazole ribavirin, valganciclovir, ME-609, PCL-016

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, bropirimine, acemannan, CL246,738, EL10, FP-21399, gamma interferon, granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL-2, immune globulin intravenous, IMREG-1, IMREG-2,

imuthiol diethyl dithio carbamate, alpha-2 interferon, methionine-enkephalin, MTP-PE, granulocyte colony stimulating sactor, remune, rCD4, recombinant soluble human CD4, interferon alfa-2, SK&F106528, soluble T4 yhymopentin, tumor necrosis factor (TNF), tucaresol, 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, ornidyl, eflornithine pentamidine, rifabutin, spiramycin, intraconazole-R51211, trimetrexate, daunorubicin, recombinant human erythropoietin, recombinant human growth hormone, megestrol acetate, testerone, 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, fluconzaole, 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, acmannan, ansamycin, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, curdlan sulfate, dextran sulfate, STOCRINE EL10, hypericin, lobucavir, novapren, peptide T octabpeptide 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, 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.

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 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.

Additionally, the compounds of the present invention may be administered to a mammal, such as a human, in combination with an additional agent that has the effect of increasing the exposure of the mammal to a compound of the invention. The term "exposure," as used herein, refers to the concentration of a compound of the invention in the plasma of a mammal as measured over a period of time. The exposure of a mammal to a particular compound can be measured by administering a compound of the invention to a mammal in an appropriate form, withdrawing plasma samples at predetermined times, and measuring the amount of a compound of the invention in the plasma using an appropriate analytical technique, such as liquid chromatography or liquid chromatography/mass spectroscopy. The amount of a compound of the invention present in the plasma at a certain time is determined and the concentration and time data from all the samples are plotted to afford a curve. The area under this curve is calculated and affords the exposure of the mammal to the compound. The terms "exposure," "area under the curve," and "area under the concentration/time curve" are intended to have the same meaning and may be used interchangeably throughout.

Among the agents that may be used to increase the exposure of a mammal to a compound of the present invention are those that can as inhibitors of at least one isoform of the cytochrome P450 (CYP450)enzymes. The isoforms of CYP450 that may be beneficially inhibited include, but are not limited to, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4. Suitable agents that may be used to inhibit CYP 3A4 include, but are not limited to, ritonavir.

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 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 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.

Examples

The compounds of the present invention can be prepared by procedures known to those of ordinary skill in the art and as described in co-pending United States Patent Application Nos. 10/166957 (filed June 11, 2002), 10/166979 (filed June 11, 2002), 10/729645 (filed December 4, 2003), 10/728602 (filed December 4, 2003), 60/504018 (filed September 17, 2003) 60/527470 (filed December 4, 2003), 60/591354 (filed July 26, 2004), and 60/527477 (filed 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.

CEM-SS cells and HIV-1 RF were obtained through the National Institutes of Health, AIDS Research and Reference Reagent Program (Bethesda, MD).

The ability of combinations of compounds to protect cells against HIV-1 infection was measured by the XTT dye reduction method, essentially as described in Pauwels, R., Balzarini, J., Baba, M., Snoeck, R., Schols, D., Herdewijn, P., Desmyter J. and De Clercq, E., 1988, "Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds," *J Virol Methods*. 20(4):309-21; and Weislow, O.S. Kiser, R. Fine, D.L. Bader, J. Shoemaker, R.H. and Boyd, M.R. 1989, "New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity," *J. Natl. Cancer Inst.* 81:577-586. CEM-SS cells were added at 2 x 10^4 cells per well into 96-well plates containing 1.5-fold or 2.0-fold dilutions of test compounds; and were subsequently infected with HIV-1 RF at a multiplicity of infection of 0.470 or mock infected with medium only. Six days after infection, 50 µl of XTT (1mg/ml XTT tetrazolium, 0.02 nM phenazine methosulfate) were added to the wells and the plate was reincubated for four hours. Viability, as determined by the amount of XTT formazan produced, was quantified spectrophotometrically by absorbance at 450 nm. Optical density values were exported to a MacSynergy™ II (3, University of Michigan, Ann Arbor, MI) spreadsheet for subsequent analysis.

Data from combination experiments were analyzed by the Prichard and Shipman technique using the MacSynergy™ II software (Pritchard, M., N., Aseltine, K. R. and Shipman, C. 1992. MacSynergy™ II (version 1.0) User's Manual. University of Michigan, Ann Arbor). The difference between the observed combined effects and those expected if the interactions occurred independently are expressed as a volume (micromolar x micromolar x percent (μM^2%)) above or below a plane that represents no interactive effects; i.e., the plane of additivity. Positive values above an additive effect at 95% confidence interval are indicative of synergy while negative values below the additive effect are indicative of antagonism.

Example 1: Combinations with (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	Class	Synergy[a] (uM²%)	Antagonism[a] (uM²%)
Nelfinavir	PI	197	-13
Ritonavir	PI	407	-0.77
Kaletra	PI	262	0.0
Efavirenz	NNRTI	130	-1.1
Nevirapine	NNRTI	203	0
Lamivudine	NRTI	115	-4.6
Zidovudine	NRTI	180	-0.88
Tenofovir	NRTI	125	0

[a]Volumes were calculated by MacSynergy™ II software at 95% confidence interval. Results represent the mean of two or three independent experiments.

Example 2: Combinations with 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

Compound	Class	Synergy[a] (uM²%)	Antagonism[a] (uM²%)	Cytotoxicity
Nelfinavir	PI	653	-0.28	none
Lopinavir	PI	261	0	none
Tenofovir	NRTI	108	-6.0	none
3TC	NRTI	155	0	none
AZT	NRTI	107	0	none
Nevirapine	NNRTI	270	0	none

[a]Volumes were calculated by MacSynergy™ II software at 95% confidence interval. Antiviral effects were determined by XTT dye reduction six days after infection of CEM-SS cells with HIV-1 RF. All experiments performed in triplicate plates.

Example 3: Combinations with *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

Compound	Class	Synergy[a] (uM²%)	Antagonism[a] (uM²%)	Cytotoxicity
Nelfinavir	PI	229	0	none
Tenofovir	NRTI	14	0	insignificant
3TC	NRTI	191	0	none
Nevirapine	NNRTI	153	-2.4	insignificant
Efavirenz	NNRTI	78	0	none

[a]Volumes were calculated by MacSynergy™ II software at 95% confidence interval. Antiviral effects were determined by XTT dye reduction six days after infection of CEM-SS cells with HIV-1 RF. All experiments performed in triplicate plates.

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.

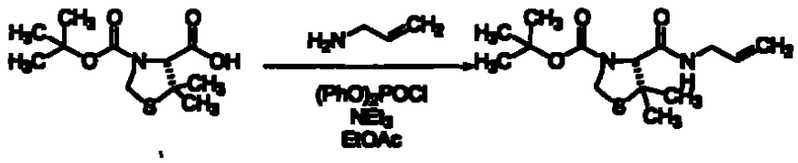
Various starting materials and other reagents were purchased from commercial suppliers, such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd., and used without further purification, unless otherwise indicated.

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. 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 chromotagraphy (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. ^{1}H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating at 300 MHz and ^{13}C-NMR spectra were recorded at 75 MHz. NMR spectra are obtained as DMSO-d_6 or $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or DMSO-d_6 ((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. 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 $CDCl_3$ 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).

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 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,

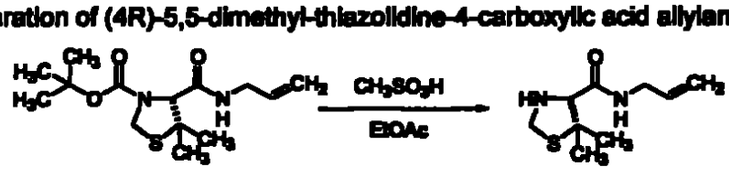
"MTBE" means methyl t-butyl ether, "DMF" means dimethyl formamide, "$SOCl_2$" means thionyl chloride, "H_3PO_4" means phosphoric acid, "CH_3SO_3H" means methanesulfonic acid, " Ac_2O" means acetic anhydride, "CH_3CN" means acetonitrile, and "KOH" means potassium hydroxide.

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



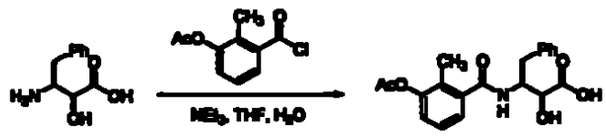
(4R)-5,5-Dimethyl-thiazolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester (which can be prepared according to the methods of Ikunaka, M. et al., *Tetrahedron Asymm.* 2002, *13*, 1201; Mimoto, T. et al., *J. Med. Chem.* 1999, *42*, 1789; and Mimoto, T. et al., European Patent Application 0574135A1 (1993), 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 $(PhO)_2POCl$ (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, 1.5 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, 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 calcd for $C_{14}H_{25}N_2O_3S$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{14}H_{24}N_2O_3S$: C, 55.97; H, 8.05; N, 9.32; found: C, 56.11; H, 8.01; N, 9.11.

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



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 H_2O (400 mL) was poured in. The mixture was transferred to a 4-L separatory funnel [using H_2O (30 mL) for rinsing] and the layers were separated. The organic fraction was extracted with H_2O (190 mL). The combined H_2O 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 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, $CDCl_3$) 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, Δv = 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 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.

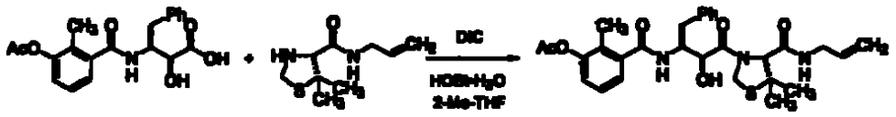
Example 6: Preparation of (2S,3S)-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid



(2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric 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*, 6123; 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 (695 mL). H_2O (695 mL) was poured in, followed by NEt_3 (277 mL; 1990 mmol). After stirring for 45 min, the solution was cooled to 6 °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/H_2O (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-butyric acid was obtained as a crystalline solid contaminated with ~7 mol % Et_3N•HCl: mp = 189 - 191 °C, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (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 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); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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 $C_{20}H_{22}NO_5$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{20}H_{21}NO_5$ • 0.07 Et_3N•HCl: C, 64.34; H, 5.66; N, 3.95; Cl, 0.70; found: C, 64.27; H, 5.79; N, 3.96; Cl; 0.66.

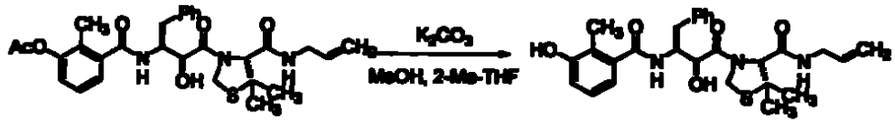
Example 7: Preparation of acetic acid 3-{(1S,2S)-3-[(4R)-4-allylcarbamoyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-3-yl]-1-benzyl-2-hydroxy-3-oxo-propylcarbamoyl}-2-methyl-phenyl ester



(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•H_2O (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 $NaHCO_3$ (27 g), NaCl (134 g) and H_2O (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.

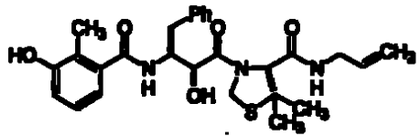
Example 8: Preparation of (4R)-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide



MeOH (330 mL) and K_2CO_3 (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 K_2CO_3 (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 (60 mL) for rinsing. The solution was diluted with i-PrOAc (1.66 L) and was then washed with a solution of NaCl (83.0 g) in H_2O (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 $MgSO_4$ (120 g) was added. After stirring for 10 min, the mixture was vacuum-filtered directly into a 5-L distillation flask, using 2:1 i-PrOAc/2-methyltetrahydrofuran (600 mL) for rinsing the separatory funnel and Erlenmeyer flask and washing the $MgSO_4$. 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 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

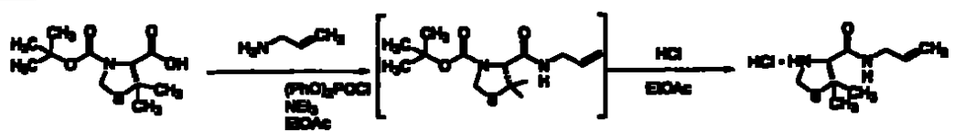
(2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid) of crystalline (4R)-3-[(2S,3S)-2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide was obtained. This material was recrystallized as described below.

Example 9: 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



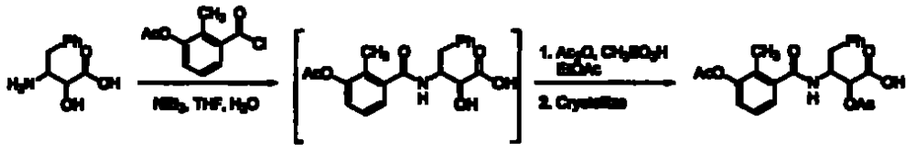
(4R)-3-[(2S,3S)-2-Hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide (193 g, 378 mmol) was added to a 5-L flask and was then suspended in EtOAc (1.28 L). After heating the suspension to 76 °C, MeOH (66 mL) was added and the internal temperature was then reduced to 70 °C. n-Heptane (810 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 1.6:1 EtOAc/n-heptane (500 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, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 (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 (5, 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)]; ^{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, 139.6, 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 [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 $C_{27}H_{34}N_3O_5S$, M + H$^+$), elemental analysis calcd for $C_{27}H_{33}N_3O_5S$: C, 63.38; H, 6.50; N, 8.22; found: C, 63.19; H, 6.52; N, 8.10.

Example 10: 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 (36.8 kg, 1008 mol) in ethyl acetate (263 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: ^{1}H 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, Δv = 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 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 calcd for $C_9H_{17}N_2OS$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_9H_{17}ClN_2OS$: C, 45.65; H, 7.24; N, 11.83; Cl, 14.97; found: C, 45.41; H, 7.33; N, 11.69; Cl, 15.22.

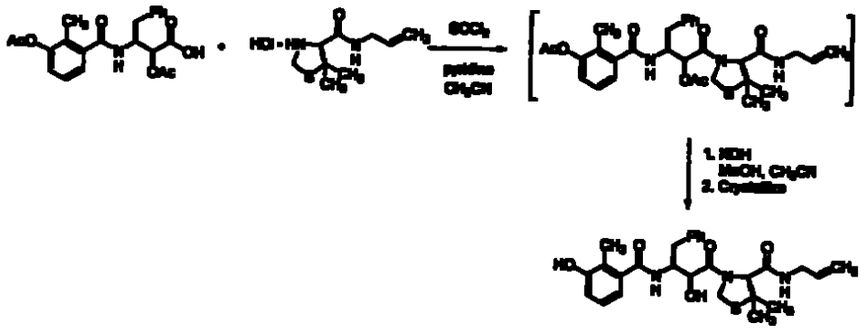
Example 11: Preparation of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid



A mixture of (2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (110 kg, 563 mol), NaCl (195 kg), and THF (413 L) was charged with NEt_3 (120 kg, 1183 mol) and H_2O (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 (185 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-butyric acid mixture while

maintaining the temperature <10 °C during addition. The resulting biphasic mixture was agitated at 5 °C for 1 h, and was then adjusted to pH 2.5-3.0 with concentrated HCl (62 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-butyric 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 H_2O (1320 L) while maintaining the temperature at 20 °C. After removal of the aqueous layer, the organic fraction was charged with ethyl acetate (858 L) and H_2O (583 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-butyric 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-butyric acid as a white solid: m.p. = 152 - 154 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.35 (m, 5H), 7.13 (app t, J = 7.9 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), 4.96 - 5.07 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 5.5, 14.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 10.0, 14.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) 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; elemental analysis calcd for $C_{22}H_{23}NO_7$: 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 $C_{22}H_{24}NO_7$, M + H$^+$).

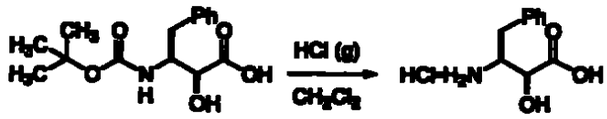
Example 12: Preparation of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide



A solution of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid (140 kg, 339 mol), CH_3CN (560 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 (96.6 kg, 408 mol), CH_3CN (254 L), and pyridine (29.5 kg, 373 mol), and was then cooled to 15 °C. The (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric 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-[(1S,2S)-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 6.8 wt. % aqueous $NaHCO_3$ (770 L), an aqueous HCl/NaCl solution (H_2O: 875 L; conc. HCl: 207 kg; NaCl: 56 kg), 8.5 wt. % aqueous $NaHCO_3$ (322 L), and then with 3.6 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-butyryl]-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-butyryl]-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. CH_3OH (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. CH_3OH was displaced as follows: ethyl acetate (388 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-butyryl]-5,5-dimethyl-thiazolidine-4-carboxylic acid allylamide as a white crystalline solid: mp = 173 - 175 °C, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 (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 (5, J = 5.8 Hz), 4.89 (s), 4.78 (AB 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)]; ^{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, 139.6, 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 [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 $C_{27}H_{34}N_3O_5S$, M + H^+), elemental analysis calcd for $C_{27}H_{33}N_3O_5S$: C, 63.38; H, 6.50; N, 8.22; found: C, 63.19; H, 6.52; N, 8.10.

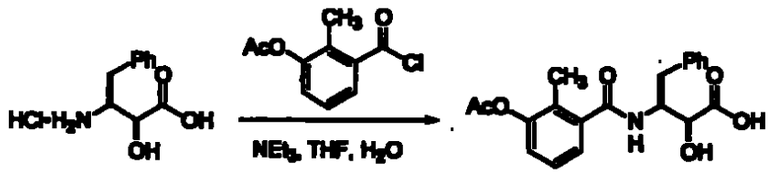
Example 13: Preparation of (2S,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid; hydrochloride



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 CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 (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-d_6) 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 (AB portion of ABX, J_{AX} = 11.0 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δν = 19.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) d 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 $C_{10}H_{14}NO_3$, M - Cl⁻).

Example 14: Preparation of (2S,3S)-3-(3-Acetoxy-2-methyl-benzoylamino)-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid



NEt_3 (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), H_2O (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 $MgSO_4$ 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 % Et_3N·HCl: mp = 189 - 191 °C, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (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 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); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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 $C_{20}H_{22}NO_6$, M + H⁺).

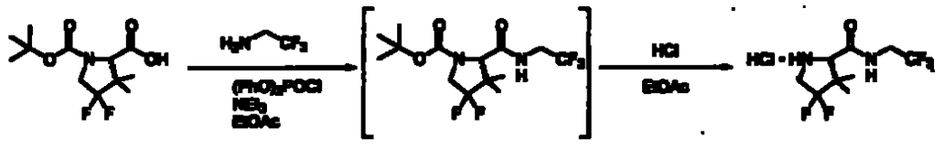
Example 15: Preparation of a spray-dried dispersion of (4*R*)-*N*-allyl-3-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide

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 μm 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.

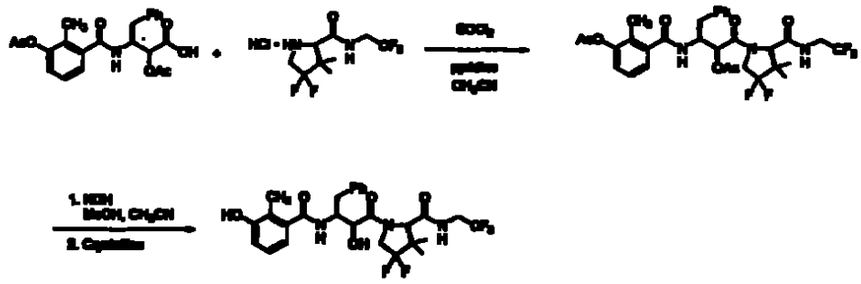
Example 18: Preparation of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (2,2,2-trifluoro-ethyl)-amide; hydrochloride



NEt_3 (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, 352 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 (39.5 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 $NaHCO_3$ (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-d_6) δ 10.46 (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); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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 $C_9H_{14}N_2OF_5$, M - HCl + H^+); elemental analysis calcd for $C_9H_{14}N_2OClF_5$: 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 17: 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



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 $SOCl_2$ (62.3 g, 523 mmol) and acetonitrile (50 mL) was added over 15 min., and cooling was then discontinued. 15 minutes later, additional $SOCl_2$ (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 K_2CO_3 (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 $NaHCO_3$ (1.4 L),

0.5 N HCl (1.6 L), and then H_2O (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 (600 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. H_2O (950 mL) was slowly added and the resulting suspension of crystals was stirred overnight. The solid was filtered, washed with ethanol/H_2O (1:3, 200 mL), and dried in a vacuum oven at 55 °C to provide 259 g (96.9%) of the title compound as a solid: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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), 6.55 (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) [characteristic minor rotamer resonances δ 8.62 (5, J = 6.5 Hz), 5.35 (d, J = 7.6 Hz), 1.86 (s)]; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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} = 32.6 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 [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 $C_{27}H_{31}N_3O_5F_6$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{27}H_{30}N_3O_5F_6$: C, 56.74; H, 5.29; N, 7.35; F, 16.62; found: C, 56.50; H, 5.50; N, 7.15; F, 16.36.

Example 18: Preparation of a spray-dried dispersion 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

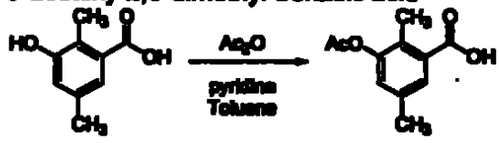
A solid amorphous dispersion containing 90 wt% 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl]-3,3-dimethyl-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-L-prolinamide and 10 wt% HPMCAS-M (AQUOT-MG, available from Shin Etsu), was prepared as follows. First, a spray solution was formed containing 39.0 g of 4,4-difluoro-1-[(2*S*,3*S*)-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-[(2*S*,3*S*)-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 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.

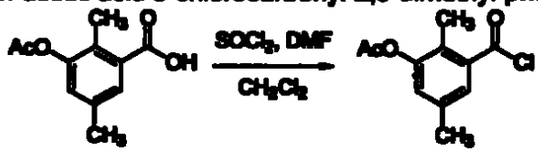
The solid amorphous dispersion formed using the above procedure was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C/15%RH for 6 hours. Following drying, the dispersion was then equilibrated with ambient air and humidity (20°C/50% RH) for 2 hours.

Example 19: Preparation of 3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoic acid



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 6 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; ^{1}H 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, 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 calcd for $C_{11}H_{13}O_4$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{11}H_{12}O_4$: C, 63.45; H, 5.81; found: C, 63.54; H, 5.88.

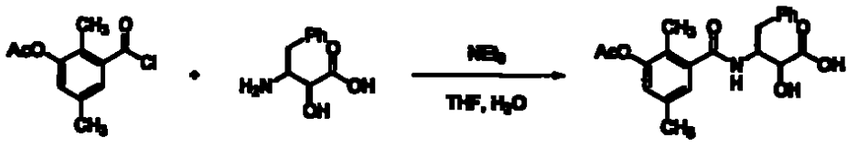
Example 20: Preparation of acetic acid 3-chlorocarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl ester



$SOCl_2$ (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 CH_2Cl_2 (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 $NaHCO_3$ (2.06 L), and the layers were then separated. The organic fraction was washed with saturated aqueous NaCl (1.00 L), dried over $MgSO_4$, 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; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.44 (s,

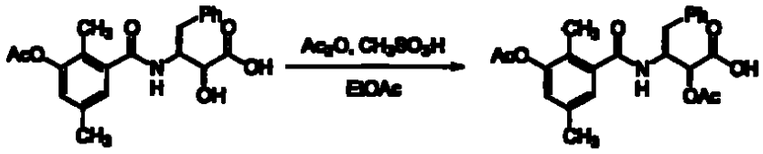
3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 167.7, 150.1, 137.3, 134.7, 132.0, 130.2, 129.1, 21.2, 21.1, 13.7; elemental analysis calcd for $C_{11}H_{11}O_3Cl$: C, 58.29; H, 4.89; found: C, 58.64; H, 4.89.

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



NEt_3 (265 mL, 1.88 mol) was added to a suspension of (2S,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-phenyl-butyric acid (175 g, 896 mmol), tetrahydrofuran (875 mL), and H_2O (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 hour later, H_2O (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 H_2O (430 mL) for rinsing. After drying in a vacuum oven at 50 °C, 301 g (91.5%) 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 % Et_3N•HCl: m.p. = 220-224 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, 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) [characteristic resonances of Et_3N•HCl: δ 3.09 (q, J = 7.3 Hz), 1.18 (t, J = 7.3 Hz)]; ^{13}C NMR (75 MHz, 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 [characteristic resonances of Et_3N•HCl: δ 46.9, 8.8]; MS (CI) *m/z* 386.1600 (386.1604 calcd for $C_{21}H_{24}NO_6$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{21}H_{23}NO_6$•0.08 Et_3N•HCl: C, 65.06; H, 6.17; N, 3.62; found: C, 64.88; H, 6.10; N, 3.68.

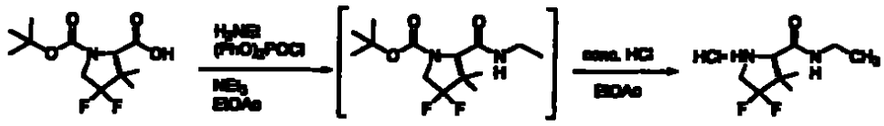
Example 22: Preparation of (2S,3S)-2-acetoxy-3-(3-acetoxy-2,5-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid



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 H_2O (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-2,6-dimethyl-benzoylamino)-4-phenyl-butyric acid was obtained as a white solid: m.p. = 185-186 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) 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 $C_{23}H_{26}NO_7$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{23}H_{25}NO_7$: C, 64.63; H, 5.90; N, 3.28; found: C, 64.79; H, 5.96; N, 3.15.

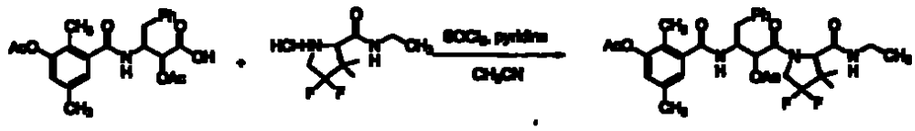
Example 23: Preparation of (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethylamide; hydrochloride



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 (48.6 g, 175 mmol) in ethyl acetate (490 mL) at ambient temperature. The solution was cooled to 0 °C, and NEt_3 (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 H_2NEt (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 $NaHCO_3$ (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 $MgSO_4$, 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.); ^{1}H 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_{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 $C_9H_{17}N_2OF_2$, M - HCl + H$^+$); elemental analysis calcd for $C_9H_{17}ClF_2N_2O$: C, 44.54; H, 7.06; N, 11.54; F, 15.66; found: C, 44.40; H, 7.06; N, 11.65; F, 15.61.

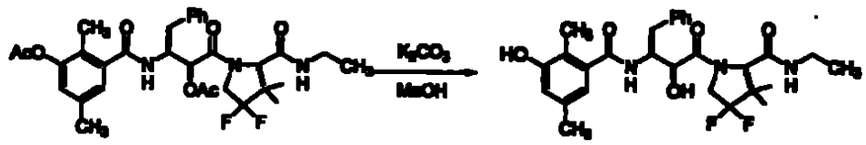
Example 24: Preparation of acetic acid 3-[(1S,2S)-2-acetoxy-1-benzyl-3-[(2S)-2-ethylcarbamoyl-4,4-difluoro-3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl]-3-oxo-propylcarbamoyl]-2,5-dimethyl-phenyl ester



$SOCl_2$ (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 CH_3CN (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 $NaHCO_3$ (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 $NaHCO_3$ (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 $MgSO_4$, 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. = 88-93 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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), 2.95 (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 (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)]; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) displayed a ~10:1 mixture of rotamers. Major rotamer resonances: 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_{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, 20.5, 17.6 (d, J_{CF} = 7.0 Hz),15.0, 12.2 [characteristic minor rotamer resonances: 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 calcd for $C_{32}H_{40}N_3O_7F_2$, M + H^+); elemental analysis calcd for $C_{32}H_{39}F_2N_3O_7$: 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 28: Preparation 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



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-[(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 (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; ^{1}H 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), 7.15-7.39 (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) [characteristic minor rotamer resonances: δ 6.16 (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, 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 [characteristic minor rotamer resonances: δ 171.8, 169.7, 166.0, 136.8, 129.5, 23.1, 14.9; MS (CI)

m/z 532.2614 (532.2623 calcd for $C_{29}H_{35}N_3O_5F_2$, M + H^+); elemental analysis calc for $C_{29}H_{35}F_2N_3O_5$: 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 28: 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 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.

We claim:

1. 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

2. 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

3. 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 additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists , and antiinfectives.

4. A composition according to any one of claims 1 to 3, wherein said at least one additional therapeutic agent is chosen from nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapine, lamivudine, zidovudine, and tenofovir.

5. A method for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

6. A method for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV

protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

7. A method for treating an HIV infection in an infected mammal, comprising administering to said mammal a composition comprising a therapeutically effective amount 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a therapeutically effective amount of at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CCR5 antagonists, and antiinfectives.

8. The use 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

9. The use 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

10. The use 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, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and at least one additional therapeutic agent chosen from nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immune modulators, CC5 antagonists, and antiinfectives, in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection in a mammal in need of such treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

53

International Application No
/IB2005/000101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/40 A61K31/41 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

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, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/100844 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 19 December 2002 (2002-12-19) page 57, left-hand column; claim 35; compound 4	1-10

☐ 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 doubts 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 April 2005	04/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cattell, James

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

...tional Application No
/IB2005/000101

54

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100844 A	19-12-2002	AU 2002316235 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
		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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000101

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2005 /000101

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 4(part), 5,8

   The use of compound of claim 1

2. claims: 2, 4(part), 6,9

   the use of the compound of claim 2

3. claims: 3, 4(part), 7, 10

   The use of the compound of claim 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
IB2005/000101

57

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100844 A	19-12-2002	AU 2002316235 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
		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

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS

Esta solicitud reivindica prioridad de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos Nº 60/540.749, presentada el 30 de enero de 2004, y 60/615.000, presentada el 1 de octubre de 2004, que se incorporan por la presente como referencia.

Campo de la Presente Invención

La presente invención se refiere a métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de compuestos. La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden ciertos compuestos útiles como inhibidores de la enzima proteasa de VIH y al menos un agente terapéutico adicional.

Antecedentes

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) causa una degradación gradual del sistema inmune del cuerpo así como un deterioro progresivo de los sistemas nerviosos central y periférico. Desde su reconocimiento inicial al principio de la década de los 80, el SIDA se ha propagado rápidamente y ahora ha alcanzado proporciones epidémicas en un segmento relativamente limitado de la población. La investigación intensiva ha conducido al descubrimiento del agente responsable, el retrovirus III linfotrófico de células T humano (HTLV-III), ahora más habitualmente 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 ARN, que se convierte en ADN por transcripción inversa. Después este ADN retroviral se integra de forma estable en un cromosoma de la célula hospedadora y, empleando los procesos de replicación de las células hospedadoras, produce nuevas partículas retrovirales y avanza la infección a otras células. El VIH parece tener una afinidad particular por el linfocito T-4 humano que tiene un papel vital en el sistema inmune del cuerpo. La infección por VIH de estos glóbulos blancos agota esta población de glóbulos blancos. Finalmente, el sistema inmune se vuelve inoperativo e ineficaz contra diversas enfermedades oportunistas tales como, entre otras, neumonía por Pneumocisti carini, sarcoma de Kaposi, y cáncer del sistema linfático.

Aunque el mecanismo exacto de la formación y funcionamiento del virus VIH no se comprende, la identificación del virus condujo a algún progreso en el

control de la enfermedad. Por ejemplo, se ha descubierto que el fármaco azidotimidina (AZT) es eficaz para inhibir la transcripción inversa del genoma retroviral del virus VIH, dando de este modo una medida de control, aunque no una cura, para pacientes que padecen SIDA. Se siguen buscando fármacos que puedan curar o al menos proporcionar una medida mejorada de control del virus VIH mortal.

La replicación retroviral habitualmente presenta procesamiento post-traduccional de las poliproteínas. Este procesamiento se consigue por la enzima proteasa de VIH codificada por el virus. Esto produce polipéptidos maduros que posteriormente ayudarán a la formación y función del virus infeccioso. Si se suprime este procesamiento molecular, entonces se interrumpe la producción normal de VIH. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa de VIH pueden funcionar como agentes anti-virus VIH.

La proteasa de VIH es uno de los productos traducidos del gen de la proteína estructural pol de VIH. Esta proteasa retroviral escinde específicamente otro polipéptidos estructurales en sitios específicos para liberar estas proteínas estructurales y enzimas recién activadas, volviendo de este modo al virión competente para la replicación. Por tanto, la inhibición de la proteasa de VIH por compuestos potentes puede evitar la integración proviral de linfocitos T infectados durante la fase temprana del ciclo vital de VIH-1, así como inhibir el procesamiento proteolítico viral durante su fase tardía. Adicionalmente, los inhibidores de proteasa pueden tener las ventajas de estar disponibles más fácilmente, ser de vida más larga en el virus, y menos tóxicos que los fármacos actualmente disponibles, posiblemente debido a su especificidad por la proteasa retroviral.

El tratamiento continuado de individuos infectados por VIH con compuestos que inhiben la proteasa de VIH ha conducido al desarrollo de virus mutantes que tienen proteasas que son resistentes al efecto inhibidor de estos compuestos. De esta manera, para ser eficaces, los nuevos inhibidores de proteasa de VIH deben ser eficaces nos sólo contra cepas de tipo silvestre de VIH, sino también deben mostrar eficacia contra cepas mutantes que han surgido recientemente que son resistentes a los inhibidores de proteasa disponibles en el mercado. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores que se dirijan a la proteasa de VIH en cepas de VIH tanto de tipo silvestre como mutantes.

Compendio

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden (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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden *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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa

inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la proteasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la fusión de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inmunomoduladores.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre antagonistas de CCR5.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina, y tenofovir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre nelfinavir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre ritonavir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre lopinavir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre kaletra.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente

terapéutico adicional se elige entre efavirenz.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre nevirapina.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre lamivudina.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre zidovudina.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre tenofovir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH se eligen entre abacavir, FTC, GS-840, lamivudina, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabina, didanosina, stavudina, zidovudina, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset, MIV-210, beta-L-Fd4C, alovudina, FLT, dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabina, y alovudina.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH se eligen entre efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirina, GW-678248, GW-695634, y calanolida.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos inhibidores de la proteasa de VIH se eligen entre amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, kaletra, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir cálcico, 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-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-

2147, y GS-9005.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos inhibidores de la fusión de VIH se eligen entre enfuvirtida, T-1249, y AMD-3100.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos inmunomoduladores se eligen entre AD-439, AD-519, Interferón Alfa, AS-101, bropirimina, acemanano, CL246,738, EL10, FP-21399, interferón gamma, factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, IL-2, inmunoglobulina intravenosa, IMREG-1, IMREG-2, imutiol dietilditiocarbamato, interferón alfa-2, metionina-encefalina, MTP-PE, factor de estimulación de colonias de granulocitos, remune, rCD4, CD4 humano soluble recombinante, interferón alfa-2, SK&F106528, timopentina T4 soluble, factor de necrosis tumoral (TNF), tucaresol, interferón beta humano recombinante, e interferón alfa n-3.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones como se ha descrito anteriormente, en las que dichos antagonistas de CCR5 se eligen entre TAK-779, SC-351125, SCH-D, UK-427857, PRO-140, y GW-873140.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para inhibir la replicación de VIH en un mamífero infectado por VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad

terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran secuencialmente.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran simultáneamente.

En un aspecto adicional se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran en forma de una formulación combinada única.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprenden administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para inhibir la replicación de VIH en un mamífero infectado por VIH, que comprenden

administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran secuencialmente.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran simultáneamente.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran en forma de una solución combinada única.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprenden administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH,

inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para inhibir la replicación de VIH en un mamífero infectado por VIH, que comprenden administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran secuencialmente.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran simultáneamente.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y dicho al menos un agente terapéutico adicional se administran en forma de una solución combinada única.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicha administración a dicho mamífero tiene lugar una vez al día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicha administración a dicho mamífero tiene

lugar dos veces al día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicha administración a dicho mamífero tiene lugar tres veces al día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2500 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicha (4*R*)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2250 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2500 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2250 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2500 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2250 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a

dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, se administra a dicho mamífero en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la proteasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la integrasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la fusión de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre antagonistas de CCR5.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la proteasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la integrasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la fusión de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre antagonistas de CCR5.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la proteasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la integrasa de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre inhibidores de la fusión de VIH.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos como se ha descrito anteriormente, en los que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre antagonistas de CCR5.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente

eficaz de (4R)-*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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina, y tenofovir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina, y tenofovir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina, y tenofovir.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan kits para pacientes que comprenden una composición, comprendiendo dicha composición (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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan kits para pacientes que comprenden una composición, comprendiendo dicha composición 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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan kits para pacientes que comprenden una composición, comprendiendo dicha composición *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 sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos.

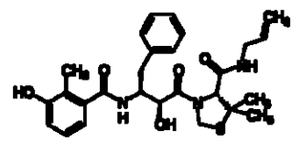
En otro aspecto más de la presente invención se proporciona el uso de (4*R*)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

En este documento además se proporciona el uso 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos, en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

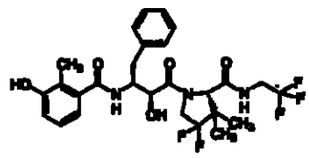
La presente invención también proporciona el uso de *N*-etil-4,4-difluoro-1-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-3,3-dimetil-L-prolinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5, y agentes anti-infecciosos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

La expresión "(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", como se usa en este documento, significa un compuesto con la siguiente estructura,



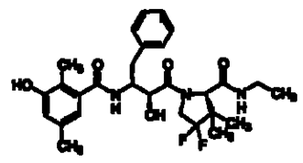
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La expresión "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", como se usa en este documento, significa un compuesto con la siguiente estructura,



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La expresión "*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", como se usa en este documento, significa un compuesto con la siguiente estructura,



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

El término "nelfinavir", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado mono-metanosulfonato de [3*S*-[2(2*S**,3*S**),3-*alfa*,4a-*beta*,8a-*beta*]]-*N*-(1,1-dimetiletil)decahidro-2-[2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-(feniltio)butil]-3-isoquinolincarboxamida.

El término "lopinavir", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado "[1*S*-[1*R**,(*R**),3*R**,4*R**]]-*N*-[4[[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(fenilmetil)pentil]tetrahidro-alfa-(1-metiletil)-2-oxo-1(2*H*)-pirimidinacetamida".

El término "ritonavir", como se usa en este documento también significa un compuesto llamado "5-tiazolilmetil éster del ácido [5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]-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."

El término "kaletra", como se usa en este documento, significa una combinación de lopinavir y ritonavir, que se han definido anteriormente.

El término "tenofovir", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado "fumarato de 9-[(*R*)-2-[[bis[[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1)".

El término "3TC", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado "lamivudina" y "(2*R*,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona".

El término "AZT", como se usa en este documento, también significa un compuesto llamado "zidovudina" y "3'-azido-3'-desoxitimidina".

El término "nevirapina", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado "11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona".

El término "efavirenz", como se usa en este documento, significa un compuesto también llamado "(*S*)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona".

El término "PI", como se usa en este documento, se refiere a una clase de compuestos conocida por los especialistas en la técnica como inhibidores de la proteasa de VIH.

Los términos "nnRTI" y "NNRTI", como se usan en este documento, se refieren a una clase de compuestos conocida por los especialistas en la técnica

como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH.

Los términos "nRTI" y "NRTI", como se usan en este documento, se refieren a una clase de compuestos conocida por los especialistas en la técnica como inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH.

Los términos "que inhibe" o "inhibición", como se usan en este documento, se refieren a disminuir la actividad de una enzima o enzimas citocromo P450 usando un agente que es capaz de disminuir dicha actividad *in vitro* o *in vivo* después de la administración a un mamífero, tal como una ser humano. Dicha inhibición puede tener lugar uniendo el compuesto directamente a la enzima o enzimas citocromo P450. Además, la actividad de dichas enzimas citocromo P450 puede disminuir en presencia de dicho compuesto cuando dicha unión directa entre la enzima y el compuesto no tiene lugar. Además, dicha inhibición puede ser competitiva, no competitiva, o anticompetitiva, como se describe en T.F. Woolf, Handbook of Drug Metabolism. Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Dicha inhibición puede determinarse usando sistemas *in vitro* o *in vivo*, o una combinación de ambos, usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Como se usa en este documento, el término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica de una cantidad dada de un compuesto químico administrado a un mamífero. La biodisponibilidad puede evaluarse midiendo el área bajo la curva (AUC) o la concentración máxima en suero o plasma (C_{max}) de la forma no cambiada de un compuesto después de la administración del compuesto a un mamífero. AUC es una determinación del Área Bajo la Curva que representa la concentración en suero o plasma de un compuesto en las ordenadas (eje Y) frente al tiempo en las abscisas (ejemplo X). Generalmente, el AUC para un compuesto dado puede calcularse usando métodos conocidos por los especialistas 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 de C_{max} se define como la concentración máxima del compuesto conseguida en el suero o el plasma de un mamífero después de la administración del compuesto al mamífero. El valor de C_{max} de un compuesto particular puede medirse usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica. La expresión "aumento de la biodisponibilidad", como se usa en este documento, 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 dicha co-administración no tiene lugar.

Los términos "administración", "administrar", "dosificación," y "dosificar", como se usan en este documento se refieren al suministro de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a un mamífero de tal modo que el compuesto se absorba en el suero o plasma del mamífero.

Los términos "co-administración" o "co-administrar", como se usan en este documento, se refieren a la administración de una combinación de un primer compuesto y un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. 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 un primer compuesto y un compuesto de la presente invención por separado, pero como parte del mismo régimen terapéutico. Los dos componentes, si se administran por separado, no tienen que administrarse necesariamente a esencialmente el mismo momento, aunque puede hacerse si se desea. Por tanto, co-administración incluye, por ejemplo, administrar un primer compuesto y un compuesto de la presente invención como dosificaciones o formas de dosificación diferentes, pero en el mismo momento. Co-administración también incluye la administración en diferentes momentos en cualquier orden.

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

El término "solvato", como se usa en este documento, pretende indicar un compuesto de la presente invención en una forma tal que una molécula de disolvente esté asociada con una molécula de la presente invención. Se contempla específicamente que en la presente invención puede asociarse una molécula de disolvente con una molécula de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención, puede asociarse más de una molécula de disolvente con una molécula de la presente invención, tal como un dihidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención puede asociarse menos de una molécula de disolvente con una molécula de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, se

contemplan solvatos de la presente invención como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no hidratada de los compuestos.

Descripción Detallada

Un "solvato" pretende indicar una forma solvatada farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de 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 mezclas de los mismos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del derivado especificado, que contiene aniones farmacológicamente aceptables, y no es no deseable biológicamente o de otro modo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butino-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, dihidrocloruro, dihidrogenfosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexino-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, γ-hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirosulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triyoduro, y valerato.

Los especialistas en la técnica entenderán que los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, pueden existir en diferentes formas polimórficas o cristalinas, todas las cuales se consideran incluidas en el alcance de la presente invención y fórmulas

especificadas. Además, los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, pueden existir como tautómeros, todos los cuales se consideran incluidos en el amplio alcance de la presente invención.

La administración de los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, puede realizarse de acuerdo con cualquier modo adecuado de administración disponible para un especialista en la técnica. Los ejemplos de estos modos adecuados de administración incluyen oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico, rectal, o por inhalación o pulverización.

Por ejemplo, dicho suministro puede realizarse administrando por vía oral un primer compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero, tal como un ser humano. Además, el primer compuesto y un compuesto de la presente invención, y cualquier compuesto adicional, pueden administrarse en forma de una formulación farmacéuticamente aceptable que contiene excipientes, adyuvantes o vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, el primer compuesto y un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, pueden 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 solo o en formulaciones de dosificación unitaria que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Además, la presente invención contempla específicamente que el primer compuesto y el compuesto de la presente invención pueden co-administrarse usando diferentes formas de administración para cada uno. Por ejemplo, el primer compuesto puede administrarse de forma tópica mientras que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, puede administrarse por vía oral. La formulación y vía de administración preferidos del primer compuesto y el compuesto de la presente invención a un mamífero dependerá de la edad y estado del mamífero, la afección que se está tratando, la identidad del primer compuesto, la identidad del compuesto de la presente invención, y otros factores conocidos por los especialistas en la técnica. La formulación y vía de administración pueden determinarse por un especialista en la técnica sin experimentación excesiva.

Se conocen métodos aceptables para preparar formas farmacéuticas adecuadas de las composiciones farmacéuticas o pueden determinarse de forma rutinaria por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse preparaciones farmacéuticas siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica, que implican etapas tales como mezclado, granulación, y compresión cuando es necesario para formas de comprimido, o mezclado, relleno, y disolución de los ingredientes según sea apropiado, para dar los productos deseados para administración oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraaural, y/o rectal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir excipientes, diluyentes, vehículos, y soportes, así como otros agentes farmacéuticamente activos, dependiendo del uso pretendido. Pueden emplearse soportes, diluyentes, vehículos, o excipientes farmacéuticamente aceptables sólidos o líquidos en las composiciones farmacéuticas. Los excipientes sólidos ilustrativos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los excipientes líquidos ilustrativos incluyen, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina, y agua. El excipiente o diluyente puede incluir una material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. Cuando se usa un excipiente líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril (por ejemplo, solución), o una suspensión líquida no acuosa o acuosa.

Se conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o serán evidentes, para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Se apreciará que las dosificaciones reales de los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención se seleccionarán de acuerdo con las propiedades del agente particular que se está usando, la composición particular formulada, el modo de administración, el sitio particular, el hospedador, y la afección que se está tratando. Las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones pueden determinarse por los especialistas en la técnica usando

ensayos de determinación de dosificaciones convencionales. 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 trascursos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados.

La cantidad y frecuencia de los compuestos administrados se basará, por supuesto, en el criterio del medico que lleva el caso. Por tanto, a causa de la variabilidad de sujeto a sujeto, las dosificaciones proporcionadas son una directriz y un especialista en la técnica puede valorar dosis del agente para conseguir la actividad que considere apropiada para el sujeto individual. Teniendo en cuenta el grado de actividad deseado, un especialista en la técnica debe sopesar una diversidad de factores tales como función cognitiva, edad del paciente, presencia de enfermedad pre-existente, así como presencia de otras enfermedades (por ejemplo, cardiovascular).

Las composiciones de la presente invención generalmente se administran en la 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(los) primer(os) compuesto(s) en cualquier forma de dosificación convencional.

Para administración oral una composición farmacéutica puede tomar forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, y similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico se emplean junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para propósitos de formación de comprimidos. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de esta

invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para propósitos de administración parenteral, pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Dichas soluciones acuosas pueden tamponarse adecuadamente, si fuera necesario, y el diluyente líquido puede primero volverse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, todos medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

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

Se conocen métodos para preparar diversas composiciones con una cierta cantidad de ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15a Edición (1975).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente o agentes adicionales para el tratamiento de un mamífero, tal como un ser humano, que padece una infección con el virus VIH, SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), o cualquier otra enfermedad o afección que esté relacionada con infección con el virus VIH. Los agentes que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aquéllos que son útiles como inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de la fusión de VIH, compuestos útiles como inmunomoduladores, compuestos que inhiben el virus VIH por un mecanismo desconocido, compuestos útiles para el tratamiento de herpesvirus, compuestos útiles como agentes anti-infecciosos, y otros como se describe a continuación.

Los compuestos útiles como inhibidores de la proteasa de VIH que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, 141 W94 (amprenavir), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (invirase), lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir cálcico (Lexiva), derivados de bencenosulfonamida descritos en el documento 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-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005.

Los compuestos útiles como inhibidores de la enzima transcriptasa inversa de VIH que pueden usarse 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, stavudina, zidovudina, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset (DPC-817), MIV-210 (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-126443), M1V-310 (alovudina, FLT), dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabina, alovudina.

Los compuestos útiles como inhibidores no nucleosídicos de la enzima transcriptasa inversa de VIH incluyen, pero sin limitación, efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirina, GW-678248, GW-695634, calanolida, y derivados de pirimidinona tricíclica como se describe en el documento WO 03062238.

Los compuestos útiles como inhibidores de CCR5 que pueden usarse 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).

Los compuestos útiles como inhibidores de la enzima integrasa de VIH que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, GW-810781, derivados de 1,5-naftiridina-3-carboxamida descritos en el documento WO 03062204, compuestos descritos en el documento WO 03047564, compuestos descritos en el documento WO 03049690, y derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida descritos en el documento WO

03035076.

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

Otros compuestos que son inhibidores útiles de VIH que pueden usarse 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 compuestos descritos en el documento JP 2003119137.

Los compuestos útiles en el tratamiento de infección por virus distintos a VIH que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aciclovir, fomivirsen, penciclovir, HPMPC, oxetanocina G, AL-721, cidofovir, inmunoglobina contra citomegalovirus, cytovene, fomivganciclovir, famciclovir, foscarnet sódico, Isis 2922, KNI-272, valaciclovir, virazol ribavirina, valganciclovir, ME-609, PCL-016.

Los compuestos que funcionan como inmunomoduladores y pueden usarse 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, interferón gamma, factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, IL-2, inmunoglobulina intravenosa, IMREG-1, IMREG-2, imutiol dietil ditio carbamato, interferón alfa-2, metionina-encefalina, MTP-PE, factor de estimulación de colonias de granulocitos, remune, rCD4, CD4 humano soluble recombinante, interferón alfa-2, SK&F106528, timopentina T4 soluble, factor de necrosis tumoral (TNF), tucaresol, interferón beta humano recombinante, e interferón alfa n-3.

Los agentes anti-infecciosos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, atovaquona, azitromicina, claritromicina, trimetoprim, trovafloxacina, pirimetamina, daunorrubicina, clindamicina con primaquina, fluconazol, pastill, ornidil, eflornitina pentamidina, rifabutina, espiramicina, intraconazol-R51211, trimetrexato, daunorrubicina, eritropoyetina humana recombinante, hormona del crecimiento humana recombinante, acetato de megestrol, testerona, y nutrición entérica total.

Los antifúngicos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anidulafungin, C31G,

caspofungin, DB-289, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, posaconazol, y voriconazol.

Otros compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, acmannan, ansamicina, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, sulfato de curdlan, sulfato de dextrano, STOCRINE EL10, hipericina, lobucavir, novapren, secuencia octapeptídica del péptido T, fosfonoformiato trisódico, probucol, y R8C-CD4.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes antiproliferativos para el tratamiento de afecciones tales como sarcoma de Kaposi. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de metaloproteasas de matriz, A-007, bevacizumab, BMS-275291, halofuginona, interleuquina-12, rituximab, paclitaxel, porfimer sódico, rebimastat, COL-3.

La elección particular de un agente o agentes adicionales dependerá de varios factores que incluyen, pero sin limitación, el estado del mamífero que se está tratando, la afección o afecciones particular que se están tratando, la identidad del compuesto o compuestos de la presente invención y el agente o agentes adicionales, y la identidad de cualquier compuesto adicional que se está usando para tratar al mamífero. La elección particular del compuesto o compuestos de la invención y el agente o agente adicionales se hace de acuerdo al conocimiento de los especialistas en la técnica.

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 padece una infección con el virus VIH, SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), o cualquier otra enfermedad o afección que esté relacionada con infección con el virus VIH. Dicha combinación puede administrarse a un mamífero de modo que un compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en la misma formulación que los agentes adicionales descritos anteriormente. Como alternativa, dicha combinación puede administrarse a un mamífero que padece infección con el virus VIH de modo que el compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en una formulación que es diferente a la formulación en la que se encuentra el agente adicional. Si el compuesto o compuestos de la presente invención se administran por separado del agente adicional, dicha administración puede tener lugar de forma concomitante o secuencial con el periodo de tiempo

apropiado entre ellos. La elección de si incluir el compuesto o compuestos de la presente invención en la misma formulación que el agente o agentes adicionales pertenece al conocimiento del especialista en la técnica.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, en combinación con un agente adicional que tiene el efecto de aumentar la exposición del mamífero a un compuesto de la invención. El término "exposición", como se usa en este documento, se refiere a la concentración de un compuesto de la invención en el plasma de un mamífero medido durante un periodo de tiempo. La exposición de un mamífero a un compuesto particular puede medirse administrando un compuesto de la invención a un mamífero en una forma apropiada, retirando muestras de plasma en momentos determinados, y midiendo la cantidad de compuesto de la invención en el plasma usando una técnica analítica apropiada, tal como cromatografía líquida o cromatografía líquida/espectroscopía de masas. Se determina la cantidad de un compuesto de la invención presente en el plasma en un cierto momento, y se representan los datos de concentración y tiempo de todas las muestras para producir una curva. Se calcula el área bajo esta curva y produce la exposición del mamífero al compuesto. Se pretende que las expresiones "exposición", "área bajo la curva", y "área bajo la curva de concentración/tiempo" tengan el mismo significado y puedan usarse indistintamente a lo largo de todo el documento.

Entre los agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un mamífero a un compuesto de la presente invención, están aquéllos que pueden usarse como inhibidores de al menos una isoforma de las enzima citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de forma beneficiosa incluyen, pero sin limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que pueden usarse para inhibir CYP 3A4 incluyen, pero sin limitación, ritonavir.

Dicha combinación puede administrarse a un mamífero de modo que un compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en la misma formulación que los agentes adicionales descritos anteriormente. Como alternativa, dicha combinación puede administrarse de modo que el compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en una formulación que es diferente a la formulación en la que se encuentra el agente adicional. Si el compuesto o compuestos de la presente invención se administran por separado del agente

adicional, dicha administración puede tener lugar de forma concomitante o secuencial con un periodo de tiempo apropiado entre ellos. La elección de si incluir el compuesto o compuestos de la presente invención en la misma formulación que el agente o agentes adicionales pertenece al conocimiento de un especialista en la técnica.

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica y como se describe en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente Nº de serie 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), 10/728602 (presentada el 4 de diciembre de 2003), 60/504018 (presentada el 17 de septiembre de 2003), 60/527470 (presentada el 4 de diciembre de 2003), 60/591354 (presentada el 28 de julio de 2004), y 60/527477 (presentada el 4 de diciembre 2003), incorporándose todas ellas por la presente como referencia para este propósito. Ritonavir y delavirdina están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un especialista en la técnica usando métodos conocidos en la técnica.

Se obtuvieron células CEM-SS y VIH-1 RF a través de los Institutos Nacionales de la Salud, AIDS Research and Reference Reagent Program (Bethesda, MD).

La capacidad de combinaciones de compuestos para proteger a las células contra la infección por VIH se midió por el método de reducción de colorante XTT, esencialmente como se describe en Pauwels, R., Balzarini, J., Baba, M., Snoeck, R., Schols, D., Herdewijn, P., Desmyter J, y De Clercq, E., 1988, "Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds", *J Virol Methods*. 20(4):309-21; y Weislow, O.S. Kiser, R. Fine, D.L. Bader, J. Shoemaker, R.H. y Boyd, M.R. 1989, "New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity", *J. Natl. Cancer Inst.* 81:577-586. Se añadieron células CEM-SS a 2 x 10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos que contenían diluciones de 1,5 veces o 2,0 veces de compuestos de ensayo, y se infectaron posteriormente con VIH-1 RF a una multiplicidad de infección de 0,470 o se infectaron de forma simulada sólo con medio. Seis días después de la infección, se

añadieron 50 µl de XTT (1 mg/ml de XTT tetrazolio, metosulfato de fenazina 0,02 nM) a los pocillos y la placa se reincubó durante cuatro horas. La viabilidad, determinada por la cantidad de XTT formazán producido, se cuantificó espectrofotométricamente por absorbancia a 450 nm. Los valores de densidad óptica se exportaron a la hoja de cálculo MacSynergy™ II (3, University of Michigan, Ann Arbor, MI) para análisis posterior.

Los datos de los experimentos se analizaron por la técnica de Prichard y Shipman usando el software MacSynergy™ II (Pritchard, M., N., Aseltine, K. R. y Shipman, C. 1992, MacSynergy™ II (versión 1.0) User's Manual. University of Michigan, Ann Arbor). La diferencia entre los efectos combinados observados y los esperados si las interacciones sucedieran independientemente se expresan como un volumen (micromolar x micromolar x porcentaje ($\mu M^2\%$)) por encima o por debajo de un plano que representa efectos no interactivos; es decir, el plano de aditividad. Los valores positivos por encima de un efecto aditivo a un intervalo de confianza de 95% son indicativos de sinergia, mientras que los valores negativos por debajo del efecto aditivo son indicativos de antagonismo.

Ejemplo 1: Combinaciones con (4*R*)-*N*-alil-3-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

Compuesto	Clase	Sinergia[a] ($\mu M^2\%$)	Antagonismo[a] ($\mu M^2\%$)
Nelfinavir	PI	197	-13
Ritonavir	PI	407	-0,77
Kaletra	PI	262	0,0
Efavirenz	NNRTI	130	-1,1
Nevirapina	NNRTI	203	0
Lamivudina	NRTI	115	-4,6
Zidovudina	NRTI	180	-0,88
Tenofovir	NRTI	125	0

[a]Los volúmenes se calcularon con software MacSynergy™ II a un intervalo de confianza de 95%. Los resultados representan la media de dos o tres experimentos independientes.

Ejemplo 2: Combinaciones con 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

Compuesto	Clase	Sinergia[a] ($\mu M^2\%$)	Antagonismo[a] ($\mu M^2\%$)	Citotoxicidad
Nelfinavir	PI	197	-0,28	ninguna
Lopinavir	PI	407	0	ninguna
Tenofovir	NRTI	262	-6,0	ninguna
3TC	NNRTI	130	0	ninguna
AZT	NNRTI	203	0	ninguna
Nevirapina	NNRTI	115	0	ninguna

[a]Los volúmenes se calcularon con software MacSynergy™ II a un intervalo de confianza de 95%. Los efectos antivirales se determinaron por reducción de tinción con XTT seis días después de la infección de células CEM-SS con VIH-1 RF. Todos los experimentos se realizaron en placas por triplicado.

Ejemplo 3: Combinaciones con *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

Compuesto	Clase	Sinergia[a] ($\mu M^2\%$)	Antagonismo[a] ($\mu M^2\%$)	Citotoxicidad
Nelfinavir	PI	229	0	ninguna
Tenofovir	NRTI	14	0	insignificante
3TC	NRTI	191	0	ninguna
Nevirapina	NNRTI	153	-2,4	insignificante
Efavirenz	NNRTI	78	0	ninguna

[a]Los volúmenes se calcularon con software MacSynergy™ a un intervalo de confianza de 95%. Los efectos antivirales se determinaron por reducción de tinción con XTT seis días después de la infección de células CEM-SS con VIH-1 RF. Todos los experimentos se realizaron en placas por triplicado

En los ejemplos que se describen a continuación, a menos 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 menos que se indique otra cosa.

Pueden adquirirse diversos materiales de partida y otros reactivos de

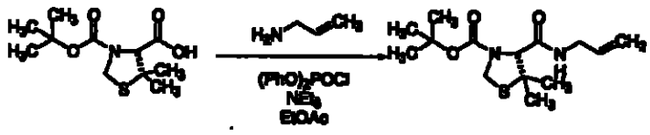
distribuidores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y pueden usarse sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa.

Las reacciones que se indican a continuación se realizaron a presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo secante, a temperatura ambiente (a menos que se indique otra cosa), en disolventes anhidros. La cromatografía analítica de capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice 60°F 254 con soporte de vidrio (Analtech (0,25 mm)) y se eluyó con las relaciones apropiadas de disolventes (v/v). Las reacciones se ensayaron por cromatografía líquida a alta presión (HPLC) y cromatografía de capa fina (TLC) y finalizaron cuando se juzgó por el consumo del material de partida. Las placas de TLC se visualizaron por UV, tinción con ácido fosfomolíbdico o tinción con yodo. Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en un instrumento Bruker que funcionaba a 300 MHz y los espectros de ^{13}C RMN se registraron a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtienen como soluciones en DMSO-d_6 o $CDCl_3$ (presentadas en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-d_6 ((2,50 ppm y 39,52 ppm)). Se usaron otros disolventes de RMN cuando fue necesario. Cuando se presentan las multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, a = ancho, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en Hertzios. Los espectros de infrarrojos se registraron en un Espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros, como gránulos de KBr o como soluciones en $CDCl_3$, y cuando se presentan están en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de masas se obtuvieron usando LC/MS o APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir. Todos los productos finales tenían una pureza superior a 95% (por HPLC a longitudes de onda de 220 nm y 254 nm).

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Ph" significa fenilo, $(PhO)_2POCl$ significa clorodifenilfosfato, "HCl" significa ácido clorhídrico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Na_2CO_3" significa carbonato sódico, "NaOH" significa hidróxido sódico, "NaCl" significa cloruro sódico, "NEt_3" significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "HOBt" significa hidroxi benzotriazol, "H_2O" significa agua, "$NaHCO_3$" significa hidrogenocarbonato sódico, "K_2CO_3" significa carbonato potásico, "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, "CH_3SO_3H" significa ácido metanosulfónico, " Ac_2O" significa anhídrido acético, "CH_3CN" significa acetonitrilo, y "KOH" significa hidróxido potásico.

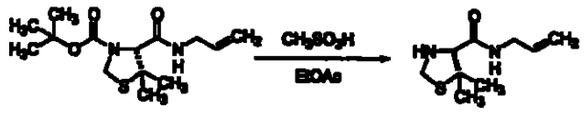
Ejemplo 4: Preparación de éster terc-butílico del ácido (4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico



Se añadió 3-terc-butil éster del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidina-3,4-dicarboxílico (que puede prepararse de acuerdo con los métodos 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) a un matraz de 5 l purgado con argón y se disolvió en EtOAc (1,25 l). La solución se enfrió a 2°C y después se añadió en una porción $(PhO)_2POCl$ (208 ml; 1,00 mol). Se añadió gota a gota NEt_3 (280 ml; 2,01 mol) mediante un embudo de adición y después la suspensión resultante se agitó a 0°C. Varios minutos después, se añadió gota a gota alilamina (75,4 ml; 1,00 mol). El baño de hielo se retiró y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente. Media hora después, se añadió HCl 1 N (750 ml; 0,750 mol). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación de 4 l usando EtOAc (50 ml) para el aclarado. Las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 7,2% (2 x 1,25 l) y después se transfirió a un embudo de destilación de 3 l y se diluyó con EtOAc (400 ml). La solución se secó azeotrópicamente y se concentró hasta un volumen de 800 ml por destilación de EtOAc a una atmósfera. Después de enfriar a 25°C, la solución en EtOAc amarillenta y transparente resultante de éster terc-butílico del ácido (4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico se llevó directamente a la siguiente etapa. Se retiró una alícuota y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido (4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco: p.f. = 94 - 98°C, ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,12 (s a, 1H), 5,88 (ddt ap., J = 10,2, 17,1, 5,6 Hz, 1H), 5,28 (dc ap., J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,18 (dd ap., J = 1,2, 10,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,14 (s a, 1H), 3,95 (t a, J = 5,4 Hz, 2H),

1,62 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H); ^{13}C RMN (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, 28,6, 24,6; MS (CI) *m/z* 301,1599 (301,1586 calc. para $C_{14}H_{25}N_2O_3S$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{14}H_{24}N_2O_3S$: C, 55,97; H, 8,05; N, 9,32; encontrado: C, 56,11; H, 8,01; N, 9,11.

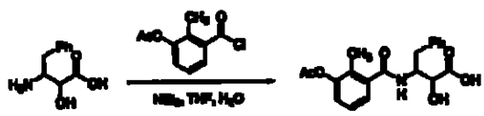
Ejemplo 5: Preparación de alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico



Se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (155 ml; 2,39 mol) a la solución en EtOAc de éster terc-butílico del ácido (4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico en un matraz de 3 l. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la solución se enfrió a 7°C y se vertió en ella H_2O (400 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación de 4 l [usando H_2O (30 ml) para aclarar] y las capas se separaron. La fracción orgánica se extrajo con H_2O (190 ml). Los extractos de H_2O combinados se transfirieron a un embudo de 5 l y se enfriaron a 8°C. El pH se ajustó de 0,4 a 9,3 usando NaOH 3 N (~1,05 l). Se vertió 2-metiltetrahidrofurano (1,55 l), seguido de la adición de NaCl (150 g). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. El pH se ajustó de nuevo a 9,0 usando NaOH 3 N (~1 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación de 4 l, usando 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) para aclarar, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (950 ml). Los extractos orgánicos se filtraron al vacío a través de Celite directamente en un matraz de destilación de 5 l, usando 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) para el aclarado. 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 se pesó una alícuota medida, lo que mostró que había 161 g de alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico en solución [84% de 3-terc-butil éster del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidina-3,4-dicarboxílico]. Después, esta solución se llevó directamente a la siguiente etapa. La alícuota concentrada anterior produjo alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico en forma de un sólido cristalino: p.f. = 45 - 47°C, ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,73 (s a, 1H), 5,87 (ddt ap., J = 10,2, 17,1, 5,7 Hz, 1H), 5,17 - 5,27 (m, 2H), 4,27 (AB c, J_{AB} = 9,7 Hz, Δv = 22,5 Hz, 2H), 2,84 (tt ap., J = 1,5, 5,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); ^{13}C RMN (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* 201,1083 (201,1062 calc. para $C_9H_{17}N_2OS$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_9H_{16}N_2OS$: C, 53,97; H, 8,05; N, 13,99; encontrado: C, 53,93; H, 8,09; N, 14,07.

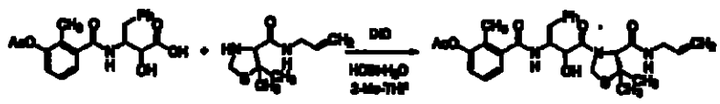
Ejemplo 6: Preparación de ácido (2*S*,3*S*)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico



Se añadió ácido (2*S*,3*S*)-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 at., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6123; e Ikunaka, M. et al. *Tetrahedron Asymm.* 2002, *13*, 1201; 185 g; 948 mmol) a un embudo de 5 l y se suspendió en THF (695 ml). Se vertió H_2O (695 ml), seguido de NEt_3 (277 ml; 1990 mmol). Después de agitar durante 45 min, la solución se enfrió a 6ºC. Después, se añadió gota a gota una solución de 3-clorocarbonil-2-metil-fenil éster del ácido acético (201 g; 948 mmol) en THF (350 ml). Media hora después, el pH se ajustó de 8,7 a 2,5 con HCl 6 N (~170 ml). Se añadió NaCl sólido (46 g), después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó vigorosamente mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió un embudo de decantación de 4 l, usando 1:1 de THF/H_2O (50 ml) para la transferencia, y después la fase acuosa inferior se retiró. La fracción orgánica se transfirió a un matraz de destilación de 5 l y después se diluyó con THF recién preparado (2,5 l). 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 recién preparado (2,0 l) y la solución se concentró hasta 1,85 l por destilación a una atmósfera y después se mantuvo a 55ºC. Se añadió gota a gota n-heptano (230 ml) mediante un embudo de adición y después la solución se sedimentó inmediatamente. Después de que se iniciara la cristalización, se añadió gota a gota más n-heptano (95 ml). La suspensión cristalina resultante se agitó vigorosamente durante 7 min. Después, se añadió más n-heptano (1,52 l) en forma de una corriente lenta. Después, la suspensión cristalina se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró al vacío y después la torta de filtro se lavó con 1:1 de THF/n-heptano (700 ml). Después de secar en un horno de vacío a 45-50ºC, 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 Et_3N al ~7% en moles·HCl: p.f. = 189 -191°C, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s a, 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 (dd ap., J = 2,9, 13,9 Hz, 1H), 2,76 (dd ap., J = 11,4, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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 calc. para $C_{20}H_{22}NO_6$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{20}H_{21}NO_6 \cdot 0{,}07\ Et_3N \cdot HCl$: 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,

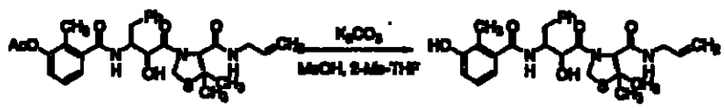
Ejemplo 7: Preparación de 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-propilcarbamoil]-2-metil-fenil éster del ácido acético



Se añadió ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (271 g; 731 mmol) a un embudo de 5 l que contenía una solución de alilamida del ácido (4R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico (161 g; 804 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (solución total de 1,20 l), mientras se usaba 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) para el aclarado. Se añadió HOBt·H_2O (32,6 g; 241 mmol), usando 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) para el aclarado. La suspensión blanca se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió diisopropilcarbodiimida (119 ml; 760 mmol) en tres porciones (40 ml + 40 ml + 39 ml) a intervalos de 30 min. Una hora después de la adición final de DIC, se añadió Celite (100 g) y la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró al vacío, mientras se usaba 2-metiltetrahidrofurano (400 ml) para aclarar los sólidos y lavar la torta de filtro resultante. El filtrado se transfirió un embudo de decantación de 4 l, usando 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) para el aclarado. La solución se lavó con HCl 1 N (1,25 l) y después con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (27 g), NaCl (134 g) y H_2O (1,25 l). La fase orgánica resultante se transfirió a un matraz de destilación de 3 l y después la solución se redujo hasta un volumen de 1,12 l por destilación de 2-metiltetrahidrofurano a una atmósfera. Después, la solución se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (230 ml) para llevar el volumen total a 1,35 l. Después de enfriar la solución a 23°C, la solución del 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-

propilcarbamoil]-2-metil-fenilo éster del ácido acético bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

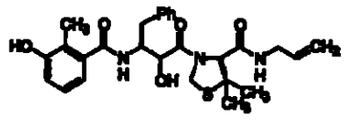
Ejemplo 8: Preparación de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico



Se añadieron sucesivamente MeOH (330 ml) y K_2CO_3 (66,9 g; 484 mmol) a una solución de 2-metiltetrahidrofurano de 3-[(1S,2S)-3-[(4R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-2-hidroxi-3-oxo-propilcarbamoil]-2-metil-fenilo éster del ácido acético bruto (cantidad teórica: 405 g; 731 mmol) en un matraz de 3 l a temperatura ambiente. Dos horas y media después, se añadió más K_2CO_3 (20 g; 144 mmol). Tres horas después, la mezcla de reacción se filtró al vacío sobre una capa de Celite, usando 4:1 de 2-metiltetrahidrofurano/MeOH (330 ml) para aclarar los sólidos y lavar la torta de filtro. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación de 6 l, usando 4:1 de 2-metiltetrahidrofurano/MeOH (80 ml) para el aclarado. La solución se diluyó con i-PrOAc (1,66 l) y después se lavó con una solución de NaCl (83,0 g) en H_2O (1,60 l). La fracción orgánica se lavó con HCl 0,5 N (1,66 l) y después 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 $MgSO_4$ (120 g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se filtró al vacío directamente en un matraz de destilación de 5 l, usando 2:1 de i-PrOAc/2-metiltetrahidrofurano (600 ml) para aclarar el embudo de decantación y el matraz Erlenmeyer y lavar el $MgSO_4$. El 2-metiltetrahidrofurano se desplazó por destilación a una atmósfera con la adición simultánea en cinco porciones de i-PrOAc (se usó un total de 3,60 l), mientras se mantenía un volumen mínimo del recipiente de ~2,50 l. La mezcla de cristalización resultante se enfrió a 75°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Después, la suspensión se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró al vacío, usando i-PrOAc (600 ml) para transferir y lavar los cristales. Después de secar en un horno de 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-tiazolidina-4-carboxílico cristalina. Este material se recristalizó como se describe a continuación.

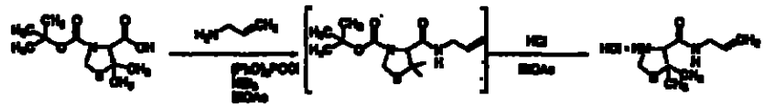
Ejemplo 9: Recristalización de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-

hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico



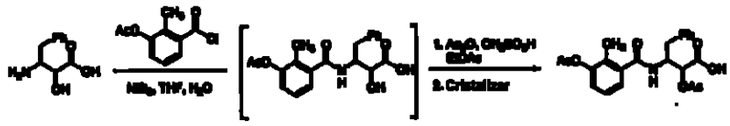
Se añadió alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico (193 g, 378 mmol) a un embudo de 5 l y después se suspendió en EtOAc (1,28 l). Después de calentar la suspensión a 76°C, se añadió MeOH (68 ml) y después la temperatura interna se redujo a 70°C. A la solución se le añadió gota a gota n-heptano (810 ml), mientras se mantenía la temperatura interna a 70°C. Después de que se completara la adición de n-heptano, la suspensión cristalina resultante se mantuvo a 70°C durante 30 min y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró al vacío, usando 1,6:1 de EtOAc/n-heptano (500 ml) para transferir y lavar los cristales. Después, los cristales se secaron en un horno de vacío a 45°C para dar 162 g (recuperación del 84%) de alilamida del ácido (4R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5"dimetil-tiazolidina-4-carboxílico purificada en forma de un sólido cristalino blanco: p.f. = 173 - 175°C, La ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~10:1, resonancias del rotámero principal 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 (d a, 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 del rotámero secundario δ 9,36 (s), 8,21 (d, J = 10,5 Hz), 7,82 (5, J = 5,8 Hz), 4,89 (s), 4,78 (AB c, 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 ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~10:1, resonancias del rotámero principal 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 del rotámero secundario 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 calc. para $C_{27}H_{34}N_3O_6S$, M + H^+), análisis elemental calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_6S$: C, 63,38; H, 6,50; N, 8,22; encontrado: C, 63,19; H, 6,52; N, 8,10.

Ejemplo 10: Preparación de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico; hidrocloruro



Una solución de 3-terc-butil éster del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidina-3,4-dicarboxílico (105 kg, 402 mol) y acetato de etilo (690 l) se trató con difenilclorofosfato (113 kg, 422 mol) y después se enfrió a 0°C. Se añadió NEt_3 (85,5 kg, 844 mol) mientras se mantenía la temperatura a 5°C, y después la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió alilamina (24,1 kg, 422 mol) mientras se mantenía la temperatura a 5°C. La mezcla se calentó a 20°C y después se inactivó con HCl acuoso al 10% en peso (310 l). Después de la separación de las capas, la fracción orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso al 8,6% en peso (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 combinados que contenían el producto se secaron por destilación azeotrópica a una atmósfera, mientras se mantenía un volumen mínimo del recipiente de aproximadamente 315 l. La suspensión resultante de éster terc-butílico del ácido (R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico se enfrió a 5°C. Una solución al 13% en peso de HCl anhidro (36,8 kg, 1008 mol) en acetato de etilo (263 l) se enfrió a 5°C y después se añadió a la suspensión de éster terc-butílico del ácido (R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidina-3-carboxílico mientras se mantenía la temperatura a 15°C. La suspensión resultante se mantuvo a 20°C durante 19 h y después se enfrió y se mantuvo a 5°C durante 2 h. Después, la suspensión se filtró, usando acetato de etilo frío para el aclarado. La torta húmeda se secó al vacío a 45°C para dar 90,5 kg (95,2%) de hidrocloruro de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (t ap., 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 c, 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); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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 calc. para $C_9H_{17}N_2OS$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_9H_{17}ClN_2OS$: 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.

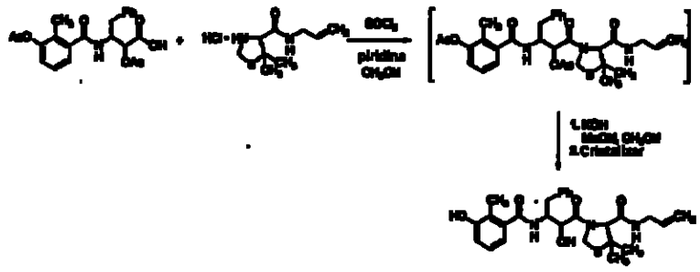
Ejemplo 11: Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico



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 NEt_3 (120 kg, 1183 mol) y H_2O (414 l) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0°C. A un reactor separado se le añadió 3-clorocarbonil-2-metil-fenil éster del ácido acético (120 kg, 563 mol) y después se disolvió en THF (185 l). La solución resultante de 3-clorocarbonil-2-metil-fenilo éster del ácido acético se enfrió a 10°C y después se añadió a la mezcla de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico mientras se mantenía la temperatura <10°C durante la adición. La mezcla bifásica resultante se agitó a 5°C durante 1 h y después se ajustó a pH 2,5-3,0 con HCl concentrado (62 kg). Después, la mezcla se calentó a 25°C y las capas se separaron. 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. Después, el THF se reemplazó por acetato de etilo por destilación a una atmósfera, mientras se mantenía a un volumen mínimo del recipiente de 1500 l. La solución resultante se enfrió a 25°C y después se 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 h. La mezcla se enfrió a 25°C y después se inactivó con H_2O (1320 l) mientras se mantenía la temperatura a 20°C. Después de la retirada de la capa acuosa, la fracción orgánica se cargó con acetato de etilo (658 l) y H_2O (563 l). Después de la agitación, la fase acuosa se retiró. La fracción orgánica se lavó dos veces con NaCl acuoso al 13% en peso (2 x 650 l). La fracción orgánica se concentró parcialmente y se secó por destilación al vacío (70-140 mm de Hg) hasta un volumen de aproximadamente 1500 l. La solución resultante se calentó a 40°C y después se cargó con n-heptano (1042 l) mientras se mantenía la temperatura a 40°C. La solución se pipetó con ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (0,1 kg) y después se añadió lentamente más n-heptano (437 l). La mezcla de cristalización se mantuvo a 40°C durante 1 h. Se añadió más n-heptano (175 l) mientras se mantenía la temperatura a 40°C. La suspensión cristalina se enfrió y se mantuvo a 25°C durante 1 h y después a 0°C durante 2 h. La suspensión se filtró, usando n-heptano para el aclarado. La torta húmeda se secó al 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; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,35 (m, 5H), 7,13 (t ap., J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d ap., J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d ap., 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), 2,90 (dd, J = 10,0, 14,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) 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 calc. para $C_{22}H_{23}NO_7$: 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 calc. para $C_{22}H_{24}NO_7$, M + H^+).

Ejemplo 12: Preparación de (4R)-N-alil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

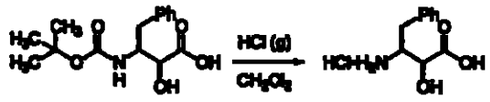


Una solución de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (140 kg, 339 mol), CH_3CN (560 l) y piridina (64,3 kg, 813 mol) se enfrió a 15°C. Se cargó $SOCl_2$ (44,3 kg, 373 mol) mientras se mantenía la temperatura a 15°C. La mezcla se mantuvo a 15°C durante 1 h. Un reactor separado se cargó con hidrocloruro de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico (96,6 kg, 408 mol), CH_3CN (254 l) y piridina (29,5 kg, 373 mol) y después se enfrió a 15°C. La solución de cloruro de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico se añadió a la solución de alilamida del ácido (R)-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico, mientras se mantenía la temperatura a 15°C. La mezcla se mantuvo a 15°C durante 6 h. Un reactor separado se cargó con KOH (167 kg, 2709 mol) y metanol (280 l) usando una camisa de refrigeración 0°C. La solución de KOH/metanol resultante se enfrió a 5°C. La mezcla bruta de 3-[(1S,2S)-2-acetoxi-3-[(R)-4-alilcarbamoil-5,5-dimetil-tiazolidin-3-il]-1-bencil-3-oxo-propilcarbamoil]-2-metil-fenil éster del ácido acético se añadió a la solución de KOH/metanol mientras se mantenía la temperatura a 10°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se mantuvo a 25°C durante 3

h. La mezcla se cargó con H_2O (840 l) y acetato de etilo (840 l) y después se siguió de acidificación a pH 5-6,5 con HCl concentrado (85 kg) mientras se mantenía la temperatura a 20°C. Las capas resultantes se separaron. La fracción orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 6,8% en peso (770 l), una solución acuosa de HCl/NaCl (H_2O: 875 l; HCl conc.: 207 kg; NaCl: 56 kg), $NaHCO_3$ acuoso al 8,5% en peso (322 l) y después con NaCl acuoso al 3,8% en peso (728 l). La fracción orgánica resultante se concentró parcialmente por destilación a una atmósfera. El disolvente se intercambió por acetato de etilo por destilación continua y manteniendo la temperatura del recipiente a ≥70°C. Se añadió acetato de etilo de tal forma que el volumen del recipiente permaneció a aproximadamente 840 l. Después, la solución se enfrió a 20°C y se mantuvo a esta temperatura hasta que se observó la cristalización, se añadió n-heptano (280 l) y la suspensión se agitó a 15°C durante 4 h. Los cristales se filtraron, usando una mezcla fría 2,4:1 (v/v) de acetato de etilo/n-heptano para el aclarado. La torta húmeda se secó al vacío a 45°C para proporcionar alilamida del ácido (R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico bruta. La decoloración y la recristalización se realizaron como se indica a continuación: Una mezcla de alilamida del ácido (R)-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butiril]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico bruta, carbono ADP (21 kg), Supercel (3 kg) y acetato de etilo (780 l) se calentó a 70°C. A la mezcla se la añadió CH_3OH (40 l). La mezcla se filtró y el filtrado transparente resultante se calentó a reflujo a una atmósfera para iniciar la destilación. El CH_3OH se desplazó como se indica a continuación: se cargó acetato de etilo (388 l) mientras se mantenía el volumen del recipiente a aproximadamente 840 L y a 70°C. La solución se cargó lentamente con n-heptano (316 l) mientras se mantenía una temperatura de 70°C. Después, la mezcla se enfrió a 20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. Los cristales se filtraron, usando 2,1:1 (v/v) de acetato de etilo/n-heptano frío para el aclarado. La torta húmeda se secó al 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-tiazolidina-4-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco: p.f. = 173 - 175°C. La ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~10:1, resonancias del rotámero principal 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 (d a, J = 6,2 Hz, 1H), 4,98 -

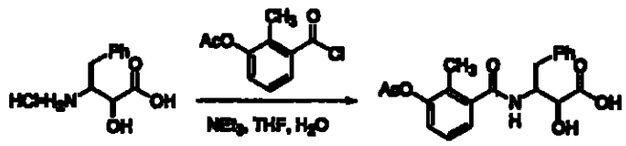
5,27 (m, 4H), 4,38 - 4,52 (m, 3H), 3,58 - 3,86 (m, 2H), 2,68 - 2,90 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 3H) [resonancias características del rotámero secundario δ 9,36 (s), 8,21 (d, J = 10,5 Hz), 7,82 (5, J = 5,8 Hz), 4,89 (s), 4,78 (AB c, J_{AB} = 9,8 Hz, Δv = 27,1 Hz), 4,17 - 4,24 (m), 2,93 - 3,01 (m), 1,87 (s), 1,41 (s)]; la ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla de rotámeros ~10:1, resonancias del rotámero principal 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 del rotámero secundario 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 calc. para $C_{27}H_{34}N_3O_6S$, M + H^+), análisis elemental calc. para $C_{27}H_{33}N_3O_6S$: C, 63,38; H, 6,50; N, 8,22; encontrado: C, 63,19; H, 6,52; N, 8,10.

Ejemplo 13: Preparación de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico; hidrocloruro



Se burbujeó gas HCl (51 g, 1,4 mol) en una suspensión de ácido (2S,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (163 g, 551 mmol) y CH_2Cl_2 (2,0 l) a 0°C. La suspensión blanquecina resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por ^1H RMN de una alícuota concentrada mostró una conversión de aproximadamente 95% en el producto. La suspensión se enfrió a 0°C y se burbujeó más gas HCl (46 g, 1,3 mol) en la suspensión. Después de calentar a temperatura ambiente, la suspensión se agitó durante una noche. La suspensión se filtró al vacío, el sólido se aclaró con CH_2Cl_2 (200 ml) y después el sólido se secó en un horno de vacío a 45°C durante 24 h para dar 129 g (100%) de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico; hidrocloruro en forma de un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s a, 1H), 8,25 (s a, 3H), 7,22-7,34 (m, 5H), 4,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 2,84 (porción AB de ABX, J_{AX} = 11,0 Hz, J_{BX} = 2,8 Hz, Δv = 19,6 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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 calc. para $C_{10}H_{14}NO_3$, M - Cl).

Ejemplo 14: Preparación de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico



Se añadió NEt_3 (186 ml, 1,34 mol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico; hidrocloruro (100 g, 432 mmol), H_2O (320 ml) y tetrahidrofurano (320 ml). La suspensión se enfrió a 4°C y se añadió gota a gota una solución de 3-clorocarbonil-2-metil-fenil éster del ácido acético (93,6 g, 440 mmol) y THF (160 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución se enfrió a 10°C y el pH se ajustó a 2,0 usando HCl 6 N (87 ml). Se añadieron 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 $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen de 330 ml usando un evaporador rotatorio y después se diluyó con tetrahidrofurano (230 ml). Se añadió lentamente n-heptano (1,2 l) y la suspensión blanca resultante del sólido se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró al vacío, el sólido se aclaró con n-heptano (2 x 500 ml) y el sólido se secó en un horno de vacío a 45°C durante 24 h para dar 150 g (93,6%) de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco que se estaba contaminado con Et_3N al ~7,7% en moles·HCl: p.f. = 189 - 191°C, ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s a, 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 (dd ap., J = 2,9, 13,9 Hz, 1H), 2,76 (dd ap., J = 11,4, 13,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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* 372,1484 (372,1447 calc. para $C_{30}H_{22}NO_6$, M + H^+).

Ejemplo 15: Preparación de una dispersión secada por pulverización de (4R)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

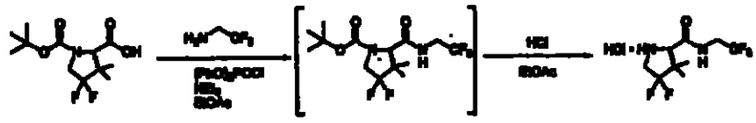
Se formó una solución de pulverización que contenía 300 g de (4R)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, 33,3 g de hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS) y 3000 g de metanol como se indica a continuación. El HPMCAS y el metanol se combinaron en un recipiente y se mezclaron durante

aproximadamente 2 horas, dejando que se disolviera el HPMCAS. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se añadiera la cantidad completa de polímero. Después, a esta mezcla se le añadió directamente (4R)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Después, esta mezcla se filtró pasándola a través de un filtro con un tamaño de malla 250 μm para retirar cualquier material insoluble grande de la mezcla, formando de esta manera la solución de pulverización.

La solución de pulverización se bombeó usando una bomba de alta presión hasta un secador por pulverización (un Secador por Pulverización Portátil Niro tipo XP con un Recipiente de Proceso con Alimentación de Líquidos ("PSD-1")), equipado con una boquilla a presión (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body) (SK 76-16). El PSD-1 se equipó con una extensión de cámara de 9 pulgadas (22,86 cm). La extensión de cámara de 9 pulgadas (22,86 cm) se añadió al secador por pulverización para aumentar la longitud vertical del secador. La longitud añadida aumentó el tiempo de residencia dentro del secador, lo que permitió que el producto se secara antes de alcanzar la sección inclinada del secador por pulverización. El secador por pulverización también se equipó con una placa difusora circular 316 SS con orificios perforados de 1/16 pulgadas (0,15 cm), que tenían un área abierta de 1%. Esta pequeña área abierta dirigía el flujo del gas secante para minimizar la recirculación de producto dentro del secador por pulverización. La boquilla estaba situada al mismo nivel que la placa difusora durante la operación. Se usó una bomba de alta presión Bran + Lubbe para liberar el líquido a la boquilla. La bomba se continuaba por un regulador de pulsaciones para minimizar la pulsación en la boquilla. La solución de pulverización se bombeó hasta el secador por pulverización a aproximadamente 180 g/min a una presión de 200 psig (1378 kPa). El gas secante (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 secante salieron del secador por pulverización a una temperatura de 60°C. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió en un ciclón. La dispersión amorfa sólida formada usando el procedimiento anterior se secó posteriormente usando un secador de bandeja de convección de un solo paso Gruenberg que funcionaba a 40°C durante 6 horas. Después del secado, la dispersión se equilibró con aire y humedad ambientales (20°C/50% de HR) durante

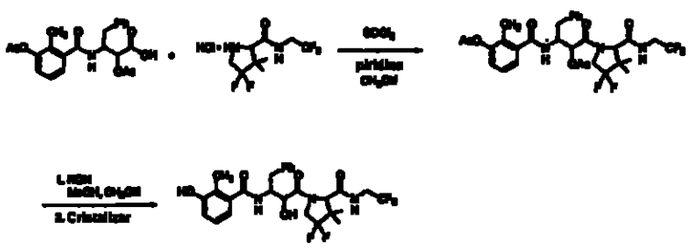
8 horas.

Ejemplo 16: Preparación de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro



Se añadió lentamente NEt_3 (75,2 g, 743 mmol) a una solución a 10ºC de 1-terc-butil éster del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (98,3 g, 352 mmol), clorodifenilfosfato (101 g, 376 mmol) y acetato de etilo (1,0 l). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 45 min y después se enfrió a 10ºC. Se añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetilamina (39,5 g, 399 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 h. Se añadió ácido cítrico acuoso al 20% (1,0 l) y las capas resultantes se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 500 ml) y después con NaCl acuoso saturado (300 ml), La fracción orgánica resultante se concentró hasta un peso de 900 g usando un evaporador rotatorio. Al concentrado se le añadió una solución de HCl 3 N/acetato de etilo (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 ml), y después se secó en un horno de vacío a 55ºC para proporcionar 98,0 g (93,9%) de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro en forma de un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s a, 2H), 9,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,17-4,33 (m, 2H), 3,68-4,02 (m, 3H), 1,23 (d ap., J = 2,1 Hz, 3H), 0,97 (d ap., J = 2,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,6, 127,9 (dd, J_{CF} = 250,2, 257,2 Hz), 125,6 (c, 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 (dd ap., J_{CF} = 2,3, 5,8 Hz); MS (CI) *m/z* 261,1015 (261,1026 calc. para $C_9H_{14}N_2OF_5$, M - HCl + H^+); análisis elemental calc. para $C_9H_{14}N_2OClF_5$: 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 17: 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



Se añadió piridina (149 g, 1,89 mol) a una solución de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2-metil-benzoilamino)-4-fenil-butírico (193 g, 468 mmol) y acetonitrilo (1,6 l) a temperatura ambiente y después la mezcla se enfrió a 10°C. Se añadió una solución de $SOCl_2$ (62,3 g, 523 mmol) y acetonitrilo (50 ml) durante 15 min y después la refrigeración se interrumpió. 15 minutos después, se añadió más $SOCl_2$ (0,80 g, 6,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min, la mezcla se enfrió a 10°C. Se añadió en porciones (2,2,2-trifluorometil)-amida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro de la Síntesis 3 (139 g, 468 mmol) durante 15 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 10°C. Después, se añadió una solución a 5°C de KOH (análisis 85%; 186 g, 2,82 mol) y metanol (1,1 l) durante 10 min, seguido de la adición de K_2CO_3 (51,8 g, 375 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró hasta un peso de 1,5 kg usando un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se repartió entre HCl 0,5 N (1,6 l) y acetato de etilo (1,4 l), y las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,4 l), HCl 0,5 N (1,6 l) y después con H_2O (1,4 l). La fracción orgánica se concentró hasta un sólido húmedo usando un evaporador rotatorio y después se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50°C durante 24 h. El sólido resultante se disolvió en etanol absoluto (800 ml) y después se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se disolvió una vez más en etanol (800 ml), después se concentró en un evaporador rotatorio y después se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 h. El sólido se disolvió en etanol y después se añadió lentamente HCl 0,11 N (820 ml). Se añadió lentamente H_2O (950 ml) y la suspensión de cristales resultante se agitó durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol/H_2O (1:3, 200 ml) y se secó en un horno de vacío a 55°C para proporcionar 259 g (96,9%) del compuesto del título en forma de un sólido; la ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~20:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal δ 9,34 (s, 1H), 8,66 (t ap., J = 6,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 6,96 (t ap., 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 (dd ap., J = 10,5, 13,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H) [resonancias características del rotámero secundario δ 8,62 (5, J = 6,5 Hz), 5,35 (d, J = 7,6 Hz), 1,86 (s)]; la ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~20:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal 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 (c, 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 del rotámero secundario δ 171,7, 139,1, 129,5, 68,7, 47,0 (t), 16,5 (d)]; MS (CI) *m/z* 572,2189 (527,2184 calc. para $C_{27}H_{31}N_3O_6F_5$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{27}H_{30}N_3O_6F_5$: 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.

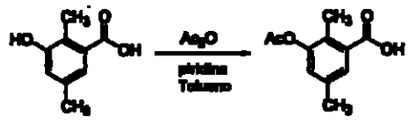
Ejemplo 18: Preparación de una dispersión secada por pulverización de 4,4-difluoro-1-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-3,3-dimetil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-L-prolinamida

Se preparó una dispersión amorfa sólida que contenía 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 al 90% en peso y HPMCAS-M al 10% en peso (AQUOT-MG, disponible en Shin Etsu) como se indica a continuación. Primero, se formó una solución de pulverización que contenía 39,0 g 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, 4,34 g de HPMCAS-M y 390 g metanol como se indica a continuación. El HPMCAS-M se añadió a metanol en un recipiente y se agitó. Después, a esta mezcla se le añadió directamente 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 y la mezcla se agitó durante un total de 2 horas. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se añadieran y disolvieran todos los ingredientes. La solución de pulverización se añadió a un depósito y se presurizó usando nitrógeno comprimido para pasar la solución a través de un filtro en serie (tamaño de malla 140 μm) y después a un inyector de torbellino a presión (boquilla a presión Schlick Nº1) situado en una cámara de secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 14. La solución de pulverización se presurizó a una presión de aproximadamente 75 psig (517 kPa) y a un caudal de aproximadamente

10 g/min. El gas secante (nitrógeno) se introdujo en la cámara de secado por pulverización a un caudal de aproximadamente 400 g/min y a una temperatura de entrada de aproximadamente 125°C. El disolvente evaporado y el gas secante salieron del secador por pulverización a una temperatura de 60°C. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió en un ciclón.

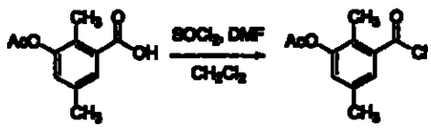
La dispersión amorfa sólida formada usando el procedimiento anterior se secó posteriormente usando un secador de bandeja de convección de paso unitario Gruenberg que funcionaba a 40°C/15% de HR durante 6 horas. Después del secado, la dispersión se equilibró con aire y humedad ambientales (20°C/50% de HR) durante 2 horas.

Ejemplo 19: Preparación de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico



Se añadieron secuencialmente piridina (34,0 ml, 419 mmol) y anhídrido acético (150 ml, 1,59 mol) 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 en una atmósfera de argón durante 6 h. El calentamiento se interrumpió y, mientras se agitaba la mezcla cuando aún estaba caliente, se añadió n-heptano (2,10 l). La mezcla se dejó enfriar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró, usando n-heptano para aclarar, y el sólido se secó en un horno de vacío a 50°C para dar 212 g (80,1%) de ácido 3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoico en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. = 153-154°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,5 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, 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 calc. para $C_{11}H_{13}O_4$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{11}H_{12}O_4$: C, 63,45; H, 5,81; encontrado: C, 63,54; H, 5,88.

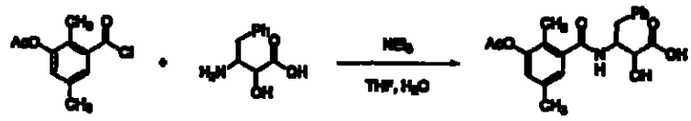
Ejemplo 20: Preparación de 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético



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 h. Se añadió n-heptano (1,03 l), seguido de la lenta adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (2,06 l) y después las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (1,00 l), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 193 g (86,2%) de 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. = 52-54°C; ^1H RMN (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 RMN (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 calc. para $C_{11}H_{11}O_3Cl$: C, 58,29; H, 4,89; encontrado: C, 58,64; H, 4,89.

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



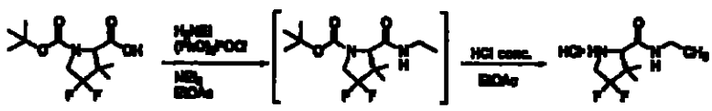
Se añadió NEt_3 (265 ml, 1,88 mol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butírico (175 g, 896 mmol), tetrahidrofurano (875 ml) y H_2O (875 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de 3-clorocarbonil-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético (193 g, 854 mmol) y tetrahidrofurano (430 ml). Una hora después, se añadió H_2O (225 ml), seguido de la lenta adición de HCl 3 N (390 ml). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El sólido se filtró, usando H_2O (430 ml) para el aclarado. Después de secar en un horno de 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 Et_3N al ~6% en moles·HCl: p.f. = 220-224°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s a, 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 (s a, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,91 (dd ap., J = 3,0, 14,0 Hz, 1H), 2,74 (dd ap., J = 11,1, 14,1 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,72 (s, 3H) [resonancias características de Et_3N·HCl: δ 3,09 (c, J = 7,3 Hz), 1,18 (t, J = 7,3 Hz)]; ^{13}C RMN (75 MHz, 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 Et_3N·HCl: δ 45,9, 8,8]; MS (CI) *m/z* 386,1600 (386,1604 calc. para $C_{21}H_{24}NO_6$, M + H^+); análisis elemental calc. para

$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 0{,}08\ Et_3N \cdot HCl$: C, 65,08; H, 6,17; N, 3,82; encontrado: C, 64,88; H, 6,10; N, 3,68,

Ejemplo 22: Preparación de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butírico

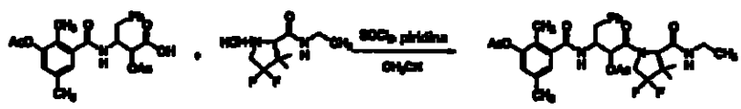
Se añadieron sucesivamente ácido metanosulfónico (16,5 ml, 253 mmol) y anhídrido acético (91,0 ml, 960 mmol) a una suspensión de ácido (2S,3S)-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (296 g, 768 mmol) en acetato de etilo (3,00 l) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h y después la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La solución se lavó secuencialmente con H_2O (2,0 l), con NaCl acuoso semi-saturado (2,0 l) y después con NaCl acuoso saturado (1,0 l). La fracción orgánica resultante se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen por destilación a una atmósfera. El calentamiento se interrumpió y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar una suspensión. Se añadió n-heptano (3,0 l) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró, usando 1:2 de acetato de etilo/n-heptano (1,5 l) para el aclarado. Después de secar en un horno de vacío a 50°C, se obtuvieron 316 g (96,3%) de ácido (2S,3S)-2-acetoxi-3-(3-acetoxi-2,5-dimetil-benzoilamino)-4-fenil-butírico en forma de un sólido blanco: p.f. = 185-186°C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 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); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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 calc. para $C_{23}H_{26}NO_7$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{23}H_{25}NO_7$: C, 64,63; H, 5,90; N, 3,28; encontrado: C, 64,79; H, 5,96; N, 3,15.

Ejemplo 23: Preparación de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro



Se añadió clorodifenilfosfato (38,4 ml, 185 mmol) a una solución de 1-terc-butil éster del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-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). La refrigeración se interrumpió y la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. 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 a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió ácido cítrico acuoso al 20% (490 ml) y después las capas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (490 ml) y después las capas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron hasta 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 una 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 después se filtró, usando acetato de etilo (100 ml) para el aclarado. Después de secar al vacío a temperatura ambiente, se obtuvieron 37,4 g (88,2%) de etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro en forma de un sólido blanco: p.f. = 238-239°C (descomp.); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,3 (s a, 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 (d ap., J = 2,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d ap., J = 2,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) 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 (dd ap., J_{CF} = 2,1, 5,4 Hz), 14,8; MS (CI) *m/z* 207,1317 (207,1309 calc. para $C_9H_{17}N_2OF_2$, M - HCl + H^+); análisis elemental calc. para $C_9H_{17}ClF_2N_2O$: C, 44,54; H, 7,06; N, 11,54; F, 15,66; encontrado: C, 44,40; H, 7,06; N, 11,65; F, 15,61.

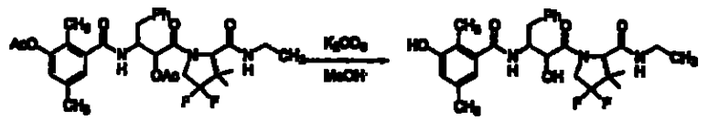
Ejemplo 24: Preparación de 3-{(1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil}-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético



Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (1,90 ml, 25,8 mmol) a una solución a 0°C 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 a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0°C. Se añadió en una porción etilamida del ácido (2S)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidina-2-carboxílico; hidrocloruro (5,71 g, 23,5 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado (110 ml) y metil t-butil éter (110 ml) y las capas resultantes se separaron. La fracción orgánica resultante se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 20% (90 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (70 ml) y NaCl acuoso saturado (70 ml). A la fracción orgánica resultante se le añadió carbono activado (14 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró sobre Celite, usando metil t-butil éter para el aclarado. El filtrado se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta un volumen de ~90 ml usando un evaporador rotatorio. Esta solución de 3-{(1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil}-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético bruto se llevó directamente a la siguiente etapa. Los datos analíticos se obtuvieron concentrando una muestra de esta solución: p.f. = 88-93°C; la ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~10:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal: 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 (dd ap., J = 2,4, 13,8 Hz, 1H), 2,78 (dd ap., J = 11,7, 13,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,22 (s a, 3H), 1,07 (s a, 3H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H) [resonancias características del rotámero secundario: 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 RMN (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~10:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal: 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_{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, 20,5, 17,6 (d, J_{CF} = 7,0 Hz), 15,0, 12,2 [resonancias características del rotámero secundario: 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 calc.

para $C_{32}H_{40}N_3O_7F_2$, M + H^+); análisis elemental calc. 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 25: Preparación de *N*-etil-4,4-difluoro-1-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2,5-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-3,3-dimetil-L-prolinamida



Se añadieron metanol (30,0 ml) y K_2CO_3 (7,16 g, 51,7 mmol) a la solución en metil t-butil éter de 3-[(1S,2S)-2-acetoxi-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-4,4-difluoro-3,3-dimetil-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propilcarbamoil]-2,5-dimetil-fenil éster del ácido acético (preparado anteriormente) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la solución amarilla resultante se diluyó con acetato de etilo (140 ml), HCl 1 N (50 ml) y HCl 0,5 N (140 ml) y después las capas se separaron. 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). Después, la fracción orgánica se concentró hasta un volumen de ~100 ml por destilación a una atmósfera y después la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente éter diisopropílico (190 ml) y la suspensión cristalina resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, usando éter diisopropílico (50 ml) para el aclarado. Después de secar al 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; la ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~9:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal: 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 (dd ap., J = 2,0, 13,5 Hz, 1H), 2,72 (dd ap., 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 del rotámero secundario: 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 RMN (75 MHz, DMSO-d_6) mostró una mezcla ~9:1 de rotámeros. Resonancias del rotámero principal: 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, 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 del rotámero secundario: δ 171,8, 169,7, 168,0, 138,8, 129,5, 23,1, 14,9; MS (CI) *m/z* 532,2614 (532,2623 calc. para $C_{28}H_{36}N_3O_5F_2$, M + H^+); análisis elemental calc. para $C_{28}H_{35}F_2N_3O_5$: 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 26: 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-dimetilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-3,3-dimetil-L-prolinamida

Se preparó una dispersión amorfa sólida que contenía 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 al 90% en peso y HPMCAS-M al 10% en peso (AQOAT-MG, disponible en Shin Etsu) como se indica a continuación. Primero, se formó una solución de pulverización que contenía *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 al 9,0% en peso, HPMCAS-M al 1,0% en peso y metanol al 9,0% en peso como se indica a continuación. El HPMCAS-M se añadió a metanol en un recipiente y se agitó. Después, a esta mezcla se le añadió directamente *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 y la mezcla se agitó durante un total de 2 horas. La mezcla resultante tenía una ligera turbidez después de que se añadieran y se disolvieran todos los ingredientes.

La solución de pulverización se añadió a un depósito y se presurizó usando nitrógeno comprimido para pasar la solución a través de un filtro en serie (tamaño de malla 140 μm) y después a un inyector de torbellino a presión (boquilla a presión Schlick Nº1) situado en una cámara de secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 14. La solución de pulverización se presurizó a una presión de aproximadamente 75 psig (517 kPa) y a un caudal de aproximadamente 10 g/min. El gas secante (nitrógeno) se introdujo en la cámara de secado por pulverización a un caudal de aproximadamente 400 g/min y a una temperatura de entrada de aproximadamente 125ºC. El disolvente evaporado y el gas secante salieron del secador por pulverización a una temperatura de 60ºC. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió en un ciclón. La dispersión amorfa sólida formada usando el procedimiento anterior se secó posteriormente usando un secador de bandeja de convección de un solo paso Gruenberg que funcionaba a 40ºC/5% de HR durante un mínimo de 10 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (4R)-*N*-alil-3-{(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

2. 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 sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

3. 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 sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina y tenofovir.

5. Un método para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que

comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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-tiazolidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

6. Un método para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

7. Un método para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que comprende administrar a dicho mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

8. El uso 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-tiazolidina-4-carboxamida, o una sal

farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5 y agentes anti-infecciosos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

9. El uso 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5 y agentes anti-infecciosos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

10. El uso 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, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CC5 y agentes anti-infecciosos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de compuestos. La presente invención también se refiere a las composiciones que comprenden ciertos compuestos útiles como inhibidores de la enzima proteasa de VIH y al menos un agente terapéutico adicional.

Ing SIC
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074304- -00000-0000
Fec: 2006-07-25 17:13:24 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII
Cla: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION
Folios: 116

117

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 [ ]

FdB

Firma Responsable

Fecha 28 JUL-6

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

OLARTERAISBECK

061136

118

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074304- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 17:13:24 Dep: 2020 NUEVACREACION
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 11b

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-08-06

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] 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. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual _____

Número 79.782.747Bta

TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: JENNIFER LOU HAMMOND, AMY KAREN PATICK

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

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000101 Fecha Enero 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/082362 Fecha Septiembre 9, 2005

(6) **Título (54)** COMBINACIONES TERAPÉUTICAS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/40, 31/41, A61P 31/18.

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Enero 30, 2004	60/540.749
US	Octubre 1, 2004	60/615.000

Comprobante de pago No. 06-56,520 **Fecha** Julio 25, 2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL

(21) **No.SOLICITUD:**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(30) **PRIORIDAD:**

(31) **No.DE SOLICITUD:**

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(33) **PAÍS:**

(51) **INT.CL.:**

(71) **SOLICITANTE:**

(72) **INVENTOR(ES):**

(74) **APODERADO:**

(54) **TÍTULO:**

(57) **FIGURAREPRESENTATIVA:**

119

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (4R)-*N*-alil-3-[(2*S*,3*S*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

2. 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 sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

3. 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 sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y al menos un agente terapéutico adicional elegido entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inmunomoduladores, antagonistas de CCR5 y agentes anti-infecciosos.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige entre nelfinavir, ritonavir, lopinavir, kaletra, efavirenz, nevirapina, lamivudina, zidovudina y tenofovir.

5. Un método para tratar una infección por VIH en un mamífero infectado, que

www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL

(21) **No.SOLICITUD:**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(30) **PRIORIDAD:**

(31) **No.DE SOLICITUD:**

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(33) **PAÍS:**

(51) **INT.CL.:**

(71) **SOLICITANTE:**

(72) **INVENTOR(ES):**

(74) **APODERADO:**

(54) **TÍTULO:**

(57) **FIGURA REPRESENTATIVA:**

148120

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 74304
	Solicitud internacional	IB2005/000101
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10481

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IPEA/402, emitido por la autoridad competente.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

3. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

119
121

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:6 74304

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 SET. 2006
adpal