

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-95880

54. TITULO COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE

INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

FN 24-10-2006

P. Alvarado

SS

PETITORIO

AS: 102.089



SUPLENTE DE PATENTE
Rad: 06-095880-00000-0000
Fee: 2006-09-22 17:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEMII
Eve. 378 FASENACIONALI
Ad 411 PRESENTACION Folios: 123

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

29/10/06

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and
Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
Número 80 410.337
TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Pin-Fang Lin, Beata Nowicka-Sana, Gregory Yamanaka

Dirección: 169 Northford Road, Branford, CT 06405, US; 100 Barn Hill Lane, Newington,
CT 06111, US; 22 Brookview Lane, Middletown, CT 06457, Estados Unidos de América
(Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/006277

Fecha 01-03-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/102392 A2

Fecha 03-11-2005

Título (54): COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/496 A61K 45/06 A61P 31/18

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

US

(32) Fecha

24-03-2004

(31) Número de Solicitud

60/555.767

9 Comprobante de pago No. 06-59.356

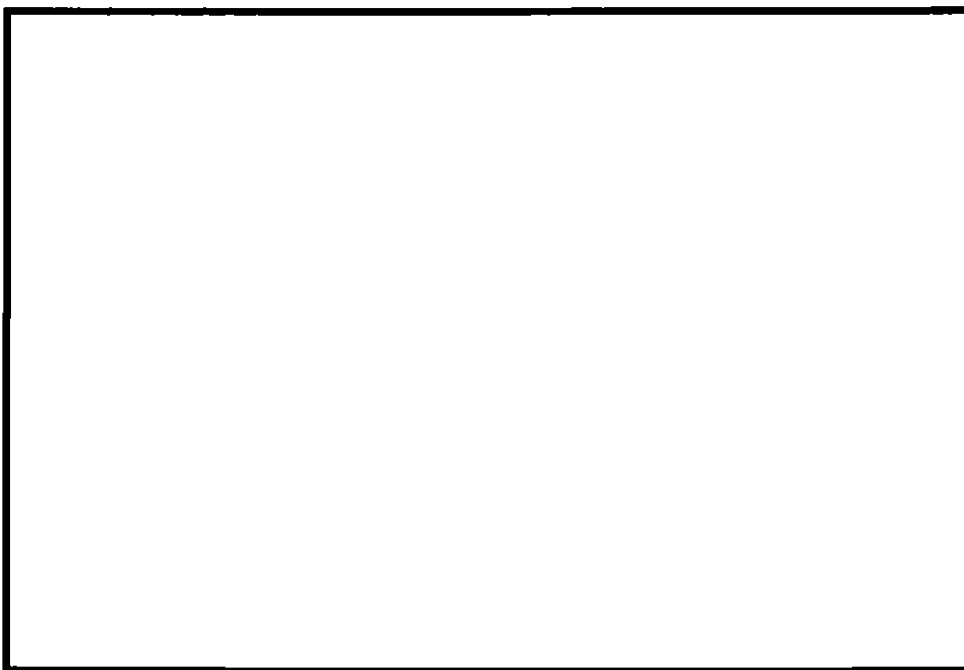
Fecha 22-09-2006

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

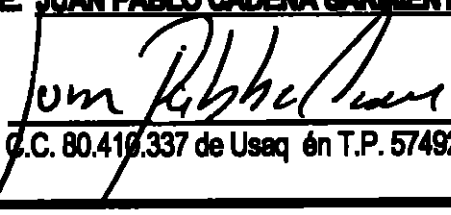
2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ Foto final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios y Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.416.337 de Usaq en T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

Rad. 06-095880-00000-0000
Fec: 2006-08-22 17:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,356
FECHA : AGOSTO 4 DE 2006

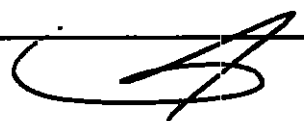
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54972416	03/08/2006	39,480,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/006277 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES/ RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

EXPEDIENTE No. _____ CLASIFICACION _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

PRORROGA _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

TRASPASO A _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

INVENTOR (ES) PIN-FANG LIN BEATA NOWICKA-SANS GREGORY YAMANAKA

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

15-102089
5

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/102392 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06,
31/496, A61P 31/18

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.

(21) International Application Number:
PCT/US2005/006277

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KH, 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).

(22) International Filing Date: 1 March 2005 (01.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/555,767 24 March 2004 (24.03.2004) US

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route
206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIN, Pin-Fang
[US/US]; 169 Northford Road, Branford, CT 06405 (US).
NOWICKA-SANS, Beata [US/US]; 100 Barn Hill Lane,
Newington, CT 06111 (US). YAMANAKA, Gregory
[US/US]; 22 Brookview Lane, Middletown, CT 06457
(US).

(74) Agents: EPPERSON, James et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

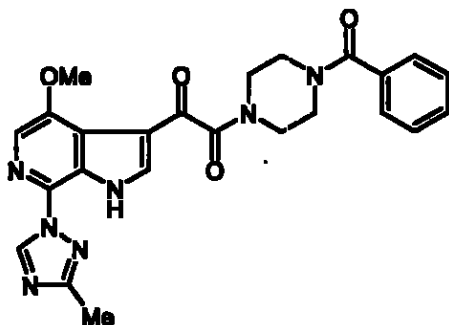
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
FR, GB, GR, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: METHODS OF TREATING HIV INFECTION



(1)

(57) Abstract: The invention encompasses pharmaceutical
compositions and methods for using Compound (1) in
combination with other agents for treating patients with AIDS
of HIV infection.

WO 2005/102392 A2

METHODS OF TREATING HIV INFECTION

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims the benefit of U.S. provisional application USSN 60/555,767, filed March 24, 2004.

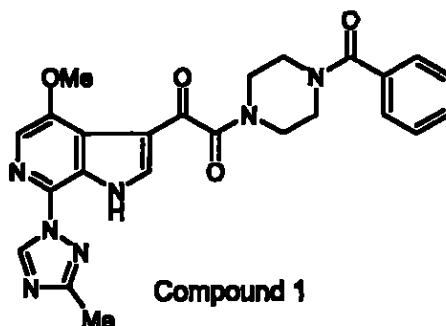
BACKGROUND OF THE INVENTION

- 10 HIV-1 (human immunodeficiency virus -1) infection remains a major medical problem, with an estimated 42 million people infected worldwide at the end of 2002. The number of cases of HIV and AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) has risen rapidly. In 2002, approximately 5 million new infections were reported and 3.1 million people died from AIDS. Currently available drugs for the treatment of HIV
- 15 include ten nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitors or approved single pill combinations: zidovudine or AZT (or Retrovir[®]), didanosine or DDI (or Videx[®]), stavudine or D4T (or Zerit[®]), lamivudine or 3TC (or Epivir[®]), zalcitabine or DDC (or Hivid[®]), abacavir succinate (or Ziagen[®]), tenofovir disoproxil fumarate salt (or Viread[®]), emtricitabine (or Emtriva[®]), Combivir[®] (contains 3TC and AZT), Trizivir[®]
- 20 (contains abacavir, 3TC and AZT); three non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: nevirapine (or Viramune[®]), delavirdine (or Rescriptor[®]) and efavirenz (or Sustiva[®]), eight peptidomimetic protease inhibitors or approved formulations: saquinavir (or Invirase[®] or Fortovase[®]), indinavir (or Crixivan[®]), ritonavir (or Norvir[®]), nelfinavir (or Viracept[®]), amprenavir (or Agenerase[®]), atazanavir
- 25 (Reyataz[®]), fosamprenavir (or Lexiva), Kaletra[®] (contains lopinavir and ritonavir), and one fusion inhibitor enfuvirtide (or T-20 or Fuzeon[®]).

- Each of these drugs can only transiently restrain viral replication if used alone. However, when used in combination, these drugs have a profound effect on
- 30 viremia and disease progression. In fact, significant reductions in death rates among AIDS patients have been recently documented as a consequence of the widespread application of combination therapy. Despite these impressive results, 30 to 50% of

patients ultimately fail combination drug therapies. Insufficient drug potency, non-compliance, restricted tissue penetration and drug-specific limitations within certain cell types (e.g. most nucleoside analogs cannot be phosphorylated in resting cells) may account for the incomplete suppression of sensitive viruses. Furthermore, the high replication rate and rapid turnover of HIV-1 combined with the frequent incorporation of mutations, leads to the appearance of drug-resistant variants and treatment failures when sub-optimal drug concentrations are present (Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones *et al*; Schinazi *et al*; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren *et al*; (Ref. 6-14)). Thus, there is continuing need for new compounds and methods of treatment for HIV infection.

1-Benzoyl-4-[2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioxoethyl]-piperazine (Compound 1) is an HIV-1 attachment inhibitor demonstrating potent antiviral activity against a variety of laboratory and clinical strains of HIV-1 (see U.S. patent application US 2003 0207910, published Nov. 6 2003).



Compound 1 acts by selectively preventing attachment of the exterior viral envelope protein gp120 to its cellular receptor CD4. Binding of gp120 to CD4 is the first step in viral entry and is distinct from the subsequent interaction with a chemokine receptor (CCR5 or CXCR4) or virus-cell fusion event. By inhibiting this interaction, Compound 1 blocks viral entrance into cells.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention encompasses pharmaceutical compositions and methods for treating HIV infection and AIDS.

5

One aspect of the invention is a method for treating HIV infection in a human patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of 1-benzoyl-4-[2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioxoethyl]-piperazine (Compound 1), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with a therapeutically effective amount of at least one other agent used for treatment of AIDS or HIV infection selected from the group consisting of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV fusion inhibitors, HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV budding or maturation inhibitors, and HIV integrase inhibitors.

15

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is a nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.

20

Another aspect of the invention is a method wherein the nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, and zidovudine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

25

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is a non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of delavirdine, efavirenz, and nevirapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

30

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is an HIV protease inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the HIV protease inhibitor is selected from the group consisting of amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and fosamprenavir, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is an HIV fusion inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the HIV fusion inhibitor is enfuvirtide or T-1249, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is an HIV attachment inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is a CCR5 inhibitor.

15

Another aspect of the invention is a method wherein the CCR5 inhibitor is selected from the group consisting of Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, and UK-427,857, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

20

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is a CXCR4 inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the CXCR4 inhibitor is AMD-3100, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

25

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is an HIV budding or maturation inhibitor.

30

Another aspect of the invention is a method wherein the budding or maturation inhibitor is PA-457, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

§

D

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is an HIV integrase inhibitor.

Another aspect of the invention is a method wherein the HIV integrase inhibitor is 3-[(4-fluorobenzyl)methoxycarbonyl]-2-hydroxyacrylic acid or 2-(2,2)-dimethyl-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ylidene)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methoxyacetamide, or a salt or solvate thereof.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of 1-benzoyl-4-[2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-1,2-dioxoethyl]-piperazine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with at least one other agent used for treatment of AIDS or HIV infection selected from the group consisting of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV fusion inhibitors, HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV budding or maturation inhibitors, and HIV integrase inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is a nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.

Another aspect of the invention is the composition wherein the nucleoside HIV transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, and zidovudine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is a non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.

30

Another aspect of the invention is the composition wherein the non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting

6

11

of delavirdine, efavirenz, and nevirapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is an
5 HIV protease inhibitor.

Another aspect of the invention is the composition wherein the HIV protease inhibitor is selected from the group consisting of amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and fosamprenavir, or a pharmaceutically
10 acceptable salt or solvate thereof.

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is an HIV fusion inhibitor.

Another aspect of the invention is the composition method wherein the HIV fusion inhibitor is enfuvirtide or T-1249, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
15

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is an HIV attachment inhibitor.
20

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is a CCR5 inhibitor.

Another aspect of the invention is the composition wherein the CCR5 inhibitor is selected from the group consisting of Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, and UK-427,857, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
25

Another aspect of the invention is a method wherein the agent is a CXCR4 inhibitor.
30

Another aspect of the invention is a method wherein the CXCR4 inhibitor is AMD-3100, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

7

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is an HIV budding or maturation inhibitor.

Another aspect of the invention is the composition wherein the budding or maturation inhibitor is PA-457, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another aspect of the invention is the composition wherein the agent is an HIV integrase inhibitor.

10

Another aspect of the invention is the composition wherein the HIV integrase inhibitor is 3-[(4-fluorobenzyl)methoxycarbamoyl]-2-hydroxyacrylic acid or 2-(2,2)-dimethyl-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ylidene)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methoxyacetamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15

"Combination," "coadministration," "concurrent," and similar terms referring to the administration of Compound 1 with at least one anti-HIV agent mean that the components are part of a combination antiretroviral therapy or highly active antiretroviral therapy (HAART) as understood by practitioners in the field of AIDS and HIV infection.

20

"Therapeutically effective" means the amount of agent required to provide a meaningful patient benefit as understood by practitioners in the field of AIDS and HIV infection. In general, the goals of treatment are suppression of viral load, restoration and preservation of immunologic function, improved quality of life, and reduction of HIV-related morbidity and mortality.

25

"Patient" means a person infected with the HIV virus and suitable for therapy as understood by practitioners in the field of AIDS and HIV infection.

30

"Treatment," "therapy," "regimen," "HIV infection," "ARC," "AIDS" and related terms are used as understood by practitioners in the field of AIDS and HIV infection.

8

15

The invention includes all pharmaceutically acceptable salt forms of Compound 1. Pharmaceutically acceptable salts are those in which the counter ions do not contribute significantly to the physiological activity or toxicity of the compounds and as such function as pharmacological equivalents. In many instances, salts have physical properties that make them desirable for formulation, such as solubility or crystallinity. The salts can be made according to common organic techniques employing commercially available reagents. Suitable anionic salt forms include acetate, acistrate, besylate, bromide, chloride, citrate, fumarate, glucouronate, hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, iodide, lactate, maleate, mesylate, nitrate, pamoate, phosphate, succinate, sulfate, tartrate, tosylate, and xinofoate.

The invention also includes all solvated forms of Compound 1, particularly hydrates. Solvates do not contribute significantly to the physiological activity or toxicity of the compounds and as such function as pharmacological equivalents. Solvates may form in stoichiometric amounts or may form from adventitious solvent or a combination of both. One type of solvate is hydrate. Some hydrated forms include monohydrate, hemihydrate, and dihydrate.

Biological Methods

Compound 1 demonstrated synergistic or additive-synergistic HIV antiviral activity when used in conjunction with a variety of other antiviral agents, as described below.

Virus and cell lines. The T-cell lines, MT-2 and PM-1 were obtained through the AIDS Research and Reference Reagent Program, NIAID, and were contributed by Dr. D. Richman and Dr. R. Gallo, respectively. Both cell lines were cultured in RPMI 1640 medium supplemented with 10 % fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine and sub-cultured twice a week. The LAI strain of HIV-1 was obtained from the Fred Hutchinson Cancer Research Center, and the Bal strain was from NIH. Both virus stocks were amplified and titred in MT-2 cells (LAI) and PM-1 cells (Bal) using a virus infectivity assay.

9

11/

Chemicals. Compound 1, stazanavir, didanosine, stavudine, efavirenz, enfuvirtide (T-20), T-1249, AMD-3100, Sch-C, Sch-D and UK-427,857 were synthesized using published or known reactions. Amprenavir, indinavir, nelfinavir, nevirapine, lopinavir, lamivudine, ritonavir, tenofovir, saquinavir, delavirdine and abacavir were extracted from commercial formulations of the prescribed drugs and purified using published or common techniques. Tenofovir was tested as tenovir disopoxil fumerate. Zalcitabine was obtained from the National Institutes of Health. Zidovudine was purchased from Sigma and emtricitabine from Moravak Biochemicals. 3-[(4-Fluorobenzyl)methoxycarbonyl]-2-hydroxyacrylic acid (Compound 2) and 2-(2,2)-dimethyl-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ylidene)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methoxyacetamide (Compound 3) are described in US patent 6,777,440. Purities of the anti-HIV agents were greater than 95% except for AMD-3100 (>90%), Sch-D (80%), and UK-427,857 (>90%).

Drug Susceptibility and Cytotoxicity Assays. For drug susceptibility assays, MT-2 cells were infected with HIV-1 LAI (or PM-1 cells with HIV-1 Bal) at an MOI of 0.005, and seeded into 96-well microtiter plates (0.1×10^6 cells/ml) containing serial dilutions of test compounds. The drug combinations were set up using ratios of the two drugs of 1:1, 1:2.5 and 2.5:1 times the EC_{50} value determined for each drug in prior multiple experiments. Each drug ratio consisted of an array of 3-fold serial dilutions, and was performed in quadruplicate. The plates were incubated at $37^{\circ}C/5\% CO_2$. The MT-2 cells infected with HIV-1 LAI were incubated for 5 days. On day-five post-infection, 20 μl from each well was harvested and quantitated by a reverse transcriptase (RT) assay, or in samples involving non-nucleoside RT inhibitors, an MTS assay. The PM-1 cells infected with HIV-1 Bal and used for studying the combinations with CCR5 inhibitors were incubated for six days. On day-six post-infection, 20 μl from each well was harvested, 20- and 50-fold diluted and quantitated by p24 assay. Cytotoxicity assays were performed using uninfected cells, exposed to the same drug combinations, and incubated for six days. Cell viability was determined by an MTS assay. The CC_{50} values were calculated by using the exponential form of the median effect equation as mentioned below for calculation of EC_{50} .

10 *Analysis of Drug Combination Effects.* For determination of CI values, drugs were diluted in a fixed ratio and multiple ratios were analyzed. The drug serial dilutions spanned a range of concentrations near the EC₅₀ value of each compound, so that equivalent antiviral activities could be compared. Concentration-response
5 curves were estimated for each individual drug and every combination using the median-effect equation. The equation was fit using a nonlinear regression routine (Proc Nlin) in PC SAS version 8.01 (SAS Institute Inc., SAS Version 8.01, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990).

10 EC₅₀ values for each drug were determined from the single drug experiments, using the median effect equation, $F_a = 1/[1 + (ED_{50}/\text{drug concentration})^m]$. In this equation, F_a stands for "fraction affected," and represents the fraction of the viral load that has been inactivated. For example, F_a of 0.75 indicates that viral replication
15 had been inhibited by 75%, relative to the no-drug controls. ED₅₀ is drug concentration that is expected to reduce the amount of virus by 50%, and m is a parameter that reflects the slope of the concentration-response curve.

To assess antiviral effects of different drug combination treatments, combination indices (CIs) were calculated according to Chou and Rideout. The
20 combination index was computed as

$$CI = [D]_1 / [Dm]_1 + [D]_2 / [Dm]_2$$

25 In this equation $[Dm]_1$ and $[Dm]_2$ are the concentrations of drugs that would individually produce a specific level of effect, while $[D]_1$ and $[D]_2$ are the concentrations of drugs in combination that would produce the same level of effect.

Theoretically, additivity is implied if the CI is equal to one, synergy if the CI is less than one, and antagonism if the CI is greater than one. However, extensive
30 experience with combination studies indicates that there are inherent laboratory variables that must be taken into account in interpreting the CIs. At best, we can

11

construct a range that contains the likely values for the CI, given the noise in the data. In this report, these ranges are reported in parentheses next to each point estimate of the CI. For example, when we report a CI of "0.53 (0.46, 0.60)" this means that our best estimate of the CI is 0.53, but due to noise in the data, values from 0.46 to 0.60 are also reasonable values for the CI. This range, 0.46 to 0.60 falls entirely below the value of 1.0, and hence all likely values for the CI are less than 1.0. Therefore, we can infer synergistic behavior for this case. If the range fell entirely above 1.0, we would infer antagonistic behavior. If the range were to include 1.0, we would infer additivity.

10

In carrying out the combination experiments below, the EC₅₀ for Compound 1 and each comparator compound was determined during the course of each study, and used in the subsequent data analysis. The determined values are consistent with our previously published data and are shown in Table 1.

15

Table 1. Anti-HIV Activity of the Compounds Used in Two-Drug Combination Studies.

Compound	EC ₅₀ (μM)	Highest Concentration Used (μM)
Compound 1	0.0001-0.0003	0.15
Abacavir	0.326	90
Tenofovir	0.008	6.0
Zalcitabine	0.034	15
Didanosine	0.652	300
Stavudine	0.072	90
Zidovudine	0.001	0.9
Lamivudine	0.030	12
Emtricitabine	0.025	30
Efavirenz	0.001	0.15
Nevirapine	0.107	9.0
Delavirdine	0.025	0.5
Indinavir	0.003	3.0

Table 1. Anti-HIV Activity of the Compounds Used in Two-Drug Combination Studies.

Compound	EC ₅₀ (μM)	Highest Concentration Used (μM)
Atazanavir	0.0007	0.15
Lopinavir	0.004	3.0
Nelfinavir	0.003	0.9
Amprenavir	0.011	3.0
Saquinavir	0.005	3.0
Ritonavir	0.007	3.0
Enfuvirtide	0.001	0.9
T-1249		
AMD-3100	0.005	0.8
SchC	0.0009	0.9
SchD		
UK-427,857		
Compound 2	0.079	4.0

Two-Drug Combinations of Compound 1 with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. Nucleoside RT inhibitors were combined with Compound 1 at a range of concentrations near the EC₅₀ value of each compound, so that equivalent antiviral activities could be compared. All estimates were computed using SAS Proc NLIN, and a two-parameter logistic. Data is presented in Table 2 as the combination indices and the asymptotic confidence intervals for RT inhibitors at different molar ratios (see Materials and Methods). Nucleoside RT inhibitors show synergistic to additive-synergistic antiviral effects in combination with Compound 1.

No significant antagonism of anti-HIV activity is observed. No enhanced cytotoxicity was encountered at the highest concentrations tested with any of the drug combinations, as measured by MTS reduction assay.

13

12

Table 2. Two-Drug Combinations using Compound 1 and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
Zalcitabine				
1:100 (1:1)	0.58 (0.46, 0.69)	0.61 (0.43, 0.78)	0.69 (0.39, 1.00)	Synergistic
1:250 (1:2.5)	0.55 (0.47, 0.63)	0.56 (0.44, 0.68)	0.65 (0.43, 0.86)	
1:40 (2.5:1)	0.24 (0.22, 0.26)	0.18 (0.16, 0.20)	0.14 (0.12, 0.17)	
Emtricitabine				
1:200 (1:1)	0.42 (0.35, 0.50)	0.49 (0.37, 0.61)	0.60 (0.38, 0.83)	Synergistic
1:500 (1:2.5)	0.19 (0.15, 0.22)	0.35 (0.26, 0.44)	0.67 (0.36, 0.99)	
1:80 (2.5:1)	0.11 (0.09, 0.12)	0.26 (0.21, 0.31)	0.67 (0.44, 0.89)	
Didanosine				
1:2000 (1:1)	0.31 (0.29, 0.32)	0.16 (0.15, 0.17)	0.08 (0.08, 0.09)	Synergistic
1:5000 (1:2.5)	0.27 (0.23, 0.31)	0.31 (0.24, 0.38)	0.35 (0.23, 0.48)	
1:800 (2.5:1)	0.15 (0.11, 0.19)	0.31 (0.22, 0.40)	0.65 (0.31, 0.98)	
Tenofovir				
1:40 (1:1)	0.09 (0.07, 0.11)	0.17 (0.12, 0.22)	0.34 (0.18, 0.49)	Moderate-Synergistic
1:100 (1:2.5)	0.18 (0.13, 0.22)	0.37 (0.23, 0.50)	0.79 (0.30, 1.28)	
1:16 (2.5:1)	0.37 (0.31, 0.44)	0.60 (0.46, 0.73)	0.97 (0.62, 1.33)	
Stavudine				
1:600 (1:1)	0.52 (0.40, 0.64)	0.60 (0.41, 0.80)	0.75 (0.36, 1.14)	Moderate-Synergistic
1:1500 (1:2.5)	0.38 (0.31, 0.45)	0.37 (0.28, 0.46)	0.40 (0.23, 0.56)	
1:240 (2.5:1)	0.69 (0.51, 0.88)	0.78 (0.49, 1.07)	0.92 (0.36, 1.48)	
Zidovudine				
1:6 (1:1)	0.25 (0.17, 0.34)	0.53 (0.29, 0.78)	1.13 (0.24, 2.02)	Additive-Synergistic
1:15 (1:2.5)	0.46 (0.36, 0.56)	0.52 (0.36, 0.68)	0.59 (0.29, 0.89)	
1:2.4 (2.5:1)	0.37 (0.28, 0.47)	0.49 (0.32, 0.67)	0.66 (0.28, 1.05)	
Lamivudine				
1:80 (1:1)	0.75 (0.45, 1.05)	0.79 (0.35, 1.23)	0.90 (0.11, 1.69)	Additive-Synergistic
1:200 (1:2.5)	0.13 (0.10, 0.16)	0.21 (0.16, 0.27)	0.39 (0.21, 0.58)	
1:32 (2.5:1)	0.14 (0.10, 0.17)	0.26 (0.18, 0.33)	0.49 (0.22, 0.75)	
Abacavir				
1:1000 (1:1)	0.69 (0.49, 0.89)	0.77 (0.46, 1.09)	0.87 (0.30, 1.44)	Additive-Synergistic
1:2500 (1:2.5)	0.56 (0.45, 0.67)	0.51 (0.37, 0.65)	0.48 (0.27, 0.68)	
1:400 (2.5:1)	0.10 (0.05, 0.14)	0.27 (0.16, 0.39)	0.76 (0.14, 1.37)	

^a Ratio of Compound 1 to comparator compound.
^b A lower bound of the synergy index confidence interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 being contained in the interval indicates additivity. The 95% confidence intervals are shown in parentheses, and represent a measure of variability in the data.

5

Two-Drug Combinations of Compound 1 with Non-Nucleoside Reverse

Transcriptase Inhibitors. The results presented in Table 3 show that the combined effect of Compound 1 with efavirenz and delavirdine is synergistic while the effect with nevirapine is additive-synergistic. No enhanced cytotoxicity was observed at the highest concentrations tested with any of the drug combinations.

10

14 19

Table 3. Two-Drug Combinations using Compound 1 and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
Efavirenz				
1:2.5 (1:1)	0.70 (0.50, 0.89)	0.47 (0.30, 0.64)	0.32 (0.13, 0.50)	Synergistic
1:6.25 (1:2.5)	0.47 (0.28, 0.65)	0.46 (0.21, 0.70)	0.45 (0.06, 0.83)	
1:1 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.69)	0.39 (0.21, 0.57)	0.30 (0.08, 0.51)	
Delavirdine				
1:8.33 (1:1)	0.90 (0.75, 1.06)	0.49 (0.38, 0.61)	0.28 (0.18, 0.39)	Synergistic
1:20.8 (1:2.5)	0.57 (0.42, 0.71)	0.55 (0.36, 0.75)	0.57 (0.26, 0.89)	
1:3.33 (2.5:1)	0.64 (0.49, 0.78)	0.46 (0.31, 0.60)	0.34 (0.17, 0.50)	
Nevirapine				
1:150 (1:1)	0.19 (0.15, 0.23)	0.22 (0.16, 0.28)	0.26 (0.15, 0.38)	Additive-
1:375 (1:2.5)	0.48 (0.35, 0.62)	0.66 (0.40, 0.92)	0.92 (0.35, 1.49)	Synergistic
1:60 (2.5:1)	0.58 (0.48, 0.67)	0.99 (0.76, 1.22)	1.71 (1.09, 2.33)	

a Ratio of Compound 1 to comparator compound.
b A lower bound of the asymptotic confidence interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 being contained in the interval indicates additivity. The 95% confidence intervals are shown in parenthesis, and represent a measure of variability in the data.

5

Two-Drug Combinations Involving Compound 1 and HIV Protease Inhibitors.

In general, protease combinations with Compound 1 are synergistic to additive-synergistic. No cytotoxicity was observed at the highest concentrations used in any of these combination antiviral assays. Results from this two-drug combination study are summarized in Table 4.

10

Table 4. Two-Drug Combination using Compound 1 and Protease Inhibitors.

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
Ritonavir				
1:33.3 (1:1)	0.60 (0.49, 0.72)	0.61 (0.45, 0.77)	0.70 (0.41, 0.99)	Synergistic
1:83.3 (1:2.5)	0.54 (0.45, 0.63)	0.58 (0.44, 0.71)	0.73 (0.46, 1.00)	
1:13.3 (2.5:1)	0.23 (0.20, 0.26)	0.20 (0.17, 0.24)	0.19 (0.14, 0.24)	
Saquinavir				
1:33.3 (1:1)	0.31 (0.28, 0.33)	0.31 (0.28, 0.35)	0.32 (0.26, 0.38)	Synergistic
1:83.3 (1:2.5)	0.60 (0.52, 0.67)	0.67 (0.56, 0.79)	0.77 (0.56, 0.97)	
1:13.3 (2.5:1)	0.39 (0.33, 0.45)	0.59 (0.46, 0.72)	0.90 (0.58, 1.22)	
Atazanavir				
1:1 (1:1)	0.53 (0.46, 0.60)	0.67 (0.54, 0.79)	0.90 (0.64, 1.17)	Additive-Synergistic
1:2.5 (1:2.5)	0.23 (0.16, 0.30)	0.49 (0.29, 0.69)	1.17 (0.38, 1.95)	
1:0.4 (2.5:1)	0.34 (0.26, 0.42)	0.56 (0.38, 0.74)	0.97 (0.46, 1.48)	

15

20

Table 4. Two-Drug Combination using Compound 1 and Protease Inhibitors.

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
Lopinavir				
1:20 (1:1)	0.47 (0.38, 0.56)	0.66 (0.48, 0.84)	1.02 (0.58, 1.46)	Additive-Synergistic
1:50 (1:2.5)	0.89 (0.73, 1.05)	0.90 (0.67, 1.13)	1.00 (0.60, 1.40)	
1:8 (2.5:1)	0.29 (0.25, 0.33)	0.37 (0.30, 0.44)	0.51 (0.37, 0.65)	
Nelfinavir				
1:6 (1:1)	0.39 (0.34, 0.44)	0.47 (0.39, 0.56)	0.58 (0.41, 0.74)	Additive-Synergistic
1:15 (1:2.5)	0.41 (0.32, 0.50)	0.81 (0.57, 1.05)	1.61 (0.84, 2.37)	
1:2.4 (2.5:1)	0.12 (0.09, 0.15)	0.32 (0.22, 0.42)	0.87 (0.38, 1.35)	
Amprenavir				
1:33.3 (1:1)	0.14 (0.11, 0.17)	0.35 (0.26, 0.45)	0.87 (0.46, 1.28)	Additive-Synergistic
1:83.3 (1:2.5)	0.13 (0.09, 0.17)	0.27 (0.17, 0.38)	0.58 (0.19, 0.97)	
1:13.3 (2.5:1)	0.46 (0.32, 0.60)	0.79 (0.46, 1.11)	1.33 (0.42, 2.25)	
Indinavir				
1:20 (1:1)	0.41 (0.26, 0.56)	0.69 (0.34, 1.04)	1.59 (0.29, 2.90)	Additive-Synergistic
1:50 (1:2.5)	0.30 (0.18, 0.41)	0.62 (0.32, 0.92)	1.96 (0.29, 3.64)	
1:8 (2.5:1)	0.05 (0.03, 0.06)	0.16 (0.13, 0.20)	0.68 (0.39, 0.98)	

a Ratio of Compound 1 to comparator compound.

b A lower bound of the asymptotic confidence interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 being contained in the interval indicates additivity. The 95% confidence intervals are shown in parenthesis, and represent a measure of variability in the data.

5

Two-Drug Combination of Compound 1 with Entry Inhibitors. The results presented in Table 5 indicate that the combination of Compound 1 with AMD-3100 is strongly synergistic at the 50 and 75% inhibition levels, with tendency to additivity at 90%. Therefore, it is classified as moderate synergistic. No significant cytotoxicity was observed at the highest concentration of the combined drugs.

10

28

21

Table 5. Anti-HIV Activity from a Two-Drug Combination using Compound 1 and Entry Inhibitors

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
Raltegravir				
1:10 (1:1)	0.47 (0.40, 0.54)	0.53 (0.42, 0.65)	0.60 (0.39, 0.81)	Synergistic
1:25 (1:2.5)	0.48 (0.37, 0.60)	0.60 (0.40, 0.80)	0.75 (0.35, 1.15)	
1:4 (2.5:1)	0.35 (0.29, 0.40)	0.47 (0.37, 0.57)	0.63 (0.40, 0.86)	
T-1249				
AMD-3100				
1:16 (1:1)	0.44 (0.29, 0.60)	0.62 (0.31, 0.92)	0.98 (0.21, 1.76)	Moderate-Synergistic
1:40 (1:2.5)	0.56 (0.42, 0.70)	0.54 (0.35, 0.73)	0.66 (0.29, 1.02)	
1:6.4 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.68)	0.61 (0.35, 0.88)	0.77 (0.24, 1.31)	
SchC				
1:10 (1:1)	0.19 (0.14, 0.25)	0.46 (0.29, 0.63)	1.12 (0.4, 1.83)	Additive-Synergistic
1:25 (1:2.5)	0.50 (0.38, 0.61)	0.92 (0.64, 1.21)	1.74 (0.83, 2.65)	
1:4 (2.5:1)	0.08 (0.05, 0.11)	0.21 (0.14, 0.28)	0.54 (0.21, 0.88)	
SchD				
UK-427,857				

a Ratio of Compound 1 to comparator compound.
b A lower bound of the asymptotic confidence interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 being contained in the interval indicates additivity. The 95% confidence intervals are shown in parenthesis, and represent a measure of variability in the data.

5

Two-Drug Combination of Compound 1 with an HIV integrase inhibitor. The results presented in Table 6 indicate that the combination of Compound 1 with Compound 2 is moderate synergistic. No significant cytotoxicity was observed at the highest concentration of the combined drugs.

10

W

22

Table 6. Anti-HIV Activity from a Two-Drug Combination using Compound 1 and Compound 2

Molar Ratio (EC ₅₀ Ratio) ^a	Combination Indices at % HIV Inhibition ^b (Confidence Interval)			Overall Result
	50%	75%	90%	
BMS-538203				
1:80 (1:1)	0.48 (0.39, 0.58)	0.51 (0.37, 0.65)	0.54 (0.31, 0.76)	Moderate-Synergistic
1:200 (1:2.5)	0.44 (0.36, 0.53)	0.51 (0.37, 0.65)	0.59 (0.34, 0.85)	
1:32 (2.5:1)	0.50 (0.36, 0.63)	0.70 (0.44, 0.97)	1.00 (0.41, 1.59)	

a Ratio of Compound 1 to comparator compound.

b A lower bound of the asymptotic confidence interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 being contained in the interval indicates additivity. The 95% confidence intervals are shown in parenthesis, and represent a measure of variability in the data.

5

Pharmaceutical Composition and Methods of Use

Compound 1 inhibits HIV attachment, an essential step in HIV replication, and can be useful for the treatment of HIV infection and the consequent pathological conditions such as AIDS or ARC. As shown above, Compound 1 is active in conjunction with a wide variety of other agents and may be particularly beneficial in HAART and other new combination compositions and therapies.

Compound 1 will generally be given as a pharmaceutical composition, and the active ingredient of the composition may be comprised of Compound 1 alone or Compound 1 and at least one other agent used for treating AIDS or HIV infection. The compositions will generally be made with a pharmaceutically accepted carrier or vehicle, and may contain conventional excipients. The compositions are made using common formulation techniques. The invention encompasses all conventional forms. Solid and liquid compositions are preferred. Some solid forms include powders, tablets, capsules, and lozenges. Tablets include chewable, buffered, and extended release. Capsules include enteric coated and extended release capsules. Powders are for both oral use and reconstitution into solution. Powders include lyophilized and flash-melt powders. In a solid composition, Compound 1 and any antiretroviral agent are present in dosage unit ranges. Generally, Compound 1 will be in a unit dosage range of 1-1000 mg/unit. Some examples of dosages are 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250

mg, 500 mg, and 1000 mg. Generally, other antiretroviral agents will be present in a unit range similar to agents of that class used clinically. Typically, this is 0.25-1000 mg/unit.

- 5 Liquids include aqueous solutions, syrups, elixirs, emulsions, and suspensions. In a liquid composition, Compound 1 and any antiretroviral agent are present in dosage unit ranges. Generally, Compound 1 will be in a unit dosage range of 1-100 mg/mL. Some examples of dosages are 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, and 100 mg/mL. Generally, other antiretroviral agents will be present in a unit range similar to agents of that class used clinically. Typically, this is 1-100 mg/mL.
- 10

- The invention encompasses all conventional modes of administration; oral and parenteral (injected intramuscular, intravenous, subcutaneous) methods are preferred. Generally, the dosing regimen will be similar to other antiretroviral agents used clinically. Typically, the daily dose will be 1-100 mg/kg body weight daily for Compound 1. Generally, more compound is required orally and less parenterally. The specific dosing regime, however, will be determined by a physician using sound medical judgement.
- 15

- 20 The invention also encompasses methods where Compound 1 is given in combination therapy. That is, Compound 1 can be used in conjunction with, but separately from, other agents useful in treating AIDS and HIV infection. Some of these agents include HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV cell fusion inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors, HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, budding and maturation inhibitors, immunomodulators, and anti-infectives. In these combination methods, Compound 1 will generally be given in a daily dose of 1-100 mg/kg body weight daily in conjunction with other agents. The other agents generally will be given in the amounts used therapeutically. The specific dosing regime, however, will be determined by a physician using sound medical judgement.
- 25
- 30

49

Table 7 lists some agents useful in treating AIDS and HIV infection, which are suitable for this invention. The invention, however, is not limited to these agents.

Table 7. ANTIVIRALS

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
097 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)	Hoechst/Bayer	HIV infection, AIDS, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (protease inhibitor)	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (RT inhibitor)	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, in combination with AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV infection, ARC, PGL HIV positive, AIDS
Alpha Interferon HIV in combination w/Retrovir	Glaxo Wellcome	Kaposi's sarcoma
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Antibody which Neutralizes pH Labile alpha aberrant Interferon	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV infection, AIDS, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-associated diseases
BMS-232623 (CGP-73547) (protease inhibitor)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
BMS-234475 (CGP-61755) (protease inhibitor)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 infection
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papillomavirus
Curdian sulfate	AJI Pharma USA	HIV infection
Cytomegalovirus Immune globin	MedImmune	CMV retinitis
Cytovene	Syntex	Sight threatening
Ganciclovir		CMV peripheral, CMV retinitis
Delaviridine (RT inhibitor)	Pharmacia-Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC
Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV positive asymptomatic
ddC Dideoxycytidine	Hoffman-La Roche	HIV infection, AIDS, ARC
ddI Dideoxyinosine	Bristol-Myers Squibb	HIV infection, AIDS, ARC; combination with AZT/d4T
DMP-450 (protease inhibitor)	AVID (Camden, NJ)	HIV infection, AIDS, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Chloro-4-(S)- cyclopropylethynyl- 4(S)-trifluoro- methyl-1,4-dihydro- 2H-3,1-benzoxazin- 2-one, STOCRINE (non-nucleoside RT inhibitor)	DuPont Merck	HIV infection, AIDS, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC (reverse transcriptase inhibitor)	Emory University	HIV infection, AIDS, ARC
GS 840 (reverse transcriptase inhibitor)	Gilead	HIV infection, AIDS, ARC



DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
HBV097 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)	Hoechst Marion Roussel	HIV infection, AIDS, ARC
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV infection, AIDS, ARC
Recombinant Human Interferon Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC
Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	HIV infection, AIDS, ARC, asymptomatic HIV positive, also in combination with AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-associated diseases
Lamivudine, 3TC (reverse transcriptase inhibitor)	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, also with AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV infection
Nelfinavir (protease inhibitor)	Agouron Pharmaceuticals	HIV infection, AIDS, ARC
Nevirapine (RT inhibitor)	Boehringer Ingelheim	HIV infection, AIDS, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV inhibitor
Peptide T Octapeptide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
Trisodium Phosphonoformate	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV retinitis, HIV infection, other CMV infections
PNU-140690 (protease inhibitor)	Pharmacia Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC
Probucol	Vyrex	HIV infection, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV infection, AIDS, ARC
Ritonavir (protease inhibitor)	Abbott	HIV infection, AIDS, ARC
Saquinavir (protease inhibitor)	Hoffmann-LaRoche	HIV infection, AIDS, ARC
Stavudine; d4T Didehydrodeoxy-thymidine	Bristol-Myers Squibb	HIV infection, AIDS, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genital HSV & CMV infections

22 2X

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
Virazole Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatic HIV-positive, LAS, ARC
VX-473	Vertex	HIV infection, AIDS, ARC
Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	HIV infection, AIDS, ARC, with AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, Kaposi's sarcoma, in combination with other therapies
Tenofovir disoproxil, fumarate salt (Viread [®]) (reverse transcriptase inhibitor)	Gilead	HIV infection, AIDS
Combivir [®] (reverse transcriptase inhibitor)	GSK	HIV infection, AIDS
abacavir succinate (or Ziagen [®]) (reverse transcriptase inhibitor)	GSK	HIV infection, AIDS
Reyataz [®] (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	HIV infection, AIDS
Fuzeon (Enfuvirtide, T-20)	Roche/Trimeris	HIV infection, AIDS, viral fusion inhibitor
Trizivir [®]		HIV infection, AIDS
Kaletra [®]	Abbott	HIV infection, AIDS, ARC

IMMUNOMODULATORS

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
Bropirimine	Pharmacia Upjohn	Advanced AIDS
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi's sarcoma
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Blocks HIV fusion with CD4+ cells

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
Gamma Interferon	Genentech	ARC, in combination w/TNF (tumor necrosis factor)
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, combination w/AZT
HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	Seropositive HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, in combination w/AZT
IL-2 Interleukin-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, in combination w/AZT
IL-2 Interleukin-2 (aldeslakin)	Chiron	AIDS, increase in CD4 cell counts
Immune Globulin Intravenous (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Pediatric AIDS, in combination w/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC, PGL
Imuthiol Diethyl Dithio Carbamate	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2 Interferon	Schering Plough	Kaposi's sarcoma w/AZT, AIDS
Methionine-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE Muramyl-Tripeptide Granulocyte Colony Stimulating Factor	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Kaposi's sarcoma AIDS, in combination w/AZT
Reimmune	Immune Response Corp.	Immunotherapeutic
rCD4 Recombinant Soluble Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG hybrids		AIDS, ARC

24

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche in combination w/AZT	Kaposi's sarcoma, AIDS, ARC
SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	HIV infection
Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Armandale, NJ)	HIV infection
Tumor Necrosis Factor, TNF	Genentech	ARC, in combination w/gamma Interferon

ANTI-INFECTIVES

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
Clindamycin with Primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazole	Pfizer	Cryptococcal meningitis, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevention of oral candidiasis
Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
Pentamidine Isethionate (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP treatment
Trimethoprim		Antibacterial
Trimethoprim/sulfa		Antibacterial
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP treatment
Pentamidine Isethionate for Inhalation	Fisons Corporation	PCP prophylaxis
Spiramycin	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; cryptococcal meningitis
Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP
Damnorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi's sarcoma
Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	Severe anemia assoc. with AZT therapy
Recombinant Human Growth Hormone	Serono	AIDS-related wasting, cachexia
Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	Treatment of anorexia assoc. W/AIDS
Testosterone	Alza, Smith Kline	AIDS-related wasting

DRUG NAME	MANUFACTURER	INDICATION
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrhea and malabsorption related to AIDS

We claim:

- 5 1. A method for treating HIV infection in a human patient comprising administering a therapeutically effective amount of 1-benzoyl-4-[2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioxoethyl]-piperazine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with a therapeutically effective amount of at least one other agent used for treatment of
10 AIDS or HIV infection selected from the group consisting of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV fusion inhibitors, HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV budding or maturation inhibitors, and HIV integrase inhibitors.
- 15 2. The method of claim 1 wherein the agent is a nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.
3. The method of claim 2 wherein the nucleoside HIV reverse transcriptase
20 inhibitor is selected from the group consisting of abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, and zidovudine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
4. The method of claim 1 wherein the agent is a non-nucleoside HIV reverse
25 transcriptase inhibitor.
5. The method of claim 4 wherein the non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of delavirdine, efavirenz, and nevirapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 30 6. The method of claim 1 wherein the agent is an HIV protease inhibitor.

7. The method of claim 6 wherein the HIV protease inhibitor is selected from the group consisting of amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and fosamprenavir, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 5
8. The method of claim 1 wherein the agent is an HIV fusion inhibitor.
9. The method of claim 8 wherein the HIV fusion inhibitor is enfuvirtide or T-1249, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 10
10. The method of claim 1 wherein the agent is an HIV attachment inhibitor.
11. The method of claim 1 wherein the agent is a CCR5 inhibitor.
- 15
12. The method of claim 11 wherein the CCR5 inhibitor is selected from the group consisting of Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, and UK-427,857, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
13. The method of claim 1 wherein the agent is a CXCR4 inhibitor.
- 20
14. The method of claim 13 wherein the CXCR4 inhibitor is AMD-3100, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
15. The method of claim 1 wherein the agent is an HIV budding or maturation inhibitor.
- 25
16. The method of claim 15 wherein the budding or maturation inhibitor is PA-457, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 30
17. The method of claim 1 wherein the agent is an HIV integrase inhibitor.
18. The method of claim 17 wherein the HIV integrase inhibitor is 3-[(4-fluorobenzyl)methoxycarbonyl]-2-hydroxyacrylic acid or 2-(2,2)-dimethyl-5-oxo-

33

[1,3]-dioxolan-4-ylidene)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methoxyacetamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of 1-benzoyl-4-[2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioxoethyl]-piperazine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with at least one other agent used for treatment of AIDS or HIV infection selected from the group consisting of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV fusion inhibitors, HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV budding or maturation inhibitors, and HIV integrase inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.
20. The composition of claim 19 wherein the agent is a nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.
21. The composition of claim 20 wherein the nucleoside HIV transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, and zidovudine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
22. The composition of claim 19 wherein the agent is a non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor.
23. The composition of claim 22 wherein the non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor is selected from the group consisting of delavirdine, efavirenz, and nevirapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
24. The composition of claim 19 wherein the agent is an HIV protease inhibitor.
25. The composition of claim 24 wherein the HIV protease inhibitor is selected from the group consisting of amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir,

34

ritonavir, saquinavir and fosamprenavir, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

26. The composition of claim 19 wherein the agent is an HIV fusion inhibitor.

5

27. The composition of claim 26 wherein the HIV fusion inhibitor is enfuvirtide or T-1249, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

28. The composition of claim 19 wherein the agent is an HIV attachment inhibitor.

10

29. The composition of claim 19 wherein the agent is a CCR5 inhibitor.

30. The composition of claim 29 wherein the CCR5 inhibitor is selected from the group consisting of Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, and UK-427,857, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15

31. The composition of claim 19 wherein the agent is a CXCR4 inhibitor.

32. The composition of claim 31 wherein the CXCR4 inhibitor is AMD-3100, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

20

33. The composition of claim 19 wherein the agent is an HIV budding or maturation inhibitor.

25

34. The composition of claim 33 wherein the budding or maturation inhibitor is PA-457, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

35. The composition of claim 19 wherein the agent is an HIV integrase inhibitor.

30

36. The composition of claim 35 wherein the HIV integrase inhibitor is 3-[(4-fluorobenzyl)methoxycarbonyl]-2-hydroxyacrylic acid or 2-(2,2-dimethyl-5-oxo-

31

[1,3]-dioxolan-4-ylidene)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methoxyacetamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.


(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional**(10) Número de publicación internacional:**
WO 2005/102392 A3**(43) Fecha de publicación internacional**
3 Noviembre 2005 (03.11.05)**PCT****(51) Clasificación de patentes internacional:**

A61K 31/496 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/006277**(22) Fecha de presentación internacional:**

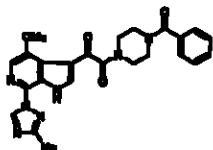
01 Marzo 2005 (01.03.2005)

(81) Estados designados (Nacional):AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BG, BY, BZ, CA, CH, CN, C
O, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PH, PL, P
T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TN, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.**(25) Lenguaje de presentación:**Inglés **(84) Estados designados (Regional):** Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente**(26) Lenguaje de publicación:**Inglés Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente
Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**(30) Datos de prioridad:**

60/555,767

24 Marzo 2004 (24.03.2004)

US

(71) Solicitante (para todos los países designados excepto EU): **Publicada****BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).*Con el reporte de búsqueda internacional***(72) Inventores; y****(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente):** LIN, Pin-Fang *Para códigos de dos letras y otras abreviaciones. Referirse a*
[US/US]; 169 Northford Road, Branford, CT 06405 (US). *"Guía de Notas para códigos y abreviaciones" que aparece al*
NOWICKA-SANS, Beata [US/US]; 100 Barn Hill Lane, Newington, *inicio de cada tema regular en la Gaceta PCT.*
CT 06111 (US). **YAMANAKA, Gregory** [US/US]; 22 Brookview
Lane, Middletown, CT 06457 (US).**(74) Agentes:** EPPERSON, James et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US)**(54) Título: COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

(1)

(57) Extracto: La invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para usar el
Compuesto 1 en combinación con otros agentes para el tratamiento de pacientes con SIDA o
infección de VIH.

37

1

**COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección de VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1) permanece como un problema médico mayor, con un estimado de 42 millones de personas infectadas en todo el mundo al final del 2002. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se ha elevado rápidamente. En el 2002, aproximadamente 5 millones de nuevas infecciones fueron reportadas y 3.1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de VIH incluyen diez inhibidores de transcriptasa inversa (RT) (por sus siglas en inglés) del nucleósido o combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina o DDI (o Videx®), estavudina o D4T (o Zerit®), lamivudina o 3TC (o Epivir®), zalcitabina o DDC (o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de fumarato de disoproxilo tenofovir (o Viread®), emtricitabina (o Emtriva®), Combivir® (contiene 3TC y AZT), Trizivir® (contiene abacavir, 3TC y AZT); tres inhibidores de transcriptasa inversa diferentes del nucleósido: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), ocho inhibidores de proteasa peptidomimética o formulaciones: aprobadas: saquinavir (o Invirase® o Fortovase®), indinavir (o

28/38

1

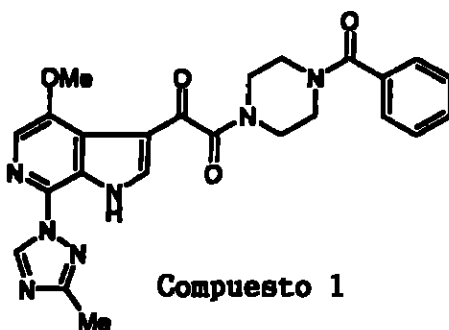
Crixivan®), ritonavir (o Norvir®), nelfinavir (o Viracept),
amprenavir (o Agenerase®), atazanavir (Reyataz),
fosamprenavir (o Lexiva), Kaletra®) (contiene lopinavir o
ritonavir), y una enfuvirtida inhibidora de la fusión (o T-20
5 o Fuzeon®) .

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir
temporalmente la replicación viral si se utilizan solos. Sin
embargo, cuando se utilizan en combinación, estos fármacos
tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de
10 la enfermedad. En efecto, reducciones significativas en las
tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA han sido
documentados recientemente como una consecuencia de la
aplicación de uso extendido de la terapia combinada. A pesar
de estos resultados impresionantes, al 30% a 50% de los
15 pacientes últimamente les fallaron las terapias de fármacos
combinados. La insuficiente potencia del fármaco, el no
acatamiento, la penetración restringida del tejido y las
limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos
de células (por ejemplo la mayoría de los análogos de
20 nucleósidos no pueden ser fosforilados en las células en
reposo) pueden tomarse en cuenta para la supresión incompleta
de virus sensibles. Además, la tasa elevada de replicación y
el cambio rápido de VIH-1 combinado con la incorporación
frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes
25 resistentes a los fármacos y fallas del tratamiento cuando

las concentraciones sub-óptimas del fármaco están presentes (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren et al; (Ref. 6-14)). Por consiguiente, existe una necesidad
5 continua de nuevos compuestos y métodos de tratamiento para la infección de VIH.

La 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-
piperazina (Compuesto 1) es un inhibidor de la fijación de
10 VIH-1 que demuestra la actividad antiviral potente contra una variedad de cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 (véase la solicitud de patente U.S. US 2003 0207910, publicada el 6 de noviembre del 2003).

15



El compuesto 1 actúa previniendo selectivamente la
20 fijación de la proteína de envoltura viral exterior gp120 a su receptor celular CD4. La unión de gp120 a CD4 es la primera etapa en la entrada viral y es distinta de la interacción consecutiva con un receptor de quimiocina (CCR5 o CXCR4) o el evento de fusión del virus-célula. Por la
25 inhibición de esta interacción, el Compuesto 1 bloquea la

UP

entrada viral en las células.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención abarca las composiciones farmacéuticas y los métodos para el tratamiento de la infección de VIH y SIDA.

Un aspecto de la invención es un método para el tratamiento de la infección de VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina (Compuesto 1). O una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente utilizado para el tratamiento del SIDA o VIH seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el

41

inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es
seleccionado del grupo que consiste de abacavir, didanosina,
emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir,
zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de las mismas
5 farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH
diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
10 inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del
nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de
la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
15 agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que
consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir,
nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal
20 o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el
inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal
25 o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrilico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-
25 metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

47

7

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con al menos otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es seleccionado de abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH

44

diferente del nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de
5 delavirdina, efavirenz, y neviraparina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
10 el inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
15 el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

Otro aspecto de la invención es el método de la composición en donde el inhibidor de fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde
25 el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste

45

9

de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método en donde el agente es un inhibidor de CXCR4.

5 Otro aspecto de la invención es un método en donde el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es la composición en donde el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

15 Otro aspecto de la invención es la composición en donde el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxicarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo.

20 "Combinación", "coadministración", "concurrente", y términos semejantes que se refieren a la administración del compuesto 1 con al menos un agente anti-VIH significa que los componentes son parte de una combinación de terapia anti-retroviral o terapia anti-retroviral altamente activa (HAART)
25 como es entendida por los practicantes en el campo del SIDA y

46

10

la infección de VIH.

"Terapéuticamente efectivo" significa la cantidad de agente que es requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente como es entendido por los
5 practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH. En general, las metas de tratamiento son la supresión de la carga viral, el restablecimiento y la preservación de la función inmunológica, la calidad mejorada de vida, y la reducción de la mortalidad y morbilidad relacionadas con VIH.

10 "Paciente" significa una persona infectada con el virus de VIH y adecuada para terapia como es entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", infección de VIH", "ARC", "SIDA" y términos relacionados son utilizados como es
15 entendido por los practicantes en el campo del SIDA y la infección de VIH.

La invención incluye todas las formas de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales los
20 contra iones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tal funciona como equivalentes farmacológicos. En muchos casos, las sales tienen propiedades físicas que las hacen deseables para la formulación, tales como la solubilidad o cristalinidad. Las
25 sales se pueden hacer de acuerdo con las técnicas orgánicas

41

11

comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Las formas de sal aniónica adecuada incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, y xinofoato.

La invención también incluye todas las formas solvatadas del Compuesto 1, particularmente los hidratos. Los solvatos no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tales funcionan como equivalentes farmacológicos. Los solvatos pueden formarse en cantidades estequiométricas o pueden formarse de un solvente fortuito o una combinación de ambos. Un tipo del solvato es el hidrato. Algunas formas hidratadas incluyen monohidrato, semihidrato, y dihidrato.

Métodos Biológicos

El compuesto 1 demostró la actividad antiviral de VIH sinérgica o aditiva-sinérgica cuando se utiliza en conjunción con una variedad de otros agentes antivirales, como se describe posteriormente.

Virus y líneas celulares. Las líneas de células T, MT-2 y PM-1 fueron obtenidas a través del AIDS Research y Reference Reagent Program, NIAID, y fueron contribuidas por el Dr. D. Richman y Dr. R. Gallo, respectivamente. Ambas líneas celulares fueron cultivadas en el medio RPMI 1640

US

suplementado con 10% de suero de bovino fetal, L-glutamina 2 mM y sub-cultivadas dos veces una semana. La cepa LAI de VIH-1 fue obtenida del Fred Hutchinson Cancer Research Center, y la cepa Bal fue de NIH. Ambas cepas del virus fueron
5 amplificadas y concentradas en células MT-2 (LAI) y células PM-1 (Bal) utilizando un ensayo de capacidad de infección por el virus.

Substancias Químicas. El compuesto 1, atazanavir, didanosina, estavudina, efavirenz, enfuvirtida (T-20), T-
10 1249, AMD-3100, Sch-C, Sch-D y UK-427,857 fueron sintetizados utilizando reacciones publicadas o conocidas. Amprenavir, indinavir, nelfinavir, nevirapina, lopinavir, lamivudina, ritonavir, tenofovir, saquinavir, delavirdina y abacavir fueron extraídos de las formulaciones comerciales de los
15 fármacos prescritos y purificados utilizando técnicas publicadas o comunes. Tenofovir fue probado como tenovir disopoxil fumerato. La zalcitabina fue obtenida del National Institutes of Health. La zidovudina fue comprada de Sigma y la emtricitabina de Moravek Biochemicals. El ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico (Compuesto 2)
20 y 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida (Compuesto 3) son descritos en la patente US 6,777,440. Las purezas de los agentes anti-VIH son mayores que 95% excepto para AMD-3100 (> 90%), Sch-D

(80%), y UK-427,857 (> 90%).

Ensayos de Susceptibilidad y Citotoxicidad del Fármaco.

Para los ensayos de susceptibilidad del fármaco, las células MT-2 fueron infectadas con VIH-1 LAI (o células PM-1 con VIH-1 Bal) en un MOI de 0.005, y sembradas en placas de microtitulación de 96 cavidades (0.1×10^6 células/ml) que contienen diluciones en serie de los compuestos de prueba. Las combinaciones del fármaco fueron establecidas utilizando relaciones de los dos fármacos de 1:1, 1:2.5 y 2.5:1 veces el valor de EC_{50} determinado para cada fármaco en experimentos múltiples previos. Cada relación del fármaco consistió de un arreglo de diluciones en serie de 3 veces, y se efectuó por cuadruplicado. Las placas fueron incubadas a 37 °C/5% CO_2 . Las células de MT-2 infectadas con VIH-1 LAI fueron incubadas durante 5 días. En la post-infección de cinco días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados y cuantificados por un ensayo de transcriptasa inversa (RT), o en las muestras que involucran inhibidores de RT diferentes del nucleósido, un ensayo de MTS. Las células de PM-1 infectadas con VIH-1 Bal y utilizadas para estudiar las combinaciones con los inhibidores de CCR5 fueron incubadas durante seis días. En la post-infección de seis días, 20 μ l de cada cavidad fueron colectados, se diluyeron 20 y 50 veces y se cuantificaron por ensayo p24. Los ensayos de citotoxicidad fueron efectuados utilizando células no infectadas, expuestas a las

14

5 mismas combinaciones del fármaco, y se incubaron durante seis días. La viabilidad celular fue determinada por un ensayo de MTS. Los valores de CC₅₀ fueron calculados utilizando la forma exponencial de la ecuación de efecto promedio como se menciona posteriormente para el cálculo de EC₅₀.

Análisis de los efectos de la Combinación de Fármacos.

10 Para la determinación de los valores de CI, los fármacos fueron diluidos en una relación fija y las relaciones múltiples fueron analizadas. Las diluciones en serie del fármaco se extendieron sobre una gama de concentraciones cercana al valor de EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalentes pudieran ser comparadas. Las curvas de concentración-respuesta fueron estimadas para cada fármaco individual y cada combinación utilizando la ecuación del efecto promedio. La ecuación fue
15 ajustada utilizando una rutina de regresión no lineal (Proc Nlin) en la versión 8.01 de PC SAS (SAS Institute Inc., SAS Versión 8.01, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990).

20 Los valores de EC₅₀ para cada fármaco fueron determinados de los experimentos de un solo fármaco, utilizando la ecuación de efecto promedio, $F_a = 1/[1 + (ED_{50}/\text{concentración del fármaco})^m]$. En esta ecuación, F_a significa la "fracción afectada", y representa la fracción de la carga viral que ha sido inactivada. Por ejemplo, F_a de 0.75 indica que la replicación viral ha sido inhibida en el 75%, con relación a
25 los controles sin fármaco. ED₅₀ es la concentración del

51

1/5

fármaco que se espera para reducir la cantidad del virus en 50%, y m es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de respuesta-concentración.

Para evaluar los efectos antivirales de diferentes
5 tratamientos combinados de los fármacos, los índices de combinación (CIs) fueron calculados de acuerdo con Chou y Rideout. El índice de combinación fue calculado como

$$CI = [D]_1/[Dm]_1 + [D]_2/[Dm]_2$$

En esta ecuación [Dm]1 y [Dm]2 son las concentraciones
10 de los fármacos que podrían producir individualmente un nivel específico de efecto, mientras que [D]1 y [D]2 son las concentraciones de los fármacos en combinación que podrían producir el mismo nivel de efecto.

Teóricamente, la capacidad de adición está implicada si
15 el CI es igual a uno, la sinergia si el CI es menor que uno, y antagonismo si el CI es mayor que uno. Sin embargo, la experiencia extensiva con estudios combinados indica que existen variables inherentes de laboratorio que deben ser tomadas en cuenta en la interpretación del CIs. En el mejor
20 de los casos, se puede construir un intervalo que contenga los valores probables para el CI, dada la interferencia en los datos. En este reporte, estos intervalos son reportados entre paréntesis a continuación de cada punto estimado del CI. Por ejemplo, cuando se reporta un CI de "0.53 (0.46, 0.60)" esto significa que el mejor
25 estimado de la invención del CI es 0.53, pero debido a la interferencia

en los datos, los valores desde 0.46 hasta 0.60 son también valores razonables para el CI. Este intervalo, 0.46 a 0.60 cae completamente abajo del valor de 1.0, y por consiguiente todos los valores probables para el CI son menores que 1.0.

5 Por lo tanto, se puede inferir el comportamiento sinérgico para este caso. Si el intervalo estuviera completamente arriba de 1.0, se podría inferir comportamiento antagonista. Si el intervalo fuera para incluir 1.0, se podría inferir capacidad aditiva.

10 Para llevar a cabo los experimentos combinados posteriores, la EC_{50} para el Compuesto 1 y cada compuesto comparado fue determinada durante el curso de cada estudio, y utilizado en el análisis de los datos consecutivos. Los valores determinados son consistentes con los datos publicados previamente y son mostrados en la Tabla 1.

15

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

	Compuesto	EC_{50} (μM)	Concentración Más Elevada Utilizada (μM)
	Compuesto 1	0.0001-0.0003	0.15
20	Abacavir	0.326	90
	Tenofovir	0.008	6.0
	Zalcitabina	0.034	15
	Didanosina	0.652	300
	Estavudina	0.072	90
	Zidovudina	0.001	0.9
	Lamivudina	0.030	12
	Emtricitabina	0.025	30
25	Efavirenz	0.001	0.15
	Nevirapina	0.107	9.0
	Delavirdina	0.025	0.5
	Indinavir	0.003	3.0

53

Tabla 1. Actividad anti-VIH de los Compuestos Utilizados en los Estudios Combinados de Dos Fármacos

	Compuesto	EC ₅₀ (μM)	Concentración Más Elevada Utilizada (μM)
5	Atazanavir	0.0007	0.15
	Lopinavir	0.004	3.0
	Nelfinavir	0.003	0.9
	Amprenavir	0.011	3.0
	Saquinavir	0.005	3.0
	Ritonavir	0.007	3.0
	Enfuvirtida	0.001	0.9
	T-1249		
	AMD-3100	0.005	0.8
10	SchC	0.0009	0.9
	SchD		
	UK-427,857		
	Compuesto 2	0.079	4.0

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido. Los inhibidores de RT del nucleósido fueron combinados con el Compuesto 1 en una gama de concentraciones cerca del valor EC₅₀ de cada compuesto, de modo que las actividades antivirales equivalente podrían ser comparadas. Todos los estimados fueron calculados utilizando SAS Proc NLIN, y una logística de dos parámetros. Los datos son presentados en la Tabla 2 como los índices de combinación y los intervalos de confianza asintótica para los inhibidores de RT en diferentes relaciones molares (véanse los Materiales y Métodos). Los inhibidores de RT del nucleósido muestran efectos antivirales sinérgicos hasta aditivos-sinérgicos en combinación con

58

1/8

el Compuesto 1. Ningún antagonismo significativo de anti-VIH es observado. Ninguna citotoxicidad mejorada fue encontrada a las concentraciones más elevadas probadas con cualquiera de las combinaciones del fármaco, como se mide por el ensayo de 5 reducción de MTS.

Tabla 2. Combinaciones de Dos Fármacos utilizando el Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa del Nucleósido

	Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
10	Zalcitabina				
	1:100 (1:1)	0.58 (0.46, 0.69)	0.61 (0.43, 0.78)	0.69 (0.39, 1.00)	Sinérgicos
	1:250 (1:2.5)	0.55 (0.47, 0.63)	0.56 (0.44, 0.68)	0.65 (0.43, 0.86)	
	1:40 (2.5:1)	0.24 (0.22, 0.26)	0.18 (0.16, 0.20)	0.14 (0.12, 0.17)	
	Emtricitabina				
	1:200 (1:1)	0.42 (0.35, 0.50)	0.49 (0.37, 0.61)	0.60 (0.38, 0.83)	Sinérgicos
	1:500 (1:2.5)	0.19 (0.15, 0.22)	0.35 (0.26, 0.44)	0.67 (0.36, 0.99)	
	1:80 (2.5:1)	0.11 (0.09, 0.12)	0.26 (0.21, 0.31)	0.67 (0.44, 0.89)	
15	Didanosina				
	1:2000 (1:1)	0.31 (0.29, 0.32)	0.16 (0.15, 0.17)	0.08 (0.08, 0.09)	Sinérgicos
	1:5000 (1:2.5)	0.27 (0.23, 0.31)	0.31 (0.24, 0.38)	0.35 (0.23, 0.48)	
	1: 800 (2.5: 1)	0.15 (0.11, 0.19)	0.31 (0.22, 0.40)	0.65 (0.31, 0.98)	
	Tenofovir				
	1:40 (1:1)	0.09 (0.07, 0.11)	0.17 (0.12, 0.22)	0.34 (0.18, 0.49)	Sinérgicos
	1:100 (1:2.5)	0.18 (0.13, 0.22)	0.37 (0.23, 0.50)	0.79 (0.30, 1.28)	Moderados
	1:16 (2.5:1)	0.37 (0.31, 0.44)	0.60 (0.46, 0.73)	0.97 (0.62, 1.33)	
	Estavudina				
	1:600 (1:1)	0.52 (0.40, 0.64)	0.60 (0.41, 0.80)	0.75 (0.36, 1.14)	Sinérgicos
20	1:1500 (1:2.5)	0.38 (0.31, 0.45)	0.37 (0.28, 0.46)	0.40 (0.23, 0.56)	
	1:240 (2.5:1)	0.69 (0.51, 0.88)	0.78 (0.49, 1.07)	0.92 (0.36, 1.48)	
	Zidovudina				
	1:6 (1:1)	0.25 (0.17, 0.34)	0.53 (0.29, 0.78)	1.13 (0.24, 2.02)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.46 (0.36, 0.56)	0.52 (0.36, 0.68)	0.59 (0.29, 0.89)	
	1:2.4 (2.5:1)	0.37 (0.28, 0.47)	0.49 (0.32, 0.67)	0.66 (0.28, 1.05)	
	Lamivudina				
	1:80 (1:1)	0.75 (0.45, 1.05)	0.79 (0.35, 1.23)	0.90 (0.11, 1.69)	Aditivos- Sinérgicos
	1:200 (1:2.5)	0.13 (0.10, 0.16)	0.21 (0.16, 0.27)	0.39 (0.21, 0.58)	
	1:32 (2.5:1)	0.14 (0.10, 0.17)	0.26 (0.18, 0.33)	0.49 (0.22, 0.75)	
25	Abacavir				
	1:1000 (1:1)	0.69 (0.49, 0.89)	0.77 (0.46, 1.09)	0.87 (0.30, 1.44)	Aditivos- Sinérgicos
	1:2500 (1:2.5)	0.56 (0.45, 0.67)	0.51 (0.37, 0.65)	0.48 (0.27, 0.68)	
	1:400 (2.5:1)	0.10 (0.05, 0.14)	0.27 (0.16, 0.39)	0.76 (0.14, 1.37)	

59

19

a relación del compuesto I con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza
5 asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de
10 los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de transcriptasa Inversa diferente del nucleósido. Los resultados presentados en la Tabla 3 muestran que el efecto combinado del Compuesto 1 con efavirenz y
15 delavirdina es sinérgico mientras que el efecto con nevirapina es aditivo-sinérgico. Ninguna citotoxicidad mejorada fue observada a las concentraciones más elevadas probadas con alguna de las combinaciones del fármaco.

Tabla 3. Combinaciones de Dos Fármacos que utilizan el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Transcriptasa Inversa diferentes del nucleósido.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'Z'.

56

70

5

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Indice de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Efavirenz				
1:2.5 (1:1)	0.70 (0.50, 0.89)	0.47 (0.30, 0.64)	0.32 (0.13, 0.50)	Sinergísticos
1:6.25 (1:2.5)	0.47 (0.28, 0.65)	0.46 (0.21, 0.70)	0.45 (0.06, 0.83)	
1:1 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.69)	0.39 (0.21, 0.57)	0.30 (0.08, 0.51)	
Delavirdina				
1:8.33 (1:1)	0.90 (0.75, 1.06)	0.49 (0.38, 0.61)	0.28 (0.18, 0.39)	Sinergísticos
1:20.8 (1:2.5)	0.57 (0.42, 0.71)	0.55 (0.36, 0.75)	0.57 (0.26, 0.89)	
1:3.33 (2.5:1)	0.64 (0.49, 0.78)	0.46 (0.31, 0.60)	0.34 (0.17, 0.50)	
Nevirapina				
1:150 (1:1)	0.19 (0.15, 0.23)	0.22 (0.16, 0.28)	0.26 (0.15, 0.38)	Aditivos- Sinergísticos
1:375 (1:2.5)	0.48 (0.35, 0.62)	0.66 (0.40, 0.92)	0.92 (0.35, 1.49)	
1:60 (2.5:1)	0.58 (0.48, 0.67)	0.99 (0.76, 1.22)	1.71 (1.09, 2.33)	

10 a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que
15 está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinaciones de Dos Fármacos que Involucran el
20 Compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa de VIH. En general, las combinaciones de proteasa con el Compuesto 1 son sinérgicas hasta aditivas-sinérgicas. Ninguna citotoxicidad fue observada a las concentraciones más elevadas utilizadas en cualquiera de estos ensayos
25 antivirales combinados. Los resultados de este estudio

57

71

combinado de dos fármacos es resumida en la Tabla 4.

Tabla 4. Combinación de Dos Fármacos que utiliza el compuesto 1 e Inhibidores de Proteasa.

5	Relación Molar (Relación BC ₅₀) ^a	Indice de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
		50%	75%	90%	
10	Ritonavir				
	1:33.3 (1:1)	0.60 (0.49, 0.72)	0.61 (0.45, 0.77)	0.70 (0.41, 0.99)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.54 (0.45, 0.63)	0.58 (0.44, 0.71)	0.73 (0.46, 1.00)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.23 (0.20, 0.26)	0.20 (0.17, 0.24)	0.19 (0.14, 0.24)	
	Saquinavir				
	1:33.3 (1:1)	0.31 (0.28, 0.33)	0.31 (0.28, 0.35)	0.32 (0.26, 0.38)	Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.60 (0.52, 0.67)	0.67 (0.56, 0.79)	0.77 (0.56, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.39 (0.33, 0.45)	0.59 (0.46, 0.72)	0.90 (0.58, 1.22)	
	Atazanavir				
	1:1 (1:1)	0.53 (0.46, 0.60)	0.67 (0.54, 0.79)	0.90 (0.64, 1.17)	Aditivos- Sinérgicos
15	1:2.5 (1:2.5)	0.23 (0.16, 0.30)	0.49 (0.29, 0.69)	1.17 (0.38, 1.95)	
	1:0.4 (2.5:1)	0.34 (0.26, 0.42)	0.56 (0.38, 0.74)	0.97 (0.46, 1.48)	
	Lopinavir				
	1:20 (1:1)	0.47 (0.38, 0.56)	0.66 (0.48, 0.84)	1.02 (0.58, 1.46)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.89 (0.73, 1.05)	0.90 (0.67, 1.13)	1.00 (0.60, 1.40)	
	1:8 (2.5:1)	0.29 (0.25, 0.33)	0.37 (0.30, 0.44)	0.51 (0.37, 0.65)	
	Nelfinavir				
	1:6 (1:1)	0.39 (0.34, 0.44)	0.47 (0.39, 0.56)	0.58 (0.41, 0.74)	Aditivos- Sinérgicos
	1:15 (1:2.5)	0.41 (0.32, 0.50)	0.81 (0.57, 1.05)	1.61 (0.84, 2.37)	
	1:2.4 (2.5:1)	0.12 (0.09, 0.15)	0.32 (0.22, 0.42)	0.87 (0.38, 1.35)	
20	Amprenavir				
	1:33.3 (1:1)	0.14 (0.11, 0.17)	0.35 (0.26, 0.45)	0.87 (0.46, 1.28)	Aditivos Sinérgicos
	1:83.3 (1:2.5)	0.13 (0.09, 0.17)	0.27 (0.17, 0.38)	0.58 (0.19, 0.97)	
	1:13.3 (2.5:1)	0.46 (0.32, 0.60)	0.79 (0.46, 1.11)	1.33 (0.42, 2.25)	
	Indinavir				
	1:20 (1:1)	0.41 (0.26, 0.56)	0.69 (0.34, 1.04)	1.59 (0.29, 2.90)	Aditivos- Sinérgicos
	1:50 (1:2.5)	0.30 (0.18, 0.41)	0.62 (0.32, 0.92)	1.96 (0.29, 3.64)	
	1:8 (2.5:1)	0.05 (0.03, 0.06)	0.16 (0.13, 0.20)	0.68 (0.39, 0.98)	

a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.

b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinérgismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva.

58

72

Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con Inhibidores de Entrada. Los resultados presentados en la Tabla 5 indican que la combinación del Compuesto 1 con AMD-3100 es fuertemente sinérgica a los niveles de inhibición del 50 y 75%, con tendencia a la capacidad aditiva al 90%. Por lo tanto, la misma es clasificada como sinérgica moderada. Ninguna citotoxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 5. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y los Inhibidores de Entrada

15

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Índices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
Enfuvirtida				
1:10 (1:1)	0.47 (0.40, 0.54)	0.53 (0.42, 0.65)	0.60 (0.39, 0.81)	Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.48 (0.37, 0.60)	0.60 (0.40, 0.80)	0.75 (0.35, 1.15)	
1:4 (2.5:1)	0.35 (0.29, 0.40)	0.47 (0.37, 0.57)	0.63 (0.40, 0.86)	
T-1249				
AMD-3 100				
1:16 (1:1)	0.44 (0.29, 0.60)	0.62 (0.31, 0.92)	0.98 (0.21, 1.76)	Sinérgicos- Moderados
1:40 (1:2.5)	0.56 (0.42, 0.70)	0.54 (0.35, 0.73)	0.66 (0.29, 1.02)	
1:6.4 (2.5:1)	0.52 (0.36, 0.68)	0.61 (0.35, 0.88)	0.77 (0.24, 1.31)	
SchC				
1:10 (1:1)	0.19 (0.14, 0.25)	0.46 (0.29, 0.63)	1.12 (0.4, 1.83)	Aditivos- Sinérgicos
1:25 (1:2.5)	0.50 (0.38, 0.61)	0.92 (0.64, 1.21)	1.74 (0.83, 2.65)	
1:4 (2.5:1)	0.08 (0.05, 0.11)	0.21 (0.14, 0.28)	0.54 (0.21, 0.88)	
SchD				
UK-427,857				

20

25

- a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.
- b Un límite inferior del intervalo de confianza asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.
- 10 *Combinación de Dos Fármacos del Compuesto 1 con un inhibidor de integrasa de VIH.* Los resultados presentados en la Tabla 6 indican que la combinación del Compuesto 1 con el Compuesto 1 es sinérgica moderada. Ninguna toxicidad significativa fue observada a la concentración más elevada de los fármacos combinados.

Tabla 6. Actividad anti-VIH de una Combinación de Dos Fármacos que utilizan el Compuesto 1 y el Compuesto 2.

Relación Molar (Relación EC ₅₀) ^a	Índices de Combinación en % de Inhibición de VIH ^b (Intervalo de Confianza)			Resultados Totales
	50%	75%	90%	
20 BMS-538203				
1:80 (1:1)	0.48 (0.39, 0.58)	0.51 (0.37, 0.65)	0.54 (0.31, 0.76)	
1:200 (1:2.5)	0.44 (0.36, 0.53)	0.51 (0.37, 0.65)	0.59 (0.34, 0.85)	Sinérgicos
1:32 (2.5: 1)	0.50 (0.36, 0.63)	0.70 (0.44, 0.97)	1.00 (0.41, 1.59)	Moderados

- a Relación del Compuesto 1 con respecto al compuesto comparador.
- 25 b Un límite inferior del intervalo de confianza

62

74

asintótico mayor que 1 indica antagonismos, un límite superior de menos de 1 indica sinergismo, y un valor de 1 que está contenido en el intervalo indica capacidad aditiva. Los intervalos de confianza del 95% son mostrados entre 5 paréntesis, y representan una medida de la variabilidad de los datos.

Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Uso

El compuesto 1 inhibe la fijación de VIH, una etapa esencial en la replicación de VIH, y puede ser útil para el 10 tratamiento de la infección de VIH y las condiciones patológicas consecuentes tales como SIDA o ARC. Como se muestra anteriormente, el Compuesto 1 es activo en conjunción con una amplia variedad de otros agentes y pueden ser particularmente benéficos en HAART y otras nuevas 15 composiciones y terapias combinadas.

El compuesto 1 será proporcionado generalmente como una composición farmacéutica, y el ingrediente activo de la composición puede estar comprendido del Compuesto 1 solo o el Compuesto 1 y al menos otro agente utilizado para el 20 tratamiento de SIDA o infección de VIH. Las composiciones generalmente se harán con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptado, y pueden contener excipientes convencionales. Las composiciones se hacen utilizando técnicas de formulación comunes. La invención abarca todas 25 las formas convencionales. Se prefieren las composiciones

41

~~76~~

sólidas y líquidas. Algunas formas sólidas incluyen polvos, tabletas, cápsulas, y pastillas. Las tabletas incluyen masticables, amortiguadas, y de liberación prolongada. Las cápsulas incluyen las cápsulas con recubrimiento entérico y las de liberación prolongada. Los polvos son tanto para uso oral como para reconstitución en solución. Los polvos incluyen polvos liofilizados y de fusión instantánea. En una composición sólida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en los intervalos unitarios de la dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-1000 mg/unidad. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes anti-retrovirales estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 0.25-1000 mg/unidad.

Los líquidos incluyen soluciones acuosas, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. En una composición líquida, el Compuesto 1 y cualquier agente anti-retroviral están presentes en intervalos unitarios de dosificación. En general, el Compuesto 1 estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml. En general, otros agentes anti-retrovirales

62

26

estarán presentes en un intervalo unitario semejante a los agentes de esta clase utilizados clínicamente. De manera típica, este es de 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los métodos orales y parenterales (intramuscular inyectado, intravenoso y subcutáneo). En general, el régimen de dosificación será semejante a otros agentes anti-retrovirales utilizados clínicamente. De manera típica, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal diariamente para el Compuesto 1. En general, más compuesto es requerido oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específica, sin embargo, será determinado por un médico utilizando el juicio médico del sonido.

La invención también abarca los métodos en donde el compuesto 1 es provisto en una terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 es provisto en terapia combinada. Es decir, el Compuesto 1 puede ser utilizado en conjunción con, pero separadamente de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA e infección de VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de las células de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del nucleósido de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa diferente del nucleósido de VIH,

63

71

inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores, y anti-infecciosos. En estos métodos combinados, el Compuesto 1 será provisto generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal 5 diariamente en conjunción con otros agentes. Los otros agentes generalmente serán proporcionados en las cantidades utilizadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico que utiliza el juicio médico del sonido.

10 La Tabla 7 lista algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección de VIH, los cuales son adecuados para esta invención. La invención, sin embargo, no está limitada a estos agentes.

Tabla 7.

ANTIVIRALES

15

20

25

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido)	Hoechst/Bayer	Infecciones de VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de RT)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC

64

78

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AD-519	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección de VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferón VIH en combinación c/Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que Neutraliza el pH del Interferón aberrante alfa lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección de VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61775) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección de VIH
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis de CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección de VIH
Inmuno globina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis de CMV
Cytovene	Syntex	Amenazas para la vista
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis de CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC

5

10

15

20

25

61

79

5

10

15

20

25

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Sulfato de Dextrano	Ueno Fino Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH Positivos asintomáticos
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección de VIH, SIDA, ARC
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STROCRINE (inhibidor de RT diferente del nucleósido)	DuPont Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simple
FTC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Emory University	Infección de VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA, ARC
HBV097 (inhibidor de transcriptasa inversa diferente del nucleósido)	Hoechst Marion Roussel	Infección de VIH, SIDA, ARC
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección de VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARCS, SIDA

66

20

5

10

15

20

25

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Indinavir	Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC, positivo de VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección de CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección de VIH, SIDA, ARC
Neviparina (Inhibidor de RT)	Boehringer Ingleheim	Infección de VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de Octapéptido del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de Trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Rinitis de CMV, Infección de VIH, otras infecciones de CMV
PNU-140690 (inhibidor de proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC
Probucol	Vyrex	Infección de VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (Inhibidor de proteasa)	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (Inhibidor de proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones Genitales de HSV y CMV

61

71

5

10

15

20

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Positivos de VIH asintomáticos, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección de VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA,
Combivir® (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Succinato de abacavir (o Ziagen®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección de VIH, SIDA
Reyataz® (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección de VIH, SIDA, inhibidor de fusión viral
Trizivir®		Infección de VIH, SIDA
Kaletra®	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC

25

68

INMUNOMODULADORES

5

10

15

20

25

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246, 738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección de VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloques de fusión de VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación c/TNF (factor de necrosis del tumor)
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor Estimulante de la Colonia de Macrófagos de Granulocitos	Schering-Plough	SIDA, en combinación c/AZT
Immunoestimulante de las Partículas del Núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, incremento en conteos de células de CD4
Globulina Inmune Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Ditio Carbamato de Imuthiol Dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC

69

73

5

10

15

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Alfa-2 Interferón	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA
Metionina-Enkefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos de Muramilo-Tripeptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi, SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Soluble Recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación c/AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
SK&F106528 T4 Soluble	Smith Kline	Infección de VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección de VIH
Factor de Necrosis del Tumor; TNF	Genentech	ARC, en combinación c/gamma interferón

ANTI-INFECCIOSOS

20

25

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp	Prevención de candidiasis oral
Eflornitina de Ornidilo	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP

72

34

NOMBRE FARMACO	FABRICANTE	INDICACION
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc Diarrea	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; Meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona Humana del Crecimiento Recombinante	Serono	Agotamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada c/SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Agotamiento relacionado con el SIDA
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

71

REIVINDICACIONES

1. Método para el tratamiento de la infección de VIH en un paciente humano, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de
5 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente utilizado para el tratamiento del SIDA o VIH
10 seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5,
15 inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH.

2. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

20 3. Método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de
25 la misma farmacéuticamente aceptable.

4. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido.

5. Método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

6. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

7. Método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

9. Método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el inhibidor de la fusión de VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

10. Método de conformidad con la reivindicación 1,

37

caracterizado porque el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

11. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de CCR5.

5 12. Método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 13. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de CXCR4.

14. Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 15. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

16. Método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el inhibidor de la gemación o maduración
20 es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

25 18. Método de conformidad con la reivindicación 17,

caracterizado porque el inhibidor de la integrasa de VIH es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, con al menos otro agente utilizado para el tratamiento de SIDA o infección de VIH seleccionado del grupo que consiste inhibidores de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de fijación de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la maduración o gemación de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH del nucleósido.

21. Composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el inhibidor de transcriptasa de VIH del nucleósido es seleccionado del grupo que consiste de

abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

22. Composición de conformidad con la reivindicación 5 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido.

23. Composición de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH diferente del nucleósido es seleccionado del 10 grupo que consiste de delavirdina, efavirenz, y nevirapina, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

24. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de proteasa de VIH.

15 25. Composición de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque el inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal o solvato del mismo 20 farmacéuticamente aceptable.

26. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de la fusión de VIH.

27. Composición de conformidad con la reivindicación 25 26, caracterizada porque el inhibidor de fusión de VIH es

40

enfuvirtida o T-1249, o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable.

28. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de la fijación de VIH.

29. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de CCR5.

30. Composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el inhibidor de CCR5 es seleccionado del grupo que consiste de Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427,857, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

31. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de CXCR4.

32. Composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

33. Composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de la gemación o maduración de VIH.

34. Composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

35. Composición de conformidad con la reivindicación



41

19, caracterizada porque el agente es un inhibidor de integrasa de VIH.

36. Composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque el inhibidor de la integrasa de VIH
5 es el ácido 3-[(4-fluorobencil)metoxycarbamoil]-2-hidroxiacrílico o 2-(2,2)-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ilideno)-N-(4-fluorobencil)-N-metoxiacetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

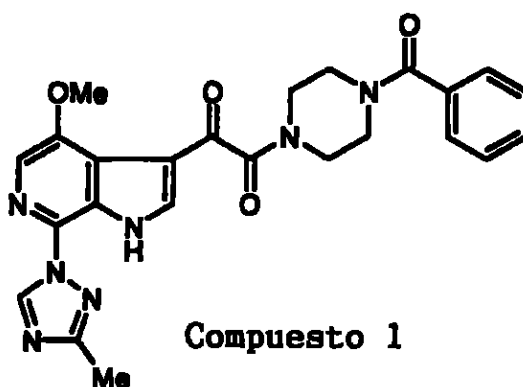
[Handwritten signature] 78

42

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención abarca composiciones farmacéuticas y métodos para usar el Compuesto 1 en combinación con otros agentes para el tratamiento de pacientes con SIDA o infección
5 de VIH.

10



Compuesto 1

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn. Epperson,
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08453-4000
UNITED STATES OF AMERICA

APR 10 2006

Docketed Item claims amended 6/4/06
Due Date Int & Ex 7/4/06
Attorney Chen

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04/04/2006

Applicant's or agent's file reference

10252PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/006277

International filing date
(day/month/year)

01/03/2005

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 368.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/ISA/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Angela Lopez Navarro

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10252PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/006277	International filing date (day/month/year) 01/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/03/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATIONS FOR TREATING HIV INFECTION

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No
PCT/US2005/006277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/496 A61K45/06 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)
A61P 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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	✓ WO 2004/014380 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 19 February 2004 (2004-02-19) page 57, paragraph 3 - page 63 page 448 see especially example 316	1-36

☐ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2006

Date of mailing of the international search report

04/04/2006

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5518 Petershofen 2
NL - 5200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8000, Tx. 31 891 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/006277

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:
Although claims 1-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
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:

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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/006277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014380 A	19-02-2004	AU 2003261367 A1	25-02-2004
		BR 0313286 A	05-07-2005
		CA 2494832 A1	19-02-2004
		CN 1688311 A	26-10-2005
		EP 1549313 A1	06-07-2005
		JP 2006504669 T	09-02-2006
		MX PA05001441 A	06-06-2005

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/006277

International filing date (day/month/year)
01.03.2005

Priority date (day/month/year)
24.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/496 A61K45/06 A61P31/18

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523699 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Loher, F

Telephone No. +49 89 2369-7839



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/006277

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/006277

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

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-18 (IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-18 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-6/a of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/006277

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8-18,26-36
	No: Claims	1-7,19-25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	19-36
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**


International application No.

PCT/US2005/006277

Re Item III

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

Claims 1-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2004/014380 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 19 February 2004
(2004-02-19)

If not mentioned otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

Art 33(2) The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, since the subject-matter of claims 1-7 and 19-25 is not new.

D1 discloses the combination of present compound 1 with other anti HIV drugs, such as specific NRTIs, NNRTIs or PIs for the treatment of HIV infection. Therefore, the subject-matter of claims 1-7 and 19-25 is not new in the light of D1.

Art 33(3) The present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, since the subject-matter of claims 1-19 does not seem to involve an inventive step.

D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the combined use of present compound 1 and other HIV drugs for the treatment of HIV infection. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide an improved medicament for the treatment of HIV infection.

The present application suggests to solve the problem posed by providing a pharmaceutical composition comprising present compound 1 and a therapeutically effective amount of at least one other agent used for treatment of AIDS or HIV infection selected from the group consisting of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV fusion inhibitors, HIV attachment inhibitors, CCR5 inhibitors, CXCR4 inhibitors, HIV budding or maturation inhibitors, and HIV Integrase inhibitors.

Taking into account the teaching of the cited prior art the following reasoning applies:

With respect to the subject-matter of claims 1-7 and 19-25 the applicant's attention is drawn to the fact that even if novelty could be established over the above-cited prior art it is at present not clear wherein an inventive step may reside.

With respect to the subject-matter of claims 8-18 and 26-36 the applicant's attention is drawn to the fact that there seems to be no basis for inventive step within the present application as filed since no evidence can be found that the features which are novel result in a solution of the posed problem which could not have been foreseen by the skilled person.

Being aware of the teaching of D1 the skilled person performed an obvious straight-forward action to combine medicaments which are directed to the same use. In particular in the field of HIV infection treatment this is a standard procedure.

It is therefore noted, that the solution proposed in claims 1-19 of the present

~~84~~ 90

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/006277

application is not considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

Art 33(4) For the assessment of the present claims 1-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The subject-matter of claims 19-36 is considered to be industrially applicable in the sense of Art 33(4) PCT.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (a) DATE	ART UNIT	PL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
80/555,767	03/24/2004		180	10252 PSP			

CONFIRMATION NO. 4436

23914

STEPHEN B. DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

FILING RECEIPT



0C000000012755035

Date Mailed: 05/24/2004

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-748-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Pin-Fang Lin, Branford, CT;
Beata Nowicka-Sans, Newington, CT;
Gregory Yamanaka, Middletown, CT;RECEIVED
BMS PATENT LAW

MAY 26 2004

If Required, Foreign Filing License Granted: 05/22/2004

Docketed Item FLR

Due Date _____

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pro-grant publication.

Attorney: JE

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

RECEIVED

JUN - 7 2004

Title

Methods of treating HIV infection

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
WALLINGFORD, CTLICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

92

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia de archivo del solicitante o agente 10252 PCT	PARA ACCION ADICIONAL Ver la Forma PCT/ISA/220	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/006277	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01/03/2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24/03/2004
Solicitante BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte es el reporte de búsqueda internacional, establecido por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia del mismo ha sido transmitida a la Oficina Internacional

Este REPORTE consiste de un total de 4 hojas

☒ También ha sido acompañado por una copia de cada documento del arte previo citado en este reporte

1. Bases del Reporte

a. Con respecto al lenguaje, la búsqueda internacional ha sido llevada a cabo sobre la base de la solicitud internacional en el lenguaje en el cuál fue presentado, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

☐ La búsqueda Internacional ha sido llevada a cabo en base a la traducción de la solicitud internacional presentada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y aminoácidos descrita en la Solicitud Internacional, ver recuadro 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones fueron encontradas como no sometidas a una búsqueda (Ver recuadro II).

3. ☐ Carecen de unidad de invención

4. Con respecto al título,

☐ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☒ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

COMBINACIONES PARA TRATAMIENTO DE INFECCION DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA(VIH)

5. Con respecto al resumen

☒ el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante

☐ el texto ha sido establecido de acuerdo a la Regla 38.2(B), por esta autoridad como aparece en el recuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes de la fecha de envío de este reporte, presentar sus comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los dibujos ha ser publicada con el resumen es la Figura No. _____

☐ como se sugirió por el solicitante

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que el solicitante fallo al sugerir una figura.

☐ como se selecciono por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de estas figuras es publicada con el resumen

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/006277

Recuadro III

**Sin establecimiento de la opinión con respecto a novedad,
etapa inventiva y aplicabilidad industrial**

Las reivindicaciones se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad que cubre las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Recuadro V

**Declaración razonada con respecto a novedad, etapa inventiva
o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que
soportan tal declaración**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2004/014380 A (BRISTOL-MYER SQUIBB COMPANY)
19 de febrero de 2004 (19-02-2004)

Si de otra manera no se menciona, los pasajes relevantes son los mencionados en el Reporte de Búsqueda Internacional.

Art 33(2) La presente solicitud no cumple los requerimientos del Artículo 33(2) PCT, puesto que la materia objeto de las reivindicaciones 1-7 y 19-25 no son de novedad.

D1 describe la combinación del presente compuesto 1 con otros fármacos anti VIH, tal como NRTIs, NNRTIs o PIs para el tratamiento de la infección del VIH.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1-7 y 19-25 no es de novedad en la luz de D1.

Art 33(3) La presente solicitud no cumple los requerimientos del Artículo 33(3) PCT, puesto que la materia objeto de las reivindicaciones 1-19 no se considera que

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/006277

involucre una etapa inventiva.

D1, el cual es considerado que representa el estado más relevante de la técnica, describe el uso combinado del presente compuesto 1 y otros fármacos de VIH para el tratamiento de la infección del VIH. El problema a resolver por la presente invención puede por lo tanto considerarse como de que manera proporcionar un medicamento mejorado para el tratamiento de la infección del VIH.

La presente invención siguiere resolver el problema proporcionando una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto 1 y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos otro agente usado para el tratamiento de la infección del SIDA o VIH, seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleósidos, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH, inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de maduración o unión de VIH, e inhibidores de integrasa de VIH.

Tomando en cuenta la enseñanza de la técnica anterior citada, el siguiente razonamiento se aplica:

Con respecto a la materia objeto de las reivindicaciones 1-7 y 19-25, la atención del solicitante se dirige al hecho de que incluso si la novedad se podría establecer con respecto a la técnica anterior citada anteriormente, actualmente no es claro en donde puede ubicarse la etapa inventiva.

Con respecto a la materia objeto de las reivindicaciones 8-18- y 26-36, la atención del solicitante se dirige al hecho de que parece que no hay ninguna base para una etapa inventiva dentro de la presente solicitud según se presentó, puesto que no hay evidencia que pueda encontrar que

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/006277

las características que son de novedad resulten en una solución del problema presente que podría haberse previsto por el experto.

Estando enterado de la enseñanza de D1 el experto realiza una acción directa para combinar medicamentos que se dirigen al mismo uso. En particular en el campo del tratamiento de la infección del VIH este es un proceso estándar.

Por lo tanto se observa, que la solución propuesta en las reivindicaciones 1-19 de la presente solicitud, no se considera que sea de inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

Art 33(4) Para la determinación de las presentes reivindicaciones 1-18 en la cuestión de si son industrialmente aplicables, ningún criterio unificado existe en los estados contratantes PCT.

La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable a la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento medico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento medico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento medico.

La materia objeto de las reivindicaciones 19-36 se considera que es industrialmente aplicable en el sentido del Art 33(4) PCT.

af ab

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 PCT)	
		Fecha de envío (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Referencia de archivo del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver párrafo 2 siguiente	
No. de solicitud internacional PCT/US2005/006277	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01.03.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.03.2004	

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambos clasificación nacional e IPC
INV. A61K31/496 A61K45/06 A61P31/8

Solicitante
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos:
- ☒ Cuadro No. I Bases de la Opinión
 - ☐ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
 - ☐ Cuadro No. IV Carente de unidad de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.
 - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
 - ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional
2. ACCIÓN ADICIONAL
- Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada ser una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") a menos que ese esto no aplique donde el aspirante elige una Autoridad de otra manera que uno sea la IPEA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) donde las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán así consideraba.
- Si esta opinión es, como la provista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a someter a la IPEA una reapuesta escrita a la vez, cuando sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha del correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera expira más adelante.
- Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220.
3. Para otros detalles, ver notas para la Formar PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office (LOGOTIPO) D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d: Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Loher, F Teléfono No. +49 89 2399 - 7839 (SELLO)
---	--

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (enero de 2004)

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/006277

Cuadro No. I Bases de la opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión se estableció basada en la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentado, a menos que por otra parte se indique bajo este artículo.

- ☐ Esta opinión se estableció basado en la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótido y amino ácido** publicada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada esta opinión se estableció basada en:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en forma legible en computadora

c. tiempo de límite/proporcionar:

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se archiva.
☐ archivado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.
☐ proporcionado subsecuencialmente para esta autoridad para el propósito de búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso que más de una versión o copia del listado de secuencia y/o en relación a la misma tabla se archiva o proporciono, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales son idénticas a esa solicitud archivada o no va más allá de la solicitud archivada, como apropiadamente, fue proporcionada.

4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/006277

Cuadro No. III. Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende una etapa inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas con respecto de:

- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-18(IA)
debido a que:
 - ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1-18 se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (*especifica*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones Nos. _____ no son claras de modo que no se puede formar una opinión (*especifica*):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. ____ se soportan inadecuadamente por la descripción de modo que no se puede formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos.
- ☐ el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos no cumple con el estándar proporcionado para un Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
 - la forma escrita
 - ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computadora
 - ☐ no se ha suministrado
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas el listado de secuencias del nucleótido y/o aminoácidos, si solo en la forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos proporcionados para el Anexo C – bis de las Instrucciones Administrativas
- ☐ ver hoja separada para detalles adicionales

af aa

**PINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/006277

Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 8-18,26-36
	No: Reivindicaciones 1-7,19-25
Etapas Inventiva (EI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-36
Aplicabilidad Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 19-36
	No: Reivindicaciones

**2. Citas y Explicaciones (Regla 70.7):
ver hoja separada**

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 2005/006277

A. CLASIFICACION DEL TEMA

A61K31/496 A61K45/06 A61P31/18

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

A61P A61K

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS,

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	WO 2004/014380 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 19 Febrero 2004 (2004-02-19) página 57, párrafo 3 - página 63 página 448 ver especialmente ejemplo 316 -----	1-36 -

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"Z" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
21 Marzo 2006

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
04/04/2006

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA
European Patent Office, PB. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70)340-2040, Tx. 31 551 epo nl
Fax: (+31-70)340-3016

Funcionario Autorizado

Loher, F

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

~~107~~ 107

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/ US 2005/006277

Bloque I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2) del PCT por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-18

debido a que se relacionan con temas que no requieren ser buscados por esta Autoridad, a saber:

Aunque la reivindicación 18 y 19 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal (Artículo 52(4) EPC), la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal extensión que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6.4(a).

Bloque II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron Cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante. Consecuentemente, este Reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; está Cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación en protesta

☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estuvieron acompañadas por la protesta de la solicitante.

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas de búsqueda adicional.

12/10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. De solicitud internacional

PCT/US 2005/006277

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
WO 2004014380 A	19-02-2004	AU 2003261367 A1	25-02-2004
		BR 0313286 A	05-07-2005
		CA 2494832 A1	19-02-2004
		CN 1688311 A	26-10-2005
		EP 1549313 A1	06-07-2005
		JP 2006504669 T	09-02-2006
		MX PA05001441 A	06-06-2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To: **RECEIVED**
BMS PATENT LAW
EPPERSON, James
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
MAY 03 2005
Docketed Item _____
Due Date _____
Attorney _____

Date of mailing (day/month/year) 28 April 2005 (28.04.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 10252PCT	
International application No. PCT/US05/008277	International filing date (day/month/year) 01 March 2005 (01.03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 24 March 2004 (24.03.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denotes a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(e) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(e) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 March 2004 (24.03.2004)	60/556,787	US	18 April 2005 (18.04.2005)

RECEIVED
MAY 11 2005
BMS PATENT LAW
PATENT DEPARTMENT
WALLINGFORD, CT

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Nyberg Henrik Facsimile No. +41 22 338 89 70 Telephone No. +41 22 338 8266
---	--

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Applicant"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10252PCT
I	Title of invention	METHODS OF TREATING HIV INFECTION
I	Applicant	
I-1	This person is	applicant only
I-2	Applicant for	all designated States except US
I-3	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
I-4	Address	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
I-5	State of nationality	US
I-6	State of residence	US
I-7	Telephone No.	609-252-4000
I-8	Facsimile No.	609-252-4526
II-1	Applicant and/or inventor	
II-1-1	This person is	applicant and inventor
II-1-2	Applicant for	US only
II-1-3	Name (LAST, First)	LIN, Pin-Fang
II-1-4	Address	169 Northford Road Branford, Connecticut 06405 United States of America
II-1-5	State of nationality	US
II-1-6	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

265/ 105

II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST, First)	KOWICKA-SANS, Beata
II-2-5	Address	100 Barn Hill Lane Newington, Connecticut 06111 United States of America
II-2-6	State of nationality	US
II-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is	applicant and inventor
II-3-2	Applicant for	US only
II-3-4	Name (LAST, First)	YAMAMAKA, Gregory
II-3-5	Address	22 Brookview Lane Middletown, Connecticut 06457 United States of America
II-3-6	State of nationality	US
II-3-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	EPPELSON, James
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	203-677-6974
IV-1-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-1-5	Agent's registration No.	52,867
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	DUBOFF, Samuel (25,969); GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABAJKO, Suzanne (32,880); BAXAN, Deanna (45,266); SUN, Jing, G. (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BOCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675);

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

106

		GIBBONS, Maureen (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen (42,043); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WINSLOW, Anastasia (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); WINGO, Pamela, A. (48,256); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); GU, Henry, H. (55,227); PATEL, Rana (41,412); CHEN, Jennifer, T. (47,487); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); PARLLET, Mickel, L. (44,996); COHEN, Jacqueline, M. (51,574); KATIGER, Stuart, E. (28,731)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	24 March 2004 (24.03.2004)
VI-1-2	Number	60/555,767
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

106104

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

127 108

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the International Filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-10 v)		an assignment from LIN, Pin-Fang to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-2-10 v)		an assignment from NOWICKA-SANS, Beata to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-2-10 v)		an assignment from YAMANAKA, Gregory to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-2-10 x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

109

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(b) and 6.1(b).1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/555,767 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from LIN, Pin-Fang to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from NOWICKA-SANS, Beata to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from YAMANAKA, Gregory to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 April 2004 (12.04.2004)
VIII-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

10252 110

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheet)	8	✓
IX-2	Description	25	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	39	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other		
IX-18	other	Postcard receipt; Certificate of Express Mailing; Certification	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	EPPELSON, James	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

10252PCT

PCT REQUEST

8/8

Original (for SUBMISSION)

~~110~~ 111

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

10252PCT

1/1

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	
0-4-1	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)	
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee	T
12-2-1	Search fee	S
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	I1
12-4	Remaining sheets	9
12-5	Additional amount	(P) 12
12-6	Total additional amount	I2
12-7	I1 + I2 =	I
12-12	EASY Filing reduction	R
12-13	Total international filing fee (I-R)	I
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document	(P) 20
12-16	Total priority document fee	P
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	
12-19	Mode of payment	
12-20	Deposit account instructions	
12-20-1	The receiving Office	
12-20-2	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-3	Authorization to charge the total fees indicated above	
12-20-4	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	
12-20-5	Authorization to charge the fee for priority document	
12-21	Deposit account No.	
12-22	Date	
12-23	Name and signature	

EPPERSON, James

James Epperon

112 113

13-1-1	Applicant Remarks	Please charge any additional fees to deposit account 19-3880.
13-1-2	Applicant Remarks	Abstract contains chemical structure.
13-2-5	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Fee	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annexes	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

US 114

The invention encompasses pharmaceutical compositions and methods for using Compound 1 in combination with other agents for treating patients with AIDS or HIV infection.
[PLEASE INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE]
Compound 1

~~114~~ 115

PCT POWER OF ATTORNEY

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 80.4)	
0-1-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)

116

PCT POWER OF ATTORNEY

1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	JEFFERSON, James Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-2	hereby appoints (appoint) the following person	DUBOFF, Samuel Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-3	hereby appoints (appoint) the following person	GOLIAN, Paul, D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-4	hereby appoints (appoint) the following person	BARAJKO, Suzanne Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-5	hereby appoints (appoint) the following person	MAXAN, Deanna Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-6	hereby appoints (appoint) the following person	SDH, Jing, G. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-7	hereby appoints (appoint) the following person	BOGIE, Terence Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-8	hereby appoints (appoint) the following person	SUCHOLZ, Briana Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-9	hereby appoints (appoint) the following person	D'AMICO, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-10	hereby appoints (appoint) the following person	DAVIS, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-11	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, Laurelee Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000

17p 717

PCT POWER OF ATTORNEY

		Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-12	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, Sammy Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-13	hereby appoints (appoint) the following person	GIBBONS, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-14	hereby appoints (appoint) the following person	KILCOYNE, John Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-15	hereby appoints (appoint) the following person	KLEIN, Christopher Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-16	hereby appoints (appoint) the following person	KORSEN, Elliott Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-17	hereby appoints (appoint) the following person	LAMERDIE, John Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-18	hereby appoints (appoint) the following person	LANGR, Keith Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-19	hereby appoints (appoint) the following person	O'BRIEN, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-20	hereby appoints (appoint) the following person	PROVOST, Jonathan Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-21	hereby appoints (appoint) the following person	RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-22	hereby appoints (appoint) the following person	SHER, Audrey Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000

HX 778

PCT POWER OF ATTORNEY

		United States of America
1-1-23	hereby appoints (appoint) the following person	VANATTEN, Mary, K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-24	hereby appoints (appoint) the following person	WINSLOW, Anastasia Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-25	hereby appoints (appoint) the following person	ALIGIERI, Aldo Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-26	hereby appoints (appoint) the following person	MAKIJIMA, Shih Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-27	hereby appoints (appoint) the following person	RYAN, Richard Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-28	hereby appoints (appoint) the following person	VOLLERS, Warren, K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-29	hereby appoints (appoint) the following person	MINGO, Pamela, A. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-30	hereby appoints (appoint) the following person	GREENBLATT, Gary, D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-31	hereby appoints (appoint) the following person	GU, Henry, H. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-32	hereby appoints (appoint) the following person	PATEL, Rana Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-33	hereby appoints (appoint) the following person	CHON, Jennifer, T. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

27/119

PCT POWER OF ATTORNEY

1-1-34	hereby appoints (appoint) the following person	WANG, Joseph, C. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-35	hereby appoints (appoint) the following person	WILLIS, Louis, J. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-36	hereby appoints (appoint) the following person	PARLET, Nickki, L. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-37	hereby appoints (appoint) the following person	COHEN, Jacqueline, M. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-38	hereby appoints (appoint) the following person	KRIEGER, Stuart, E. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	in connection with the international application identified below	
1-4-1	Title of invention	METHODS OF TREATING HIV INFECTION
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	10252PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned	
2-1	Signature of applicant, agent or common representative	Richard P. Ryan
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Richard P. Ryan
2-1-3	Capacity	Senior Patent Counsel
3	Date	01 March 2005 (01.03.2005)

Petitorio PCT

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud internacional N°	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y Solicitud internacional PCT	
0-4	Forma - PCT/RO/101 petitoria	
0-4-1	Preparado usando	PCT-SAFE [EASY model] versión 3.50 (construida 0002.169)
0-5	Petición El abajo firmante pide que la presente solicitud sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (NO/US)
0-7	Referencia de archivo de solicitantes o agentes	10252 PCT
I	TITULO DE LA INVENCIÓN	MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE INFECCIÓN DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA-1 (VIH-1)
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección:	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6	Estado de Nacionalidad	US
II-7	Estado de Residencia	US
II-8	Teléfono No.	409-252-4000
II-9	Fax No.	409-252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Inventor y solicitante
III-1-2	Solicitante para:	Solo US
III-1-4	Nombre (primero y ultimo)	LIN, Pin-Fang
III-1-5	Dirección	169 Northford Road Branford, Connecticut 06405 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de Nacionalidad	US
III-1-7	Estado de Residencia	US

Petitorio PCT

2

120 121

III-2	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-2-1	Esta persona es:	Solo US
III-2-2	Solicitante para:	NOWICKA-SANS; Beata
III-2-4	Nombre (primero, ultimo)	100 Barn Hill Lane
III-2-5	Dirección:	Newington, Connecticut 06111
		Estados Unidos de América
III-2-6	Estado de Nacionalidad	US
III-2-7	Estado de Residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-3-1	Esta persona es:	Solo US
III-3-2	Solicitante para:	YAMANAKA, Gregory
III-3-4	Nombre (primero, ultimo)	22 Brookview Lane
III-3-5	Dirección:	Middleton, Connecticut 06457
		Estados Unidos de América
III-3-6	Estado de Nacionalidad	US
III-3-7	Estado de Residencia	US
IV-1	La persona abajo identificada se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	Agente
IV-1-1	Nombre	EPPERSON, James
IV-1-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company
		P.O. Box 4000
		Princeton, New Jersey 08543-4000
		Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No.	203-677-6974
IV-1-4	Faxsimile No.	203-677-6900
IV-1-5	Registro del Agente No.	52,867
IV-2	Agente adicional	Agente(s) adicional con misma dirección como primer nombre agente

24 17

Petitorio PCT

IV-2-1	Nombre(s):	DUBOFF, Samuel (25,969); GOLIAN, Paul, D. (42,591); BABA7KO, Suzanne (32,880); BAXAM, Deanna (45,266); SUN, Jing, G. (45,914); BOGIE, Terence (44,544); BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMXCO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); LANGE, Keith (44,201); O'BRIEN, Maureen (42,043); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SIER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WINSLOW, Anastasia (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); GU, Henry, H. (55,227); PATEL, Rena (41,412); CHIN, Jennifer, T. (47,487); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); PARLET, Nickki, L. (44,996); COHEN, Jacqueline, M. (51,574); KRIEGER, Stuart, E. (28,731)
V	Designación de estados	
V-1	Patente Regional (otros tipos de protección si los hay se especifican entre paréntesis después de la designación concerniente)	
VI-1	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-1-1	Fecha de presentación	24 Marzo 2004 (24.03.2004)
VI-1-2	Número	60/555,767
VI-1-3	País	US
VI-2	Solicitud de documento de prioridad Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores identificada(s) supra como punto o punto(s)	VI-1
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)

122
123

Petitorio PCT

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración como para la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y garantizar una patente	1	
VIII-3	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	1	
VIII-4	Declaración de los inventores (sólo para los propósitos de designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración como descripciones o excepciones no perjudiciales para carecer de novedad	-	

127 124

Petitorio PCT

VIII-2-1	Declaración: autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como autoriza el solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.17(iii) y 51 bis. 1(a)(ii)), en caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre:	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud previa en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de LIN, Pin-Fang a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de NOWICKA-SANS, Beata a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de YAMANAKA, Gregory a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración esta hecha para el propósito de:	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

124 125

Petitorio PCT

VIII-2-1	Declaración: autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como autoriza el solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.17(iii) y 51 bis. 1(a)(ii)), en caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre:	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud previa No. 60/555,767 en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de LIN, Pin-Fang a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de NOWICKA-SANS, Beata a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de YAMANAKA, Gregory a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Abril 2004 (12.04.2004)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración esta hecha para el propósito de:	Todas las designaciones

Petitorio PCT

IX	Lista de verificación	Numero de hojas	Archivos electrónicos anexos
IX-1	Petitorio	8	✓
IX-2	Descripción	25	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	Total	39	
	Puntos acompañantes	Papel de documento(s) anexos	Archivo(s) electrónico anexos
IX-8	Hoja de calculo de tasa	✓	-
IX-10	Original del poder general Protesta del Abogado	✓	-
IX-17	Diskette PCT-SAFE	-	✓
IX-18	Otro		
IX-18	Otro		
IX-19	Figura de los dibujos para acompañar el resumen en el momento de su publicación.		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional de patente	INGLES	
X-1	Firma del solicitante o del mandatario	Rúbrica	
X-1-1	Nombre	EPPERSON, James	
X-1-2	Nombre de signatura		
X-1-3	Capacidad		
PARA LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE			
10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional		
10-2	Dibujos		
10-2-1	Recibidos		
10-2-2	No recibidos		
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completa la pretendida solicitud internacional		
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT		
10-5	Autoridad de búsqueda internacional	ISA/EP	
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda		
PARA USO ÚNICAMENTE DE LA OFICINA INTERNACIONAL			
11-1	Fecha de recepción del ejemplar Original por la Oficina Internacional		

127 126



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Rad: 06-095880-00000-0000
Fec: 2008-09-22 17:30:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTENYI
Eve: 378 FASENACIONALI

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

22 SET 2008

128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

~~Folio 127~~

2020
Bogotá D.C.,

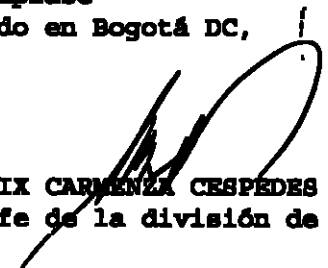
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 95880
	Solicitud internacional	PCT/US2005/006277
	Fecha inicio fase nacional	24/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2978
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

03 MAY 2007


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall