

Handwritten signature/initials.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-555410

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SAL POTÁSICA DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DE VIH

SOLICITANTE: MERCK & CO. INC y ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGÍA
MOLECOLARE P. ANGELETTI S.P.A.

AGK 3/513

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey
07065-0907. E.U.A; y Via Pontina Km, 30.600, I-00040 Pomezia.

Italia

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 1 de Junio de 2007

P2007/000091

Handwritten signature/initials.



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000091

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: MERCK & CO. INC; ISTITUTO DI RICERCHE
DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI S.P.A.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey
07065-0907, E.U.A.; y Via Pontina Km, 30.600,I-00040
Pomezia, Italia

Nacionalidad o Domicilio: E.U.A; ITALIA

Lugar de Constitución: E.U.A; ITALIA

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/043728

Fecha Diciembre 2, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/060712

Fecha Junio 8, 2006

6

Título (54) SAL POTÁSICA DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DE VIH

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12, A61P 31/61, A61K 31/513,

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 3, 2004

(31) Número de Solicitud

60/633.132

9

Comprobante de pago No. 07-42,426

Fecha 25 de Mayo de 2007

10

ANEXOS☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copias auténticas.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

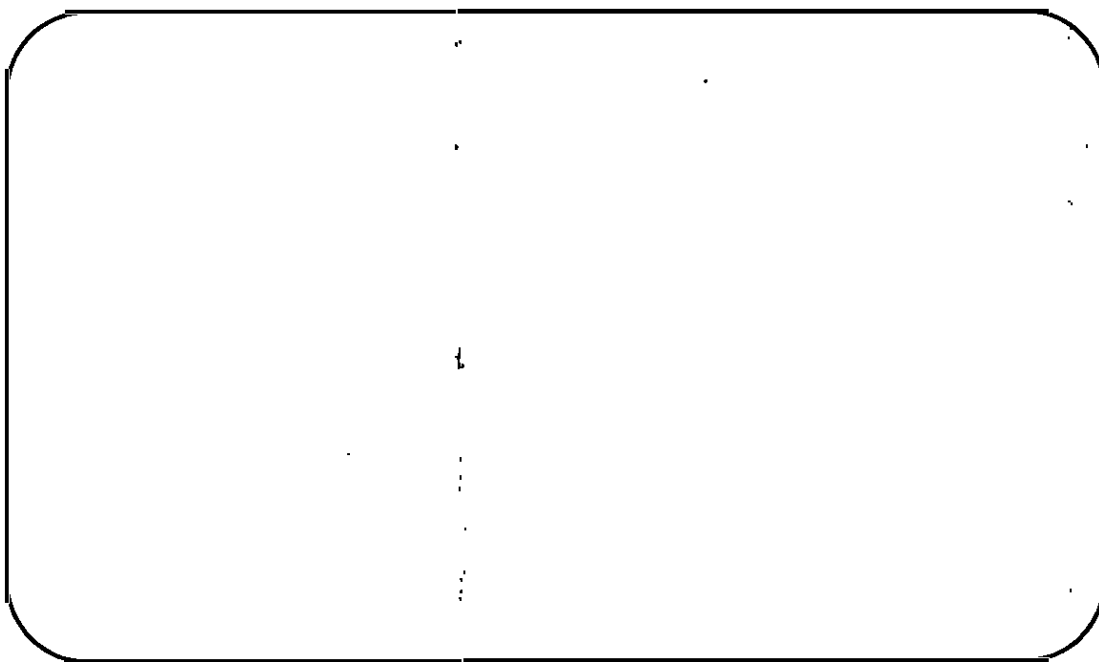
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/043728 ORRef.: P2007/000091

KEVIN M. BELYK
126 East Lincoln Avenue, Rahway
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

HENRY G. MORRISON
126 East Lincoln Avenue, Rahway
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

PHILIP JONES
Via Pontina Km, 30,600,
I-00040 Pomezia
Italia
Nacionalidad: Brritánica

VINCENZO SUMMA
Via Pontina Km, 30,600,
I-00040 Pomezia
Italia
Nacionalidad : Italiana

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055540- -00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:18:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42,426
FECHA : MAYO 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66056492	24/05/2007	3,875,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27

FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SEÑOR NOTARIO VEINTISIETE
EL SALIENTE DE LA FOLIA POR.

Con C.C. 7937699
Y ADEMÁS DECLARÓ QUE EL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DOCUMENTO ES CERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO
AUTORIZA FUE PUESTA POR EL.

EL DECLARANTE:

[Firma manuscrita]

HOY: 31 MAY 2002

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA



MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

Notaria 27 Bogotá D.C.

[Escritura manuscrita: 7937699 y otros números]

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -

TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),
ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad legalmente constituida mediante escritura pública número mil ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

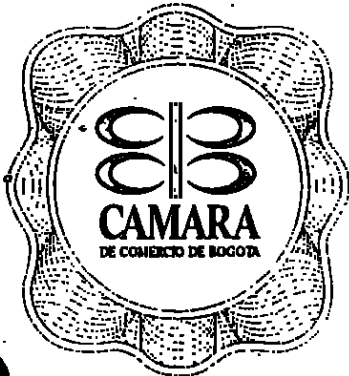
PODER GENERAL - - - - -

NOTARIA VEINTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Urueta

El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.- -----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VENTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Uribe

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C. 00045483209
-------------------------------	------------------

NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
---------------------------	------------------

NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
-------------------------------	------------------

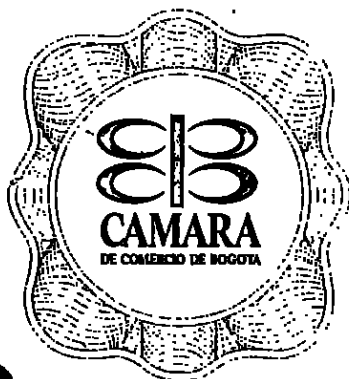
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
----------------------	-----------------------

TOTALES

NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR :\$120,000,000.00
-----------------------	-------------------------

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C.00079782747
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C.00079376996
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMERADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO	C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37.P 10 W.T.C.

Maria Eugenia Rojas de Urbina

T-A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

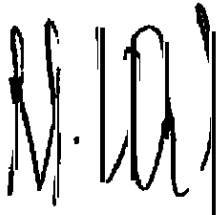
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey. Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
513217
COSEJO ABARRETE EN EL
INGENIERO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Estados Unidos de América
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
	<u>Certificado</u>
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	6 de February de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A282565
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey – Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 MAR 1 A 8:49
Jefe de Regulaciones
BROOKA D.C.

Notario
María Alejandra Rojas de Rivera

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

Fecha: 15 de Febrero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376-1993 Minjusticia

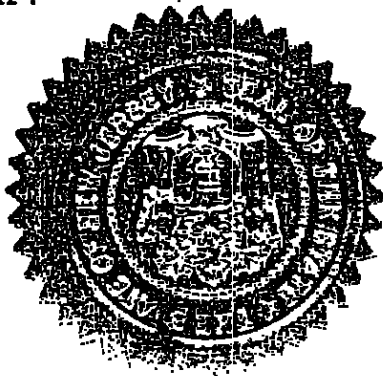
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.
hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

MERCK & CO., INC.

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

Donna L. Margiotto
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
igned the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Corporate Resolution No. 5 – Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature): X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Urueña

WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL .-----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de

edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

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

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

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

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presenté documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey) -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jesery. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jesery- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad ~~formativa de estos~~ instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente ~~instrumento~~, La(el) Notaria(o) no acepta ~~correcciones o modificaciones~~ sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos : WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.--- /

NOTARIA VERIFICADA
Maria Eugenia Rojas de Juares

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700



redb.


MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

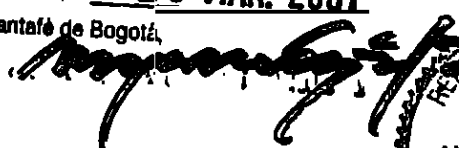
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ



Es fiel y Segundo (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 312
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007
El Notario Ventisiete de Santafé de Bogotá,





ESCRITO EN BLANCO

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI S.P.A., constituida de acuerdo a las leyes de Italia, domiciliada en Via Pontina KM. 30,600, I-00040 Pomezia, Italia, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/O NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI S.P.A., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:
NOTARIA
27
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE DE SANLAFE DE BOGOTÁ D.C.
Con C.C. _____ y I.P. _____
Y ADEMÁS DECLARAR QUE CON SU CONSENTIMIENTO EL ANTERIOR DOCUMENTO LE PERTENECE Y QUE LA FIRMA QUE LE AUTORIZA FUE PUESTA POR EL.
EXPEDICANTE:

HOY: **31 MAY 2007** HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

56 1413579903

WK 4683105



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -
TRESCIENTOS NOVENTA (390). - - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Diez - - - - - (10) días del mes de
Abril - - - - - de dos mil siete (2007),
ante mi , MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA,

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA - - - - -
NIT: 830122870-6. - - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, de
edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6, entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de esta notaría, bajo el número y lugar que a esta
escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

El suscrito, Instituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A. domiciliado en Vía Pontina KM.30,600,I-00040 Pomezia, Italy. -----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados, judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Apostilla:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
<u>Certificado</u>	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	15 de Marzo de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A285793
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey – Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow



Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Apostilla N.J."

Fecha: 27 de Marzo de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9599

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 ABR -2 P 12: 56

luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

586982

Jorge Sam
CITA EXAMEN APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMIENNA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANCO

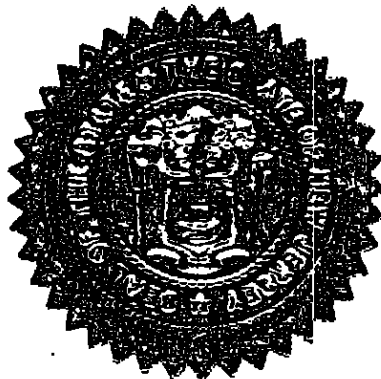
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A285793
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

General Power

The undersigned,

domiciled in

Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A.

Via Pontina KM. 30,600, I-00040 Pomezia, Italy

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: Donna L. Margiotto

Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha: March 2, 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
March 2, 2007

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Manager, Patent Administration of Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A.

3. That Istituto Di Ricerche Di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A., having its principal place of business located in Pomezia, Italy is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Corporate Resolution No. 5 – Patent Matters, amended October 24, 2006 by the Board of Directors of Merck & Co., Inc. at a meeting held on October 24, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Donna L. Margiotto
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

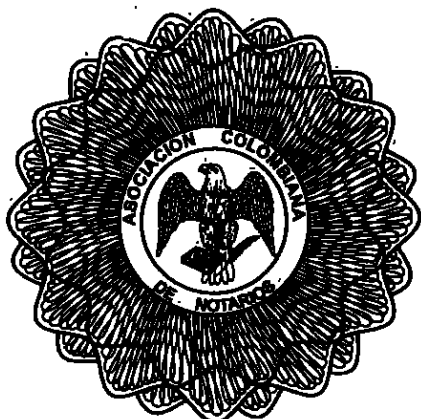
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



NOTARY PUBLIC (Signature):X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008



Firma:-----

Donna L. Margiotto, Senior Manager,
Patent Administration. -----

Fecha March 2, 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL:-----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA. Suscribió el documento
que antecede.-----

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

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

está legalmente constituida, que tiene existencia legal -----

que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran
dentro de los que comprenden su objeto social.-----

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary
Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2008.-----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA
ORIGINALMENTE EN INGLÉS -----

APOSTILLA:

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----



3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey -----

6) El 15 de Marzo de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey. -----

8 Bajo el No. A285793 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jersey- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: Apostilla N.J. -----

Fecha: 27 de Marzo de 2007.- -----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

E-mail: treseser1@yahoo.com 9599: -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que
se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la
ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de
los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las
declaraciones de los interesados.



01

20

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA MAPA DE COMERCIO D
SEDE NORTE

26 DE MARZO DE 2007 HORA: 09:25:34 BOGO

02DLM032606304PCT0708 HOJA 001

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIER LTDA (PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION BOGOTA PERSONAS JURIDICAS

REGIMEN COMUN:

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 Y INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA OR LEGAL LTDA

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 Y INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMERO S.O.D.

NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE OLARTE RAISBECK & FRIER LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA

REFORMAS:

ESCRITURA FECHA NOTARIA CIUDAD INSCRIPCION FECHA DE 0001328 2003/07/04 00039 BOGOTA D.C. 00887749 2003/07/09

CERTIFICA

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS

LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR DE TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPANIA. D. ADQUIRIR ENAJENAR COMER GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

COMERCIO

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES; G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR, GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION; J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES; K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO; P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL; Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS; R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES, FRENTE A TERCEROS; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES, Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO; T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL; U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA C.C. 00045483209

NO CUOTAS: 4,000.00 VALOR: \$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN C.C. 00079376996

NO CUOTAS: 4,000.00 VALOR: \$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO C.C. 00079782747

NO CUOTAS: 4,000.00 VALOR: \$40,000,000.00

TOTALES

NO CUOTAS: 12,000.00 VALOR : \$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

26 DE MARZO DE 2007

HORA 09:25:34

02DLM032606304PCT0708

HOJA 0002

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, LA CAMARA CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003, INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003, BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

GERENTE

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

CERTIFICA

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL CAMBIO SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS, GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES JUDICIALES, ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS, VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004, BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

REVISOR FISCAL

LACHE NUNEZ JOSE LUCIO

CERTIFICA

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL: CEL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C



T.A.
MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A
MUNICIPIO : BOGOTA D.C.
E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :
QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES
ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA
MATRICULA NO. 01284255
RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27. DE MARZO DE 2006
ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS
ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5)
DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO
SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA
DE LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTITAL SON
INFORMATIVOS

CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION
DISTITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24
FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTITAL: 10 DE JULIO
DE 2004

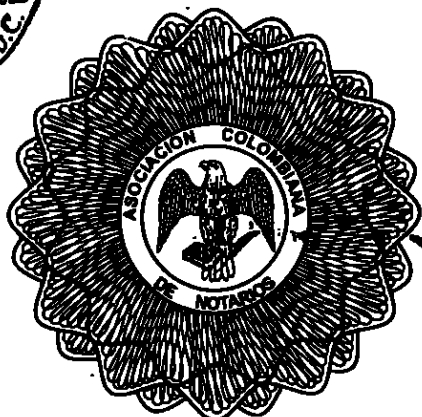
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA
QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS
EFECTOS LEGALES.

[Handwritten signature]

WK 4683107



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las

formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí
la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les
advirtió finalmente que una vez firmado el presente
instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o
modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos : WK 4683105, WK 4683106,
WK 4683107.-----



DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 13.787.00

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 7a '782 747 de Bogotá'

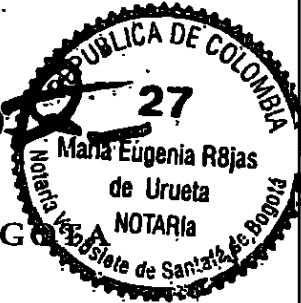
TEL: 601-7700



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Maria Eugenia Rojas de Urueta
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ



redb.

Es fiel y Segunda ^{2ª}
fotocopia de la Escritura Pública No. 390
de fecha 10 de Abri de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 18 ABR 2007
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá.



ESPACIO EN BLANCO

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/060712 A2(51) International Patent Classification:
C07D 413/12 (2006.01) A61P 31/18 (2005.01)
A61K 31/513 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2005/043728(22) International Filing Date:
2 December 2005 (02.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/633,132 3 December 2004 (03.12.2004) US(71) Applicants (for all designated States except US):
MERCK & CO. INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). ISTITUTO
DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P.
ANGELETTI S.P.A. [IT/IT]; Via Pontina Km. 30,600,
I-00040 Pomezia (IT).

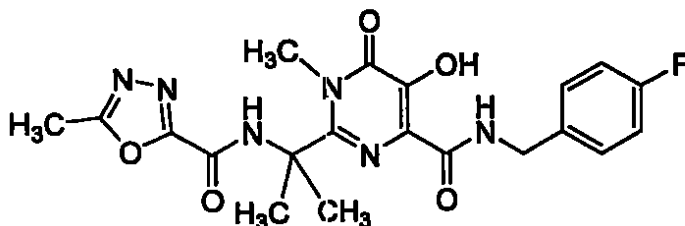
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BELYK, Kevin, M.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey
07065-0907 (US). MORRISON, Henry, G. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
(US). JONES, Philip [GB/IT]; Via Pontina Km. 30,600,
I-00040 Pomezia (IT). SUMMA, Vincenzo [IT/IT]; Via
Pontina Km. 30,600, I-00040 Pomezia (IT).(74) Common Representative: MERCK & CO. INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
(US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report(48) Date of publication of this corrected version:
27 July 2006(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 30/2006 of 27 July 2006For 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: POTASSIUM SALT OF AN HIV INTERGRASE INHIBITOR



(57) Abstract: Potassium salts of Compound A disclosed, wherein Compound A is of formula: (I). Compound A is an HIV integrase inhibitor useful for treating or prophylaxis of HIV infection, for delaying the onset of AIDS, and for treating or prophylaxis of AIDS.

WO 2006/060712 A2

25

TITLE OF THE INVENTION

POTASSIUM SALT OF AN HIV INTEGRASE INHIBITOR

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention is directed to potassium salts of an HIV integrase inhibitor, Compound A as defined below. The present invention is also directed to pharmaceutical compositions containing the salts and methods for using the salts.

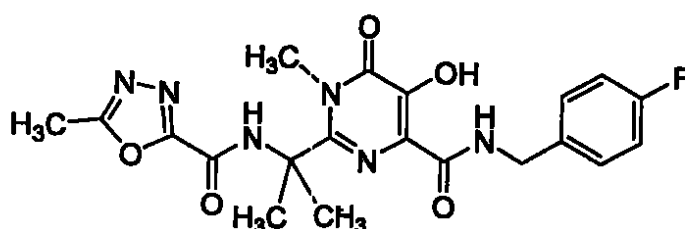
10 BACKGROUND OF THE INVENTION

 The HIV retrovirus is the causative agent for AIDS. The HIV-1 retrovirus primarily uses the CD4 receptor (a 58 kDa transmembrane protein) to gain entry into cells, through high-affinity interactions between the viral envelope glycoprotein (gp 120) and a specific region of the CD4 molecule found in
15 T-lymphocytes and CD4 (+) T-helper cells (Lasky L.A. et al., *Cell* 1987, 50: 975-985). HIV infection is characterized by an asymptomatic period immediately following infection that is devoid of clinical manifestations in the patient. Progressive HIV-induced destruction of the immune system then leads to increased susceptibility to opportunistic infections, which eventually produces a syndrome called ARC
20 (AIDS-related complex) characterized by symptoms such as persistent generalized lymphadenopathy, fever, and weight loss, followed itself by full blown AIDS.

 After entry of the retrovirus into a cell, viral RNA is converted into DNA, which is then integrated into the host cell DNA. Integration of viral DNA is an essential step in the viral life cycle. Integration is believed to be mediated by
25 integrase, a 32 kDa enzyme, in three steps: assembly of a stable nucleoprotein complex with viral DNA sequences; cleavage of two nucleotides from the 3' termini of the linear proviral DNA; and covalent joining of the recessed 3' OH termini of the proviral DNA at a staggered cut made at the host target site. The fourth step in the process, repair synthesis of the resultant gap, may be accomplished by cellular
30 enzymes.

 The compound *N*-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-methyl-2-(1-methyl-1-
{[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino}ethyl)-6-oxo-1,6-
dihydropyrimidine-4-carboxamide (hereinafter designated as "Compound A") is a
potent HIV integrase inhibitor. The structure of Compound A is as follows:

25



Compound A

Compound A is disclosed in International Publication No.
WO 03/035077.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to potassium salts, particularly crystalline salts, of Compound A. The potassium salts of Compound A are significantly more soluble in water compared to the free base, and one crystalline form (identified herein as Form 1) has exhibited improved pharmacokinetics in animal models over the free base. It is further noted that attempts to prepare a crystalline Na salt of Compound A have been unsuccessful, resulting only in amorphous material.

The present invention also includes methods of using the Compound A salts for inhibiting HIV integrase, for treating or prophylaxis of HIV infection, and for treating, prophylaxis of, or delaying the onset of AIDS.

The foregoing embodiments and other embodiments, aspects and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples, and appended claims.

20 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is the X-ray powder diffraction pattern for the potassium salt of Compound A as prepared in Example 2.

Figure 2 is the DSC curve for the potassium salt of Compound A as prepared in Example 2.

Figure 3 is the X-ray powder diffraction pattern for the potassium salt of Compound A as prepared in Example 4.

Figure 4 is the DSC curve for the potassium salt of Compound A as prepared in Example 4.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides potassium salts of Compound A, pharmaceutical compositions containing the salts and methods of using the salts. The Compound A potassium salts and pharmaceutical compositions containing the salts are useful for inhibiting HIV integrase, prophylaxis of infection by HIV, treating infection by HIV, delaying the onset of AIDS, prophylaxis of AIDS, and treating AIDS, in adults, children or infants. Delaying the onset of AIDS, prophylaxis of AIDS, treating AIDS, or treating or prophylaxis of infection by HIV is defined as including, but not limited to, treating a wide range of states of HIV infection: AIDS, ARC, both symptomatic and asymptomatic, and actual or potential exposure to HIV. For example, potassium salts of Compound A and pharmaceutical compositions thereof of this invention are useful in treating infection by HIV after suspected past exposure to HIV by, e.g., blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery. The salts of the invention can also be used in "salvage" therapy; i.e., a potassium salt of Compound A can be used to treat HIV infection, AIDS, or ARC in HIV-positive subjects whose viral load achieved undetectable levels via conventional therapies (e.g., therapies employing known protease inhibitors in combination with one or more known reverse transcriptase inhibitors), and then rebounded due to the emergence of HIV mutants resistant to the known inhibitors.

Compound A is an inhibitor of HIV integrase. Compound A has been tested in an integrase inhibition assay in which strand transfer is catalyzed by recombinant integrase, and has been found to be a potent inhibitor. The strand transfer assay is described in Example 193 of WO 02/30930. Compound A has also been found to be active in an assay for the inhibition of acute HIV infection of T-lymphoid cells conducted in accordance with Vacca et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096-4100.

An embodiment of the present invention is a crystalline potassium salt of Compound A. Another embodiment of the present invention is an anhydrous crystalline potassium salt of Compound A. Still another embodiment of the present invention is an anhydrous crystalline potassium salt of Compound A, which is a Form 1 crystalline potassium salt of Compound A, wherein the Form 1 salt is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α radiation (i.e., the radiation source is a combination of Cu K α 1 and K α 2 radiation) which comprises 2 θ

values (i.e., reflections at 2θ values) in degrees of 5.9, 20.0 and 20.6. In an aspect of this embodiment, the Form 1 crystalline potassium salt of Compound A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 and 25.6. In another aspect of this embodiment, the Form 1 crystalline K salt of Compound A is as originally defined or as defined in the foregoing aspect, and further characterized by a differential scanning calorimetry curve, obtained at a heating rate of 10 °C/min in a closed cup under nitrogen, exhibiting a single endotherm with a peak temperature of about 279°C. In still another aspect of this embodiment, the Form 1 crystalline K salt is as originally defined or as defined in either of the preceding aspects, and is further characterized as being a monopotassium salt. The Form 1 crystalline potassium salt of Compound A has exhibited superior oral bioavailability and improved pharmacokinetics (e.g., improved C_{max} and AUC) in rats and dogs relative to Compound A per se.

Another embodiment of the present invention is a crystalline potassium salt of Compound A, which is a hydrated crystalline K salt. In still another embodiment, the hydrated crystalline potassium salt is a Form 2 hydrated crystalline potassium salt of Compound A, wherein the Form 2 salt is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of 7.9, 13.8 and 24.5. In an aspect of this embodiment, the Form 2 crystalline potassium salt of Compound A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of 7.9, 13.8, 15.7, 24.5, and 31.5. In another aspect of this embodiment, the Form 2 crystalline K salt of Compound A is as originally defined or as defined in the foregoing aspect, and further characterized by a differential scanning calorimetry curve, obtained at a heating rate of 10 °C/min in a closed cup under nitrogen, exhibiting two broad endotherms with peak temperatures of about 146°C and 239°C and a third sharp endotherm with a peak temperature of about 276°C.

The present invention includes pharmaceutical compositions comprising a potassium salt of Compound A as originally defined above or as set forth in any of the foregoing embodiments or aspects and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also includes pharmaceutical compositions which comprise the product made by combining a potassium salt of Compound A as

28

originally defined above or as set forth in any of the foregoing embodiments or aspects and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also includes pharmaceutical combinations of (i) a potassium salt of Compound A as originally defined above or as set forth in any of the foregoing embodiments or aspects and (ii) an anti-HIV agent selected from the group consisting of HIV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents; wherein the Compound A K salt and the anti-HIV agent are each employed in an amount that renders the combination effective for inhibiting HIV integrase, for treating or prophylaxis of infection by HIV, or for treating, prophylaxis of, or delaying the onset of AIDS. In one embodiment, the pharmaceutical combinations include a potassium salt of Compound A and an anti-HIV agent which is an antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors.

A pharmaceutical combination of the present invention (i.e., a potassium salt of Compound A in combination with another anti-HIV agent) can be administered separately or together, and when administered separately, the active compounds can be given concurrently or at different times (e.g., alternately). When the active compounds are administered together (either per se or more typically in a pharmaceutical composition), they can both be part of a single composition (e.g., an admixture of the compounds optionally including one or more excipients) or they can be in separate compositions (e.g., encapsulated compositions respectively containing one of the active compounds and optionally one or more excipients) that can be packaged together or separately.

Other embodiments of the present invention include the following:

- (a) A method of treating or prophylaxis of HIV infection in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject an effective amount of a potassium salt of Compound A.
- (b) A method of delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject an effective amount of a potassium salt of Compound A.
- (c) A method of treating or prophylaxis of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject an effective amount of a potassium salt of Compound A.

(d) A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject an effective amount of a potassium salt of Compound A.

5 (e) A method of treating or prophylaxis of HIV infection in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a potassium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 (f) A method of delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a potassium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 (g) A method of treating or prophylaxis of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a potassium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

(h) A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a potassium salt of Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 (i) The method of (a) or (b) or (c) or (d), wherein the potassium salt of Compound A is administered in combination with at least one anti-HIV agent selected from the group consisting of AIDS antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents, wherein the Compound A K salt and the anti-HIV agent are each employed in an amount that renders the combination effective in said method.

25 (j) The method of (a) or (b) or (c) or (d), wherein the potassium salt of Compound A is administered in combination with at least one antiviral agent selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, wherein the Compound A K salt and the antiviral agent are each employed in an amount that renders the combination effective in said method.

30 (k) The method of (e) or (f) or (g) or (h), wherein the pharmaceutical composition comprising the Compound A K salt is administered in combination with at least one anti-HIV agent selected from the group consisting of AIDS antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents, wherein the

30

Compound A K salt and the anti-HIV agent are each employed in an amount that renders the combination effective in said method.

(l) The method of (e) or (f) or (g) or (h), wherein the pharmaceutical composition comprising the Compound A K salt is administered in combination with at least one antiviral agent selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, wherein the Compound A K salt and the antiviral agent are each employed in an amount that renders the combination effective in said method.

Additional embodiments of the invention include the methods set forth in (a)-(l) above, wherein the potassium salt of Compound A employed therein is a Compound A potassium salt as set forth in one of the various embodiments and aspects described above.

The present invention also includes a potassium salt of Compound A of the present invention (i) for use in, (ii) for use as a medicament for, or (iii) for use in the preparation of a medicament for: (a) inhibiting HIV integrase, (b) treating or prophylaxis of infection by HIV, or (c) treating, prophylaxis of, or delaying the onset of AIDS. In these uses, the Compound A K salt of the present invention can optionally be employed in combination with one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators. Embodiments of these uses include the uses as just described wherein the potassium salt of Compound A employed therein is a Compound A potassium salt as set forth in one of the various embodiments and aspects described above.

A process for preparing a crystalline potassium salt of Compound A (alternatively referred to herein as "Process P1" or the "P1 process") comprises:

(A1-1) mixing an aqueous solution of a potassium base with a mixture comprising Compound A, water and a first amount of an alcohol to form a basic solution of Compound A and optionally filtering the solution; and (A1-2) seeding the solution formed in Step A1-1 and optionally diluting the seeded solution with a second amount of the alcohol; or

(B1-1) seeding a mixture comprising Compound A and a first amount of an organic solvent selected from the group consisting of a halogenated alkane, a dialkyl ether, dialkoxymethane, a cyclic ether or diether, a trialkylamine, a tertiary amide, an N-alkylpyrrolidone, a dialkyl sulfoxide and an alkanenitrile; and (B1-2)

31

adding an aqueous solution of a potassium base to the seeded mixture of Step B1-1; and

(C1) ageing the seeded solution resulting from Step A1-2 or from Step B1-2, to provide the crystalline potassium salt of Compound A.

5 All of the steps of the P1 process are optionally but preferably conducted with agitation (e.g., stirring).

Compound A has limited solubility in water and in the alcohol (e.g., ethanol) and accordingly Compound A can be difficult to dissolve completely in the alcohol-water mixture. Accordingly, the Compound A-alcohol-water mixture
10 employed in Step A1-1 is typically in the form of a slurry prior to addition of the aqueous base. During Step A1-1, the base reacts with the slurried Compound A converting it to the K salt, which is relatively quite soluble in the alcohol-water mixture, as a result of which the slurry typically is transformed into a relatively clear salt solution. The purpose of the optional filtration in Step A1-1 is to remove any
15 undissolved or precipitated Compound A from the solution and/or to clarify the solution prior to seeding.

Compound A can be employed in Step A1-1 in any amount which will ultimately result in the formation of at least some of the desired crystalline K salt. It is preferred, however, to employ an amount of Compound A which will afford a
20 highly super-saturated solution of the K salt upon completion of the addition of aqueous base in Step A1-1 and prior to seeding, so that the output of crystalline K salt from the process can be maximized.

The purpose of the optional dilution with the alcohol in Step A1-2 is to provide conditions favorable for the crystallization of the K salt; i.e., the K salt is less
25 soluble in the alcohol than in water.

The alcohol employed in Step A1-1 can be any alcohol which under the conditions employed is in the liquid phase, is chemically inert, and will dissolve, suspend, and/or disperse Compound A so as to bring Compound A and the potassium base into contact and permit the crystallization of the desired K salt of Compound A.
30 The alcohol is typically one in which Compound A has a higher solubility than the K salt of Compound A, so as to provide conditions favorable for the crystallization of the K salt of Compound A. Alcohols suitable for use in Step A1-1 include alkyl alcohols and cycloalkyl alcohols, such as C₁₋₆ alkyl alcohols and C₄₋₆ cycloalkyl alcohols. Suitable alcohols include, for example, methanol, ethanol, propanol,
35 isopropanol, cyclobutanol, and cyclopentanol. In one embodiment, the alcohol is a

32

C₁₋₄ alkyl alcohol. In another embodiment, the alcohol is methanol or ethanol. A preferred alcohol for use in Step A1-1 is ethanol.

The organic solvent employed in Step B1-1 can be any halogenated alkane, dialkyl ether, dialkoxymethane, cyclic ether or diether, trialkylamine, tertiary amide, N-alkylpyrrolidone, dialkylsulfoxide, or alkanenitrile which under the conditions employed is in the liquid phase, is chemically inert, and will dissolve, suspend, and/or disperse Compound A so as to bring Compound A and the potassium base into contact and permit the crystallization of the desired K salt of Compound A. The physical state of the organic solvent-Compound A mixture prior to seeding will depend upon such factors as the choice of solvent, the amount of Compound A employed, and temperature. The mixture can be, for example, a solution in which Compound A is completely dissolved in the organic solvent or a slurry in which some portion (from minor to major) of Compound A remains undissolved. Some solvents (e.g., DMSO, acetonitrile, NMP and DMF) typically form solutions with Compound A (i.e., dissolve essentially all of the Compound A) for the concentrations of Compound A and under the conditions typically employed in Step B1-1. Undissolved Compound A in the B1-1 mixture will typically go into solution during addition of the aqueous base in Step B1-2 and subsequently either crystallize or remain in solution as the K salt.

The organic solvent in Step B1-1 is also typically one in which Compound A has a higher solubility than does the K salt of Compound A, so as to afford conditions favorable for the crystallization of the K salt of Compound A.

Representative examples of solvents suitable for use in Step B1-1 include carbon tetrachloride, chloroform, methylene chloride, 1,2-dichloroethane, 1,1,2-trichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane, ethyl ether, MTBE, THF, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, triethylamine, tri-n-propylamine, diethylisopropylamine, diisopropylethylamine, DMF, DMAC, N-methylpyrrolidone, N-ethylpyrrolidone, DMSO, acetonitrile, and propionitrile.

An embodiment of Process P1 is the process as originally set forth above, wherein the organic solvent employed in Step B1-1 is a C₁₋₈ linear or branched halogenated alkane, a dialkyl ether wherein each alkyl is independently a C₁₋₄ alkyl, a C₁₋₄ linear or branched alkane substituted with two -O-C₁₋₄ alkyl groups (which are the same or different), a C₄₋₆ cyclic ether or diether, a tri-(C₁₋₄

alkyl)amine, a N,N-di-(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylamide, a N-(C₁₋₄ alkyl)pyrrolidone, a di-(C₁₋₄ alkyl)sulfoxide, or a C₂₋₄ alkanenitrile.

In another embodiment, the organic solvent employed in Step B1-1 is acetonitrile, propionitrile, THF, DMF, DMAC, N-methylpyrrolidone, or

5 N-ethylpyrrolidone. In a preferred embodiment, the solvent is acetonitrile or NMP.

The potassium base employed in Step A1-1 or Step B1-2 suitably comprises potassium hydroxide, potassium carbonate, potassium bicarbonate, or potassium alkoxide. The term "potassium alkoxide" refers to a potassium salt of an alkyl alcohol. The potassium alkoxide is suitably the salt of a C₁₋₆ alkyl alcohol (i.e.,
10 KOR where R is C₁₋₆ alkyl), and is typically the salt of a C₁₋₄ alkyl alcohol. Suitable potassium alkoxides include, for example, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium propoxide, and potassium isopropoxide. An embodiment of the P1 process is the process as originally set forth above or as set forth in a preceding embodiment, wherein, when a potassium alkoxide is employed in Step A1-1, the alcohol has the
15 same alkyl group as the alkoxide base; i.e., MeOH is employed with KOMe, EtOH is employed with KOEt, i-PrOH is employed with potassium isopropoxide, and so forth.

Another embodiment of Process P1 is the process as originally set forth above or as set forth in a preceding embodiment, wherein the potassium base employed in Step A1-1 or Step B1-2 comprises KOH, KOMe, and KOEt. In an
20 aspect of this embodiment, the potassium base is KOH.

The potassium base (e.g., KOH) can be employed in any proportion with respect to Compound A which results in the formation of at least some of the desired potassium salt. The base can suitably be added in an amount in a range of from about 0.1 to about 3 equivalents per equivalent of Compound A. The base is
25 typically added in a proportion which, under the reaction conditions employed (e.g., temperature, degree of agitation, etc.), will permit conversion of at least a major portion (i.e., more than 50%) of Compound A to the desired salt. The use of excess amounts of base can lead to the formation of hydrolysis products, whereas the use of sub-equivalent amounts of base can unduly restrict the level of conversion resulting in
30 excessive amounts of unreacted Compound A. Accordingly, the base is typically added in an amount in a range of from about 0.5 to about 1.1 equivalents per equivalent of Compound A, and is more typically added in an amount in a range of from about 0.9 to about 1.0 equivalent (e.g., from about 0.90 to about 0.98 equivalent) per equivalent of Compound A.

Any amount of seed crystal can be employed in Step A2 or Step B1-2 which will induce or assist in the crystallization of the desired crystalline form of Compound A K salt. Relatively very small amounts of crystal are typically not employed since they can be minimally effective in inducing or assisting
5 crystallization. On the other hand, very large amounts of crystal are typically not employed, because it is wasteful of material, exceeding the amount necessary for effecting crystallization. Accordingly, the seed crystals are suitably employed in an amount in a range of from about 0.2 to about 10 wt.% (e.g., from about 0.5 to about 10 wt.%) based on the weight of Compound A (e.g., 10 wt.% means 10 g of seed is
10 employed per 100 g of Compound A), and is typically employed in an amount in a range of from about 1 to about 5 wt.% based on the weight of Compound A.

Steps A1-1 and A1-2 or Steps B1-1 and B1-2 can be conducted over a wide temperature range, wherein the temperature for Step A1-1 or Step B1-2 is such that Compound A is soluble in the reaction medium (i.e., a base-containing seeded
15 solution of a suitable organic solvent as set forth above and water) and the crystalline salt of Compound A is at least partially insoluble in the medium. Each step is suitably conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 60°C, is typically conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C, and is more typically conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 30°C (e.g.,
20 from about 20 to about 25°C).

The ageing in Step C1 can be conducted at any temperature which leads to the formation of the desired crystalline form of Compound A K salt. Step C1 is suitably conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 60°C, is typically conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 50°C (e.g.,
25 from about 15 to about 50°C), and is more typically conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 30°C (e.g., from about 20 to about 30°C).

An embodiment of the P1 process is the process as originally set forth above or as set forth in a preceding embodiment, wherein Steps A1-1, A1-2 and C1 or Steps B1-1, B1-2 and C1 are all conducted in the same temperature range. In an
30 aspect of this embodiment, each of the steps is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 30°C (e.g., from about 20 to about 25°C).

Another embodiment of the P1 process is the process as originally set forth above or as set forth in a preceding embodiment, wherein Steps A1-1 and A1-2 or Steps B1-1 and B1-2 are each conducted in the same temperature range, but Step
35 C1 is conducted at a lower temperature. In an aspect of this embodiment, Steps A1-1

and A1-2 or Steps B1-1 and B1-2 are each conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 30°C (e.g., from about 20 to about 25°C), and Step C1 is conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 20°C (e.g., from about 0 to about 10°C). In another aspect of this embodiment, Steps A1-1 and A1-2 or
5 Steps B1-1 and B1-2 are each conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 30°C (e.g., from about 20 to about 25°C), and Step C1 is conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 10°C (e.g., from about 0 to about 5°C).

The ageing time can vary over a wide range depending upon, *inter alia*,
10 the ageing temperature, the choice of solvent, the choice of base, and the relative amounts and concentrations of Compound A, base, and crystal seed. The ageing is typically conducted for a time sufficient to obtain 50% or more (and preferably 90% or more) of the theoretical yield of K salt from the mother liquor. In any event, the ageing time is typically in a range of from about 0.1 to about 24 hours, and is more
15 typically in a range of from about 0.5 to about 12 hours. It is typically desirable to avoid relatively long ageing times (e.g., more than about 12 hours), since it has been observed that the level of impurities being incorporated into the crystalline product can increase with increasing ageing time.

The proportion of water to alcohol employed in Step A1-1 can vary
20 over a wide range. On the other hand, the potassium salt of Compound A is comparatively quite soluble in water, and thus it can be desirable to limit the proportion of water employed in order to increase crystallization yield from the mother liquor. The volume to volume ratio of alcohol to water can suitably be in a range of from about 80:20 to about 20:80, is typically in a range of from about 70:30
25 to about 30:70, and is more typically in a range of from about 60:40 to about 40:60 (e.g., from about 55:45 to about 45:55).

In Step A1-2, the seeded solution can be diluted with a further amount of the alcohol. As noted earlier, the Compound A K salt is less soluble in the alcohol than in water, and thus dilution with the alcohol tends to provide conditions favorable
30 for the crystallization of the K salt. The volume to volume ratio of solvent alcohol to water in the diluted, seeded solution can suitably be at least about 60:40, is typically at least about 80:20 (e.g., from about 95:5 to about 80:20), and is more typically at least about 90:10 (e.g., from about 95:5 to about 90:10).

The organic solvent and water can be present in Step B1-2 in any
35 proportion with respect to each other that results in the formation of at least some

crystalline K salt of Compound A. As noted above, Compound A has a higher solubility in the organic solvent than does the Compound A K salt, and thus increasing the proportion of organic solvent tends to favor crystallization of the K salt. On the other hand, the Compound A K salt is typically more soluble in water than in the organic solvent, and thus it is desirable to limit the amount of water introduced into the system via addition of the aqueous base, in order to minimize the amount of salt left behind in the mother liquor during crystallization. The volume to volume ratio of organic solvent to water in the Step B1-2 solution can suitably be at least about 70:30, is typically at least about 80:20 (e.g., from about 95:5 to about 80:20), and is more typically at least about 90:10 (e.g., from about 95:5 to about 90:10).

Other embodiments of the P1 process include the process as originally set forth and as set forth in each of the preceding embodiments, wherein each of the processes further comprises:

(D1) recovering the crystalline K salt of Compound A from the aged solution. In an aspect of this embodiment, the crystalline K salt is recovered by filtration to obtain a crystalline cake, optionally washing the cake with another organic solvent which is the same or different as the alcohol employed in Step A1-1 or the organic solvent employed in Step B1-1, and drying.

Another embodiment of the P1 process is the process which comprises:

(A1-1) mixing an aqueous solution of KOH with a mixture comprising Compound A, water and a first amount of ethanol to form a basic solution of Compound A and optionally filtering the solution;

(A1-2) seeding the solution formed in Step A1-1 and diluting the seeded solution with a second amount of ethanol to obtain a diluted, seeded solution; and

(C1) ageing the diluted, seeded solution of Step A1-2, to provide the crystalline K salt of Compound A.

Aspects of the preceding embodiment include the process as just described, incorporating one or more of the following features (i) to (viii):

(i) Step A1-1 is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C (e.g., from about 20 to about 30°C);

(ii) Step A1-2 is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C (e.g., from about 20 to about 30°C);

(iii) Step C1 is conducted at a temperature in a range of from about 0 to about 30°C (e.g., from about 0 to about 20°C, or from about 0 to about 10°C);

(iv) in Step A1-1, the basic solution has a volume to volume ratio of ethanol to water in a range of from about 70:30 to about 30:70;

(v) in Step A1-2, the diluted, seeded solution has a volume to volume ratio of ethanol to water of at least about 80:20;

5 (vi) seed crystals are employed in an amount in a range of from about 0.2 to about 5 wt.% (or from about 1 to about 5 wt.%) based upon the total weight of Compound A;

(vii) KOH is employed in an amount in a range of from about 0.9 to about 1.1 equivalents (e.g., from about 0.9 to about 0.98 equivalent) per equivalent of
10 Compound A; and

(viii) the process further comprises step D1, which is recovering the crystalline K salt of Compound A (e.g., by separating the crystalline K salt from the aged solution by filtration to obtain a crystalline cake, optionally washing the cake with a third amount of ethanol, and drying).

15 Still another embodiment of the P1 process is the process which comprises:

(B1-1) seeding a solution comprising Compound A and acetonitrile;

(B1-2) adding an aqueous solution of KOH to the seeded solution formed in Step B1-1; and

20 (C1) ageing the solution of Step B1-2, to provide the crystalline K salt of Compound A.

Aspects of the preceding embodiment include the process as just described, incorporating one or more of the following features (i) to (viii):

25 (i) Step B1-1 is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C (e.g., from about 20 to about 30°C);

(ii) Step B1-2 is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C (e.g., from about 20 to about 30°C);

(iii) Step C1 is conducted at a temperature in a range of from about 20 to about 50°C (e.g., from about 20 to about 30°C);

30 (iv) the seeded solution obtained in Step B1-2 has a volume to volume ratio of acetonitrile to water of at least about 90:10;

(v) seed crystals are employed in an amount in a range of from about 0.2 to about 5 wt.% (or from about 1 to about 5 wt.%) based upon the total weight of Compound A; and

(vi) KOH is employed in an amount in a range of from about 0.9 to about 1.1 equivalents (e.g., from about 0.9 to about 0.98 equivalent) per equivalent of Compound A; and

(vii) the process further comprises Step D1, which is recovering the
5 crystalline K salt of Compound A (e.g., by separating the crystalline K salt from the aged solution by filtration to obtain a crystalline cake, washing the cake with acetonitrile, and drying).

Additional embodiments of the P1 process include the process as originally set forth and as set forth in each of the preceding embodiments, wherein
10 crystal seed employed in the process comprises Form 1 crystalline potassium salt of Compound A and the crystalline salt resulting from the process comprises Form 1 crystalline potassium salt of Compound A.

The seeding step set forth above in Process P1 is optional in the sense that crystalline Compound A K salt can be obtained without seeding. Seeding is
15 preferred, however, as a means of inducing or assisting crystallization generally and of preparing specific crystalline forms (e.g., Form 1) particularly.

As noted above, the present invention includes administration of an effective amount of a potassium salt of Compound A (either alone or as the active component of a pharmaceutical composition) for inhibiting HIV integrase, for the
20 treatment or prophylaxis of HIV infection, or for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset of AIDS to a subject in need of such inhibition, treatment, prophylaxis, or delay. The present invention also includes the use of a potassium salt of Compound A in combination with an anti-HIV agent.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a
25 compound) in reference to a Compound A K salt of the invention mean providing the salt to the individual in need of inhibition, treatment or prophylaxis. When a potassium salt of Compound A is provided in combination with one or more other active agents (e.g., antiviral agents useful for treating or prophylaxis of HIV infection or AIDS), "administration" and its variants are each understood to include provision
30 of the compound or prodrug and other agents at the same time (separately or together) or at different times.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients, as well as any product which results, directly or indirectly, from combining the specified ingredients.

By "pharmaceutically acceptable" is meant that the ingredients of the pharmaceutical composition must be compatible with each other and not deleterious to the recipient thereof.

The term "subject" as used herein refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

The term "effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The effective amount can be a "therapeutically effective amount" for the alleviation of the symptoms of the disease or condition being treated. The effective amount can also be a "prophylactically effective amount" for prophylaxis of the symptoms of the disease or condition being prevented. The term also includes herein the amount of active compound sufficient to inhibit HIV integrase and thereby elicit the response being sought (i.e., an "inhibition effective amount"). In the present invention, the active ingredient (i.e., Compound A) is administered as a potassium salt, and references to the amount of active ingredient are to the free phenol form of Compound A.

The term "anti-HIV agent" means an agent which is effective in one or more of the following uses: inhibiting integrase or another enzyme required for HIV replication or infection, prophylaxis of HIV infection, treating HIV infection, delaying the onset of AIDS, prophylaxis of AIDS, or treating AIDS. Suitable anti-HIV agents include HIV/AIDS antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators. Suitable anti-HIV agents include those listed in Table 1 as follows:

ANTIVIRALS

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u> (Tradename and/or Location)	<u>Indication (Activity)</u>
abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Wellcome (ZIAGEN®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
abacavir + lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitors)

acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
ACH 126443	Achillion Pharm.	HIV infections, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
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 GS 840	Gilead	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor)
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV positive, AIDS
alpha interferon	GlaxoSmithKline	Kaposi's sarcoma, HIV, in combination w/Retrovir
AMD3100	AnorMed	HIV infection, AIDS, ARC (CXCR4 antagonist)
amprenavir 141 W94 GW 141 VX478 (Vertex)	GlaxoSmithKline (AGENERASE®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
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)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)

capravirine (AG-1549, S-1153)	Pfizer	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 infection
cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papillomavirus
curdlan sulfate	AJI Pharma USA	HIV infection
cytomegalovirus immune globin	MedImmune	CMV retinitis
cytovene ganciclovir	Syntex	sight threatening CMV peripheral CMV retinitis
delavirdine	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV positive asymptomatic
ddC (zalcitabine, dideoxycytidine)	Hoffman-La Roche (HIVID®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
ddI (didanosine, dideoxyinosine)	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	HIV infection, AIDS, ARC; combination with AZT/d4T (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitors)
DPC 961 & DPC 083	Bristol-Myers Squibb (from: DuPont Pharma)	HIV infection AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
efavirenz (DMP 266)	Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside RT inhibitor)
famciclovir	Novartis (FAMVIR®)	herpes zoster, herpes simplex

emtricitabine FTC	Gilead (EMTRIVA®) Emory University	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
emivirine	Gilead (from Triangle Pharmaceuticals) (COACTINON®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
enfuvirtide T-20	Trimeris & Roche (FUZEON®)	HIV infection, AIDS, ARC (fusion inhibitor)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
fosamprenavir	Glaxo Smith Kline	HIV infection, AIDS, ARC (prodrug of amprenavir)
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 (sulfate salt)	Merck (CRIVAN®)	HIV infection, AIDS, ARC, asymptomatic HIV positive, (protease inhibitor)
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
JE2147/AG1776	Agouron	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assoc. diseases
lamivudine, 3TC	GlaxoSmithKline (EPIVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline (COMBIVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV infection
lopinavir (ABT-378)	Abbott	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
lopinavir + ritonavir (ABT-378/r)	Abbott (KALETRA®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)

nelfinavir	Agouron (VIRACEPT®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
nevirapine	Boehringer Ingelheim (VIRAMUNE®)	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV inhibitor
peptide T octapeptide sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
PRO 140	Progenics	HIV infection, AIDS, ARC (CCR5 co-receptor inhibitor)
PRO 542	Progenics	HIV infection, AIDS, ARC (attachment inhibitor)
trisodium phosphonoformate	Astra Pharm. Products, Inc	CMV retinitis, HIV infection, other CMV infections
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
probucol	Vyrex	HIV infection, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	HIV infection, AIDS, ARC
ritonavir (ABT-538)	Abbott (NORVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
saquinavir	Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®)	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
stavudine; d4T didehydrodeoxy- thymidine	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
T-1249	Trimeris	HIV infection, AIDS, ARC (fusion inhibitor)
TAK-779	Takeda	HIV infection, AIDS, ARC (injectable CCR5 receptor antagonist)
tenofovir	Gilead (VIREAD®)	HIV infection, AIDS, ARC (nucleotide reverse transcriptase inhibitor)

44

tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	HIV infections, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
TMC-126	Tibotec	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
valaciclovir	GlaxoSmithKline	genital HSV & CMV infections
virazole ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatic HIV positive, LAS, ARC
zidovudine; AZT	GlaxoSmithKline (RETROVIR®)	HIV infection, AIDS, ARC, Kaposi's sarcoma in combination with other therapies (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)

IMMUNO-MODULATORS

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
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
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	Hoeschst-Roussel Immunex	AIDS

Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, combination w/AZT
HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	seropositive HIV
IL-2	Cetus	AIDS, in combination w/AZT
Interleukin-2		
IL-2	Hoffman-La Roche	AIDS, ARC, HIV, in combination w/AZT
Interleukin-2	Immunex	
IL-2	Chiron	AIDS, increase in CD4 cell counts
Interleukin-2 (aldeslakin)		
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	Ciba-Geigy Corp.	Kaposi's sarcoma
Muramyl-Tripeptide		
Granulocyte Colony Stimulating Factor	Amgen	AIDS, in combination w/AZT
Remune	Immune Response Corp.	immunotherapeutic
rCD4 Recombinant Soluble Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG hybrids		AIDS, ARC
Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi's sarcoma, AIDS, ARC, in combination w/AZT
SK&F106528	Smith Kline	HIV infection
Soluble T4		

Thymopentin	Immunobiology Research Institute	HIV infection
Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC, in combination w/gamma Interferon
etanercept	Immunex Corp (ENBRELO®)	rheumatoid arthritis
infliximab	Centocor (REMICADE®)	rheumatoid arthritis and Crohn's disease

ANTI-INFECTIVES

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
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)	LypheMed (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	cryptosporidia diarrhea
Intraconazole-R51211	Janssen Pharm.	histoplasmosis; cryptococcal meningitis
Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP

5

OTHER

<u>Drug Name</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Indication</u>
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Karposi's sarcoma

Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	severe anemia assoc. with AZT therapy
Recombinant Human Growth Hormone	Serono	AIDS-related wasting, cachexia
Leukotriene B4 Receptor Antagonist	-	HIV infection
Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	treatment of anorexia assoc. w/AIDS
Soluble CD4 Protein and Derivatives	-	HIV infection
Testosterone	Alza, Smith Kline	AIDS-related wasting
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrhea and malabsorption, related to AIDS

For the purpose of inhibiting HIV integrase, treating or prophylaxis of HIV infection or treating, prophylaxis of or delaying the onset of AIDS, a potassium salt of Compound A of the present invention can be administered by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action. The potassium salt can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic agents or in a combination of therapeutic agents. It can be administered alone, but is typically administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice. A Compound A K salt of the invention can, for example, be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in the form of a unit dosage of a pharmaceutical composition containing an effective amount of the K salt and conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants and vehicles. Liquid preparations suitable for oral administration (e.g., suspensions, syrups, elixirs and the like) can be prepared according to techniques known in the art and can employ any of the usual media such as water, glycols, oils, alcohols and the like. Solid preparations suitable for oral administration (e.g., powders, pills, capsules and tablets) can be prepared according to techniques known in the art and can employ such solid excipients as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. Parenteral compositions can be prepared according to techniques known in the art and

typically employ sterile water as a carrier and optionally other ingredients, such as a solubility aid. Injectable solutions can be prepared according to methods known in the art wherein the carrier comprises a saline solution, a glucose solution or a solution containing a mixture of saline and glucose. Further description of methods suitable
5 for use in preparing pharmaceutical compositions of the present invention and of ingredients suitable for use in said compositions is provided in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

In a preferred embodiment, the potassium salt of Compound A is
10 administered orally in a pharmaceutical composition comprising the Compound A K salt and hydroxypropylmethylcellulose (e.g., HPMC 2910), wherein the composition is compressed into a tablet. In another preferred embodiment, the potassium salt of Compound A is administered orally in a pharmaceutical composition comprising the Compound A K salt, a poloxamer (e.g., poloxamer 407),
15 hydroxypropylmethylcellulose (e.g., HPMC K4M), and lactose (e.g., lactose hydrous spray dried), wherein the composition is compressed into a tablet.

A potassium salt of Compound A can be administered orally in a dosage range (all doses disclosed herein are on an active ingredient basis) of 0.001 to 1000 mg/kg of mammal (e.g., human) body weight per day in a single dose or in
20 divided doses. One preferred dosage range is 0.01 to 500 mg/kg body weight per day orally in a single dose or in divided doses. Another preferred dosage range is 0.1 to 100 mg/kg body weight per day orally in single or divided doses. For oral administration, the compositions can be provided in the form of tablets or capsules containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 1, 5, 10, 15,
25 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. A preferred dosage of the potassium salt of Compound A (e.g., Form 1) for adult humans is oral administration in the form of capsules or tablets in an amount of from 100 mg to 600 mg twice per day. The specific dose level
30 and frequency of dosage for any particular patient can vary and will depend upon a variety of factors including the patient's age, body weight, general health, sex, and diet; the mode and time of administration; rate of excretion; drug combination; and the severity of the particular condition.

Abbreviations used herein include the following: AIDS = acquired
35 immunodeficiency syndrome; ARC = AIDS related complex; AUC = area under the

curve for a plot of plasma concentration v. time to last sampling (e.g., 24 hours); Bz = benzoyl; C_{max} = maximum plasma concentration; DIEA = diisopropylethylamine; DMAC = N,N-dimethylacetamide; DMADC = dimethylacetylene dicarboxylate; DME = 1,2-dimethoxyethane; DMF = N,N-dimethylformamide; DMSO = dimethylsulfoxide; DSC = differential scanning calorimetry; Eq. = equivalent(s); EtOAc = ethyl acetate; EtOH = ethanol; HIV = human immunodeficiency virus; HPLC = high-performance liquid chromatography; i-Pr = isopropyl; IPA = isopropyl alcohol; KF = Karl Fisher titration for water; KOEt = potassium ethoxide; LC = liquid chromatography; LCAP = LC area percent; LCWP = LC weight percent; Me = methyl; MeCN = acetonitrile; MeOH = methanol; MSA = methanesulfonic acid; MTBE = methyl tertiary butyl ether; MW = molecular weight; NMM = N-methylmorpholine; NMP = N-methylpyrrolidone; NMR = nuclear magnetic resonance; t-Bu = tert-butyl; TG = thermogravimetric; THF = tetrahydrofuran; XRPD = x-ray powder diffraction.

Unless expressly stated to the contrary, all ranges cited herein are inclusive. For example, a temperature range of from about 15°C to about 80°C means the temperature can be about 15°C, or about 80°C, or any value in between.

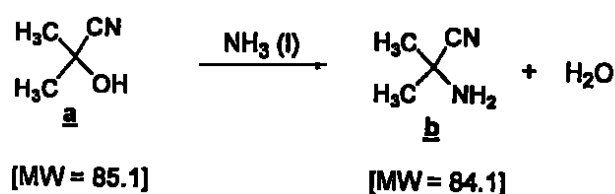
The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention.

A reference herein to "equivalent" or "equivalents" means molar equivalent(s).

EXAMPLE 1

Preparation of Compound A and its Form 1 Crystalline Potassium Salt

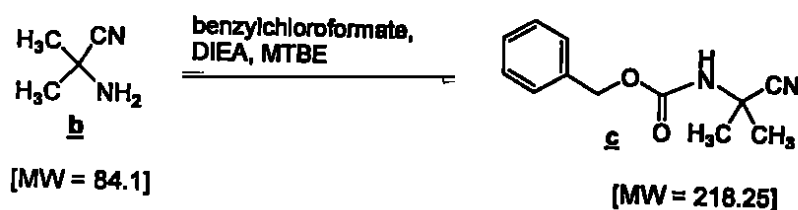
Step 1: Strecker Amine Formation



Material	MW	Eq.	Moles	Mass	Volume	density (g/mL)
acetone cyanohydrin (a)	85.1	1.0	129.3	11.0 kg	11.8 L	0.932
MTBE		4.0			44 L	
ammonia (g)	17.03	1.5	193.9	3.30 kg	4.9 L	0.674

Acetone cyanohydrin (11.5 kg, 12.3 L) was charged to a 5-gallon autoclave and the vessel placed under 5 psi nitrogen pressure. The autoclave was cooled to 10 °C, and ammonia gas (~3.44 kg), pressurized to 30 psi, was fed into the vessel until the reaction reached complete conversion as determined by GC assay (less than 0.5% a). The resulting suspension was transferred to a polyjug and the autoclave rinsed with MTBE (approximately 17 L). The reaction mixture and rinse were then charged to a 100-L extractor followed by MTBE (15 L), the mixture agitated, and the layers carefully separated. The aqueous layer was back-extracted with MTBE (5 L) and the layers carefully separated. The organic layers were combined and charged to a 100 L flask, equipped with a batch concentrator, through an in-line filter, and the batch was concentrated (15-20 °C, low vacuum) to about 20 L to remove any excess ammonia. The aminonitrile was obtained in 97 % assay yield (11.1 kg) by NMR as a solution in MTBE.

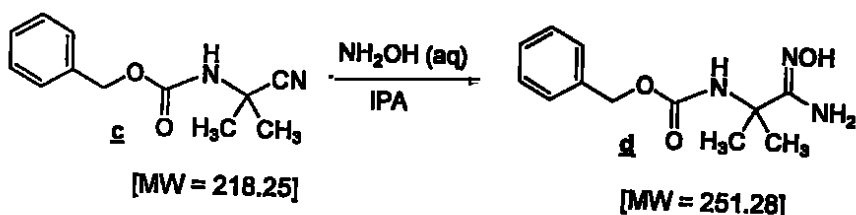
Step 2: Addition of Benzyloxycarbonyl (CBz) Protective Group



Material	MW	Eq.	Moles	Mass	Volume
aminonitrile (b)	84.1		52.85	4.44 assay kg	
benzylchloroformate	170.6	1.2	63.4	10.8 kg	
DIEA	129.25	1.3	68.7	8.88	
MTBE					62.5 L

To a visually clean 100-L flask containing a 5-L addition funnel, thermocouple and nitrogen inlet was charged a 59 wt.% solution of cyanoamine **b** in MTBE (4.44 assay kg). The solution was further diluted with MTBE (62.5 L) to bring the concentration to approximately 15 mL/g. Benzylchloroformate (1.20 equiv, 10.42 kg, 61.10 mol) was then charged in over 15 minutes via the addition funnel at such a rate as to maintain the batch temperature below 35 °C. DIEA (1.3 equiv, 8.88 kg, 68.70 mol) was then added over 1.5 hours to the yellow slurry while maintaining the batch temperature below 35 °C. The slurry became slightly more soluble as DIEA was added but two phases were observed when stirring was stopped. The reaction mixture was aged for 16 hours at 20-25 °C, after which DI water (20 L, 4.5 mL/g) was charged into the batch. The batch was then transferred to a 100-L extractor and the phases were separated. The organic layer was then washed with 3 x 10 L of water and then 15 L of brine. The organic layer was transferred via a 10 µm inline filter to a 100 L round bottom flask and subsequently solvent switched to 90:10 heptane:MTBE. Crystallization occurred during the solvent switch and the resulting white crystalline product was filtered and washed with 3 x 5 L of 90:10 heptane:MTBE. A total of 10.1 kg of product (88% yield) was obtained in greater than 99 HPLC A%. A total of 26.7 kg of product was obtained in 3 batches with an average isolated yield of 86%.

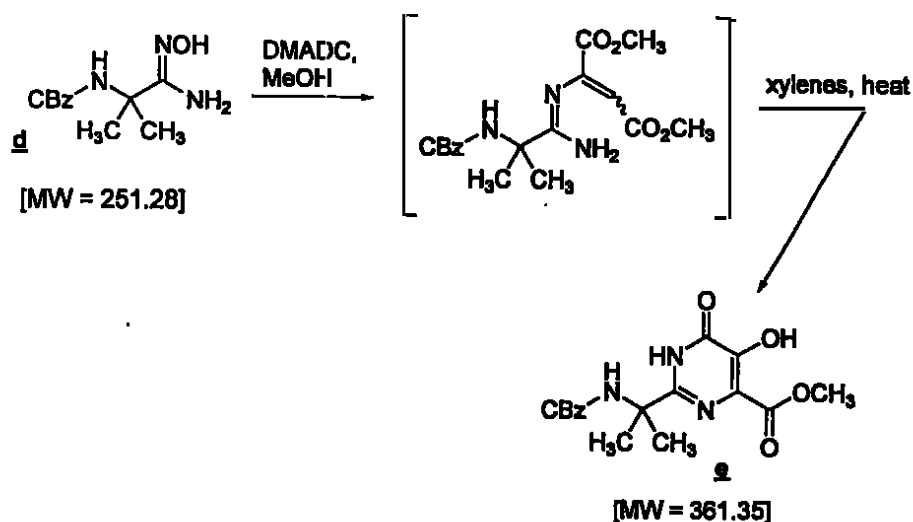
Step 3: Amidoxime Formation



Material	MW	Eq.	Mass	Volume
protected aminonitrile (e)	218.25	1	15 g	
NH ₂ OH (50 wt.% in water)		1.2		5.05 mL
IPA				40 mL + 10 mL
n-heptane				40 mL + 50 mL

- A solution of aminonitrile (15 g) in IPA (40 mL) was warmed to 60 °C with stirring and NH₂OH in water (5.05 mL) was added at this temperature over the course of 20 minutes. The clear mixture was then aged at 60 °C for 3 hours, wherein product began to crystallize out of solution at this temperature after 2 hours. The slurry was then cooled to 0°-5°C and n-heptane (40 mL) was added dropwise over 20 minutes. After stirring for 2 hours at 0°-5°C, the slurry was filtered and the cake was washed with a 20 % IPA in heptane solution (60 mL), and then dried under vacuum with a nitrogen stream at room temperature to give pure amide oxime in 88% yield.

Step 4: Formation of Hydroxypyrimidinone

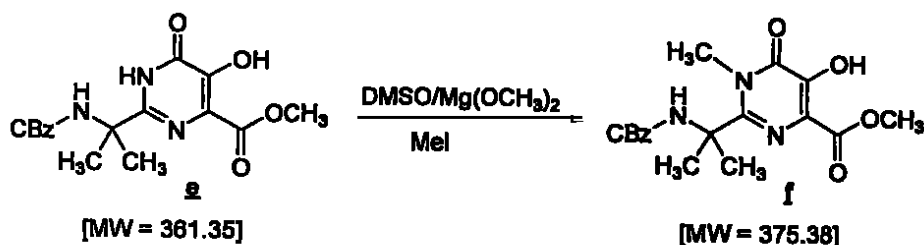


53

Material	MW	Eq.	Mass	Volume	Density (g/mL)
amidoxime (<u>d</u>)	251.23	1	2.9 kg		
DMADC	142.11	1.08	1.77		1.16
MeOH				12 L + 6 L	
xylene				15 L	
MTBE				9 L	

To a slurry of amidoxime (2.90 kg) in methanol (12 L) was added dimethyl acetylenedicarboxylate (1.77 kg) over 20 minutes. A slow exotherm ensued such that the temperature of the slurry increased from 20°C to 30°C over 15-20 minutes. After 1.5 hours, HPLC indicated greater than 95% conversion to the intermediate cis/ trans adducts. The solvent was then switched to xylenes under reduced pressure (maximum temperature = 50°C), wherein 2 volumes [2 x 7.5 L] were added and reduced to a final volume of 7.5 L. The reaction mixture was then heated to 90°C and kept at this temperature for 2 hours, while flushing the remaining MeOH out with a nitrogen sweep. The temperature was then increased in 10°C increments over 3.5 hours to 125°C and held at this temperature for 2 hours. The temperature was then finally increased to 135°C for 5 hours. The reaction mixture was then cooled to 60°C and MeOH (2.5 L) was added. After 30 minutes MTBE (9 L) was added slowly to build a seed bed. The batch was then cooled to 0°C for 14 hours, and then further cooled to -5°C and aged 1 hour before filtration. The solids were displacement washed with 10% MeOH/MTBE (6 L then 4 L; pre-chilled to 0°C) and dried on the filter pot under a nitrogen sweep to afford 2.17 kg (51.7 % corrected yield; 99.5 wt %).

HPLC method: Column: Zorbax C-8 4.6 mm x 250 mm; 40% ACN/ 60% 0.1% H₃PO₄ to 90% ACN / 10% 0.1% H₃PO₄ over 12 minutes, hold 3 minutes then back to 40% ACN over 1 minute. Retention times: amidoxime d - 2.4 minutes, DMAD- 6.7 minutes, intermediate adducts - 8.4 and 8.6 minutes (8.4 minute peak cyclizes faster), product e - 5.26 minutes, xylenes - several peaks around 10.4 -10.7 minutes.

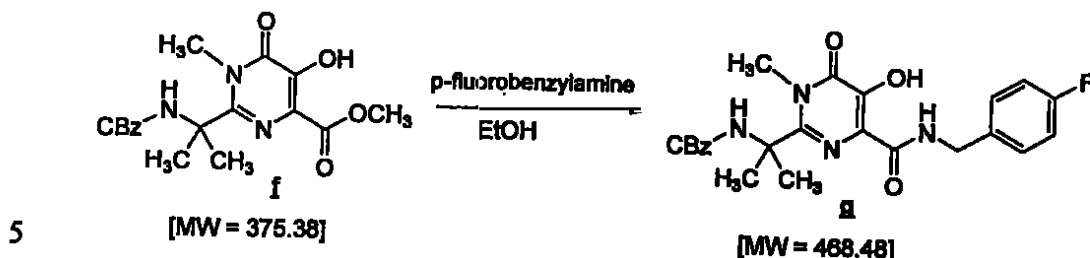
Step 5: N-Methylation

Material	MW	Eq.	Mass	Volume
pyrimidine diol (e)	361.35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ , 8 wt.% in MeOH		2	11.95 kg	13.4 L
MeI		4	3.14 kg	1.38 L
DMSO				16 L
2M HCl				20 L
MeOH				14 L
Na bisulfite 5 wt.% in water				2 L
water				60 L

- 5 To a solution of the pyrimidine diol **e** (2 kg) in DMSO (16 L) was added a solution of Mg(OMe)₂ in MeOH (11.95 kg), after which excess MeOH was evaporated under vacuum (30 mm Hg) at 40°C for 30 minutes. The mixture was then cooled down to 20°C, after which MeI (1.38 L) was added and the mixture stirred at 20-25°C for 2 hours, and then at 60°C for 5 hours under pressure in a closed flask.
- 10 HPLC showed that the reaction was complete. The mixture was then cooled to 20°C, after which MeOH (14 L) was added, followed by the slow addition of 2 M HCl (20 L) [exotherm] over 60 minutes. Sodium bisulfite (5 wt.%, 2 L) was then added to quench excess I₂, with the solution turning white. Water (40 L) was then added over 40 minutes and the slurry stirred for 40 minutes in an ice bath, and then filtered. The
- 15 filter cake was washed first with water (20 L) and then with MTBE:MeOH 9/1 (30 L) to remove O-methylated by-product. HPLC showed less than 0.5 A% O-methylated product after washing. The solid was dried overnight at room temperature under

vacuum with an N₂ stream to give 1.49 kg of *N*-methyl pyrimidone (70 % yield, corrected for purity of starting material and product).

Step 6: Amine coupling



Material	MW	Eq.	Mass	Volume
<i>N</i> -methylpyrimidinone (f)	375.38	1	1.4 kg	
4-fluorobenzylamine	125.15	2.2	1.05 kg	
EtOH				14 L
water				14 L
acetic acid				0.55 L

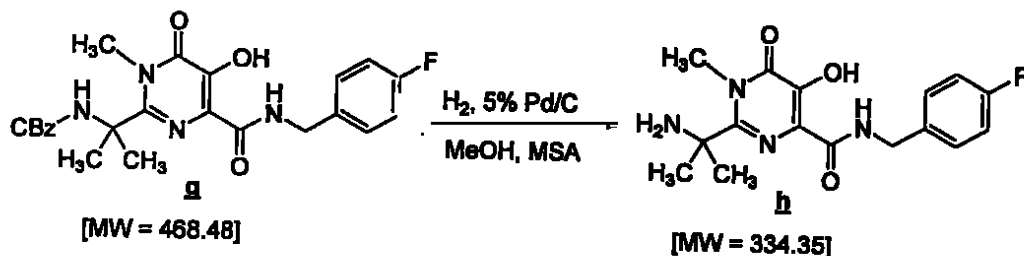
10 To a slurry of *N*-methylated pyrimidinone **f** (1.4 kg) in EtOH (14 L) at 4°C was slowly added 4-fluorobenzylamine (1.05 kg) over 15 minutes, wherein an exotherm to 9°C was observed during addition of the first 1 mole equivalent of the amine. The slurry became very thick and vigorous stirring was required. The reaction was warmed to 72°C over 2 hours and maintained at this temperature for 1 hour and 45 minutes. The solution became extremely viscous at 45°C where a small exotherm was observed to 50°C, after which the slurry slowly freed up and became

15 homogeneous after 1 hour at 72°C. An HPLC sample assay (HPLC method was similar to that employed in Step 4 above) at the end of the reaction showed less than 0.5 A% *N*-methylated pyrimidinone. The reaction was then cooled to 60°C and acetic acid (0.55L) was added over 30 minutes, followed by the addition of water (6.7 L) over 30 min and then the addition of seed (3.0g) to initiate crystallization. After 30

20 min at 60°C, more water (7.3 L) was added over 30 minutes and the reaction mixture allowed to cool to ambient temperature overnight. After 13 hours, the temperature

was at 20°C, at which point the reaction mixture was filtered and the slurry washed with 50% water/EtOH (2 x 4 L). The solids were dried on the filter pot under vacuum/N₂ flow to a constant weight to afford a white solid product (1.59 kg; 90 % corrected yield; 99% LCWP and 99.7% LCAP as determined by HPLC method similar to that employed in Step 4 above.)

Step 7: Hydrogenation of Cbz-amide



Material	MW	mmoles	Mass	Volume
CBz amide (g)	468.48	21.33	10 g	
MeOH				80 mL
5% Pd/C (50% wet)			0.15 g	
MSA	96.1	22.4		1.45 mL
water				8 mL
cake wash (4:1 MeOH:H ₂ O)				20 mL
1 N NaOH		22.4		22.4 mL
final cake wash (water)				30 mL

10

A stainless steel hydrogenation vessel was preconditioned with MeOH, Pd/C catalyst and MSA under the reaction conditions described below. Cbz-amide g (10g) was then slurried in MeOH (80 mL) in the preconditioned vessel. MSA (1.45 mL) was added to the slurry in one portion at room temperature. 5% Pd/C (0.15g, 50% wet) was also added to the hydrogenation vessel. Hydrogen was charged to the vessel in three successive vacuum/hydrogen purge cycles, after which the mixture was hydrogenated at 40 psig for 3-4 hour at 50°C. Following hydrogenation, water (8 mL) was added to the reaction mixture, the mixture was stirred, and the catalyst was

15

57

- filtered and washed with 4:1 MeOH:water (20 mL). The pH of combined filtrates was adjusted to pH 7 to 8.0 by slow addition of 1 N NaOH (22.4 mL), which precipitated a solid. The slurry was stirred at 0-5 °C for 4 hours and the solid filtered, washed with water (30 mL), collected and dried in vacuo at 50°C. The product amine (as hydrate)
- 5 was obtained as a white crystalline solid (7.7g) in 96% yield (corrected for KF), 89%LCWP, 99.8% LCAP, KF=11 wt. %

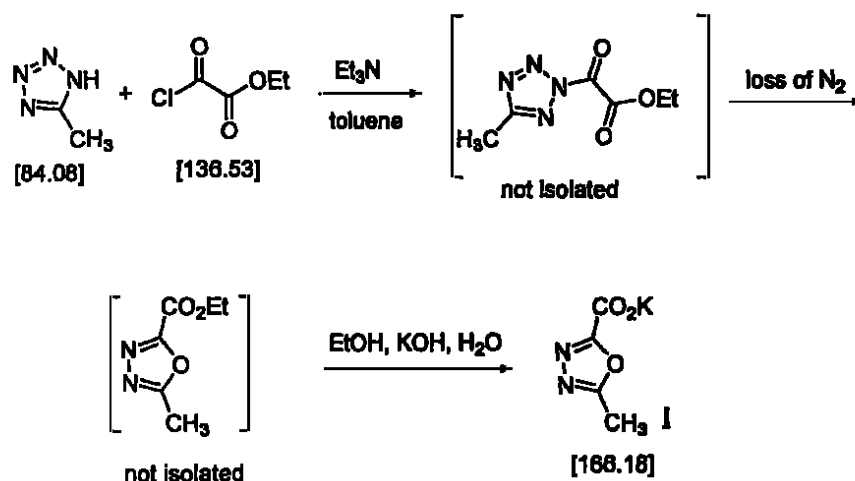
- HPLC Method A (product assay): column: 25 cm x 4.6 mm Zorbax RX-C8; mobile phase: A = 0.1% H₃PO₄, B = CH₃CN, 0 minutes (80% A/ 20% B), 20 minutes (20% A/ 80% B), 25 minutes (20% A/ 80% B); flow: 1.0 mL/minute; wavelength: 210 nm;
- 10 column temperature: 40 °C; retention times: des-fluoroamine byproduct - 5.5 min, amine product - 5.85 minutes, toluene - 16.5 minutes, Cbz-amide - 16.82 minutes.

- HPLC Method B (product purity): column: 25 cm x 4.6 mm YMC-basic; mobile phase: A = 25 mmol KH₂PO₄ adjusted to pH=6.1, B = CH₃CN, 0 minutes (90% A/ 10% B), 30 minutes (30% A/ 70% B), 35 minutes (30% A/ 70% B); flow: 1 mL/minute; wavelength: 210nm; column temperature: 30 °C; retention times: des-fluoroamine - 9.1 minutes, amine - 10.1 minutes, toluene - 24.2 minutes, Cbz amide - 25.7 minutes.

20

Step 8: Oxadiazole Coupling

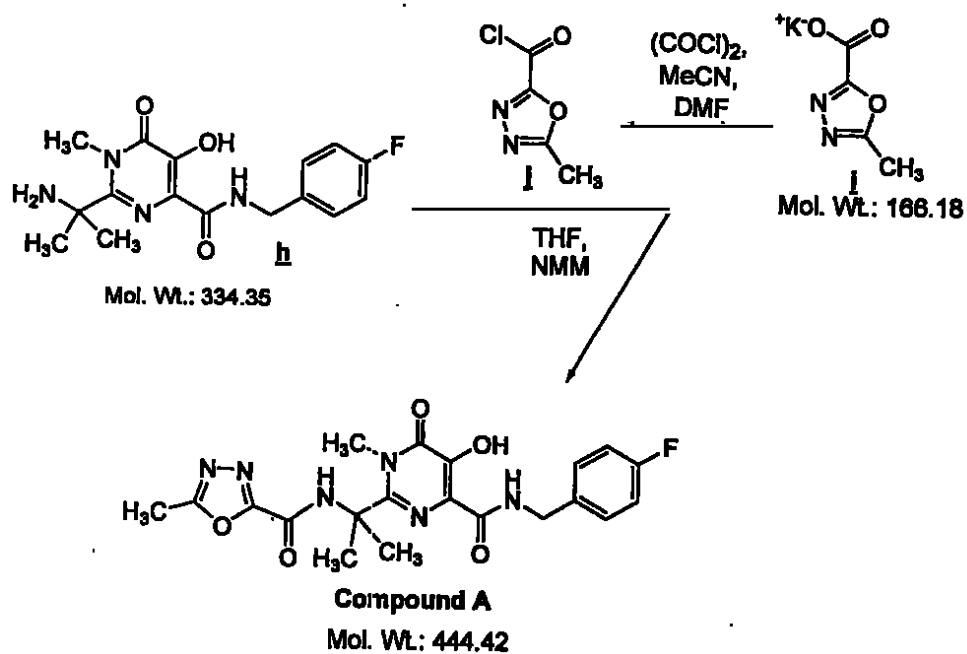
Part A: Preparation of Oxadiazole K Salt



Material	Eq.	Mole	Mass	Volume	Density
5-methyltetrazole (96 wt.%)	1.0	28.54	2.5 kg (2.4 kg)		
ethyloxalyl chloride	1.03	29.4	4.014 kg	3.29 L	1.22
triethylamine	1.05	29.97	3.033 kg	4.21 L	0.72
toluene				74 L	
EtOH (punctilious)				61 L	
MTBE				15 L	
KOH aq. *20 wt.%)				8 L	
10% brine				5 L	

- Ethyl oxalylchloride (4.01 kg) was slowly added to a mixture of 5-methyltetrazole (2.50 kg), triethylamine (3.03 kg) in toluene (32 L) at 0°C at such a
- 5 rate that the temperature stays below 5°C. The resulting slurry was stirred for 1 hour at 0-5°C then the triethylamine/HCl salt was filtered off. The solid was washed with 27 L of cold toluene (5°C). The combined filtrates were kept at 0°C and were slowly added to a hot solution of toluene (50°C, 15L) over 40-50 minutes (N₂ gas evolution), then the solution was aged at 60-65°C for 1 hour. After cooling at 20°C, the toluene
- 10 solution was washed with 5 L of 10% brine, then solvent switched to ethanol (reduced to 8 L, then 17 L of EtOH was added, then concentrated down to 8 L, then 33 liters of EtOH were added to adjust final volume of 41 L). The ethanol solution was cooled to 10°C and KOH aq. (8.0 L) was added over 30 minutes, and the resulting thick slurry was then stirred for 40 minutes at room temperature while the oxadiazole K salt
- 15 crystallized out. The solid was filtered off, washed with 11 L of EtOH and finally with 15 L of MTBE. The solid was dried overnight under vacuum at 20°C with a nitrogen stream to yield 4.48 kg (90.8 %) of the K-salt **1**.

59

Part B: Oxadiazole Coupling

Reagent	Mass	mL	Moles	Eq.
oxadiazole K salt j	33.8 g (96.1 wt%)		0.20	2.2
MeCN		280 mL		
DMF	0.33			
oxalyl chloride	23.7 g	16.3 mL	0.19	2.1
free amine h	30 g (99 wt%)		0.089	1
THF		821 mL		
NMM	21.56 g	23.4 mL	0.21	2.4
NH ₄ OH (30% in H ₂ O)	62.3 g	69 mL	0.53	6
HCl (2N)		500 mL		
IPA		920 mL		
water		400 mL		
MeOH		300 mL		

- A 500 mL round bottom flask was charged with oxadiazole K salt **j** (33.8 g) followed by MeCN (280 mL) and DMF (0.33 mL) with strong stirring. The resulting slurry was then cooled down to 0-5°C and oxalyl chloride (23.7 g) was added over the course of 20 minutes in order to maintain the internal temperature at less than 5°C. The resulting acyl chloride-containing slurry was then aged for 1 hour.
- To a 2 L round bottom flask the free amine **h** (30 g) was added followed by THF (821 mL). The resulting slurry was cooled down to 0-5°C, after which NMM (21.56 g) was added and the slurry so obtained was stirred for 10 minutes at the cold temperature. The previously prepared acyl chloride-containing slurry was added slowly to the free amine slurry over the course of 20 minutes such that the temperature did not exceed 5 °C. The slurry was then aged for 1.5 hours at 0-5°C. At this time HPLC showed no more amine **h** (<0.5 % LCAP, 100% conversion). The reaction mixture was then quenched with NH₄OH (30 % in water) (69 mL) which was added over the course of 3 minutes. The resulting yellow slurry was then stirred for an additional hour at temperatures less than 10°C. The yellow slurry was then acidified to pH 2-3 with HCl (2N) (500 mL). To the resulting red wine colored solution, IPA (920 mL) was added. The low boiling point organic solvents were then evaporated under reduced pressure (40 torr) at room temperature to a final solution volume of 1100 mL, at which volume crystalline Compound A began to precipitate. Water (400 mL) was then added to this new slurry over the course of 10 minutes, and the slurry aged overnight at room temperature. The aged slurry was filtered and the solid obtained was washed with water (170 mL), followed by a swish wash with cold MeOH (300 mL, previously cooled in an ice bath), and finally by a swish wash with water (700 mL). The solid so obtained was dried overnight under vacuum and nitrogen stream to give 35.5 g of Compound A (91% yield).

Step 9: Formation of a crystalline potassium salt of Compound A

- Acetonitrile (50 mL) and anhydrous Compound A (5.8 g, 97.4 wt.%) were charged at room temperature to a jacketed 125 mL round bottom flask equipped with a mechanical stirrer and equipped with a nitrogen inlet (i.e., the crystallization was conducted under nitrogen). The resulting slurry was agitated at 45°C until the solids were completely in solution. Form 1 crystalline Compound A K salt was then charged to the solution as seed (0.134 g, 3 wt% to theoretical K salt). Aqueous KOH

30% w/v solution (0.98 eq., 2.33 mL, 0.0125 moles) was then added with the following charge profile while maintaining batch at 45°C:

0.466 mL over 5 hours, 0.0932 mL/hr (20 mol%)

1.864 mL over 7 hours, 0.2663 mL/hr (80 mol%)

- 5 The resulting slurry was cooled to 20°C and aged at 20°C until the concentration of Compound A in the mother liquor was measured to be less than 4 g/L. The batch was filtered, the cake washed with MeCN (3 x 12 mL), and then dried under vacuum at 45°C, with a small nitrogen sweep, until the amount of MeCN and water present as determined by thermogravimetric analysis was less than 1 wt.%. The K salt of
- 10 Compound A was obtained in >99 A% by HPLC analysis.

EXAMPLE 2

Form 1 Crystalline Potassium Salt of Compound A

Part A: Preparation

- 15 Ethanol (147 mL), water (147 mL), and Compound A (97.9 g assay by HPLC) were charged to a 1 L round bottom flask equipped with mechanical stirrer, addition funnel, nitrogen inlet (i.e., run conducted under nitrogen), and a thermocouple. Aqueous KOH (45% w/w, 0.98 eq., 18.5 mL, 216 mmoles) was added to the suspension over 10 minutes at 21 °C. The resulting suspension was agitated for
- 20 0.5 hour resulting in the dissolution of a majority of the solids, after which the batch was filtered through a 1 µm filter directly into a 5 L round bottom flask equipped with mechanical stirrer, addition funnel, nitrogen inlet, and thermocouple. The 1 L flask was rinsed with 1:1 (v/v) water/EtOH (48 mL) and the rinse was filtered into the 5 L crystallization vessel. The filtered solution was seeded with crystalline Form
- 25 1 Compound A K salt (200 mg) at room temperature and then aged for 1 hour to build a good seed bed, after which the suspension was diluted with EtOH (1.57 L) at 20 °C over 1.5 hour. The batch was then cooled to about 4 °C and aged until the concentration of Compound A in the mother liquor was measured to be 4.7 g/L. The batch was filtered, the crystallization vessel rinsed with 50 mL EtOH into the filter, the
- 30 cake washed with EtOH (4 x 100 mL), and then dried under vacuum and a nitrogen tent until the amount of EtOH present by NMR was about 0.4 mol% relative to the potassium salt. The potassium salt of Compound A was obtained in 88% yield (91.5 g assay by HPLC, 99 area % by HPLC analysis).

- 35 Part B: Characterization

An XRPD pattern of a K salt prepared in the manner described in Part A was generated on a Philips Analytical X'Pert Pro X-ray powder diffractometer using a continuous scan from 2.5 to 40 degrees 2 θ over about 12 minutes (i.e., 0.02° step size with 40 seconds/step), 2 RPS stage rotation, and a gonio scan axis. Copper K-Alpha 1 ($K_{\alpha 1}$) and K-Alpha 2 ($K_{\alpha 2}$) radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The XRPD pattern is shown in Figure 1. 2 θ values and the corresponding d-spacings include the following:

Peak No.	d-spacing (Å)	2 Theta
1	14.9	5.9
2	7.1	12.5
3	4.4	20.0
4	4.3	20.6
5	3.5	25.6

A K salt prepared in the manner described in Part A was also analyzed by a TA Instruments DSC 2910 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/min from room temperature to 350°C in a crimped pinhole aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve, shown in Figure 2, exhibited a single, sharp endotherm with a peak temperature of about 279°C and an associated heat of fusion of about 230.0 J/gm. The endotherm is believed to be due to melting.

A thermogravimetric analysis was performed with a Perkin-Elmer Model TGA 7 under nitrogen at a heating rate of 10°C/min from room temperature to about 350 °C. The TG curve showed a 0.3% weight loss during heating to 250 °C.

Hygroscopicity data was obtained on a VTI Symmetrical Vapor Sorption Analyzer Model SGA-1. Data was collected at room temperature from 5-95% relative humidity and back, 5% relative humidity change per step. Equilibrium conditions were 0.01 weight percent change in 5 minutes with a maximum equilibration time of 180 minutes. The data indicated that the material had a 1.8% weight increase when equilibrated at 95% RH at 25 °C. When equilibrated back down to 5% RH, the material returned back to approximately its dry weight. An XRPD analysis of the material after the hygroscopicity experiment showed that the material had not changed phases.

K salt prepared as described in Part A was also assayed by HCl titration using a Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrino. The assay results indicated the salt was a monopotassium salt.

5

EXAMPLE 3

Form 1 Crystalline Potassium Salt of Compound A

- Compound A (45 g) was dissolved in 50:50 v/v EtOH:MeCN (434 mL) at 35°C to give a solution with a concentration of 96 g/L. A solution of KOEt in EtOH (38 g, 24 wt.% KOEt) was mixed with EtOH (342 g) to give a 2.4 wt.% solution of the ethoxide in ethanol. A seed bed (Form 1 crystalline K salt of Compound A) was prepared by adding the K salt (9.1 g) to 70:30 ethanol:acetonitrile (177 mL), after which the seeds were wet milled for 30 minutes using an IKA Model T50 wet mill to provide a seed bed of approximately 48,600 particle counts (i.e., a particle size range of from 1 to 500 µm) and a mean particle size of 10.4 µm.
- Seed slurry (186 mL) was charged to a crystallizer, and all of EtOH:MeCN solution of Compound A was charged to a jacketed syringe pump. The syringe pump jacket was maintained at 45°C and the crystallizer jacket was maintained at 37°C to provide a 35°C batch temperature. The Compound A solution and the KOEt solution were then concurrently added to the crystallizer while maintaining the batch temperature at 35°C. For the first 5 hours of the addition, the Compound A solution was added at a rate of 0.29 mL/minute, and the KOEt solution was added at a rate of 0.23 mL/minute, after which the charge rates were changed for the next 7 hours to 0.83 mL per minute for the Compound A solution and 0.66 mL/minute for the KOEt solution. At the end of the 7 hours (12 hours total addition time), all of the Compound A solution had been charged, and the KOEt addition was continued at 0.66 mL/minute until all of the solution was charged. Following the addition, the batch was cooled from 35°C to 20°C over 3 hours, then aged at 20°C for 2.5 hour and filtered. After filtration, the resulting cake was washed with EtOH (3 x 45 mL) in a displacement/slurry/displacement wash sequence, then blown with nitrogen for 1 hour, and then dried overnight in a vacuum oven at 45°C, to afford an isolated yield of crystalline Compound A K salt of 94%.

30

EXAMPLE 4

Form 2 Crystalline Potassium Salt of Compound A

Solid KOH (47.9 mg) and Compound A (402.4 mg) were added to acetone (8 mL), and the resulting solution was sonicated using a Fisher Scientific Ultrasonic Model FS3OH at 40kHz for several minutes until a precipitate formed. Sample was then suction filtered to dryness.

- 5 An XRPD pattern of the isolated crystalline potassium salt prepared in the manner just described was obtained using the same instrument and settings employed in Example 2. The XRPD pattern is shown in Figure 3. 2 θ values and the corresponding d-spacings include the following:

Peak No.	d-spacing (Å)	2 Theta
1	11.2	7.9
2	6.4	13.8
3	5.7	15.7
4	3.6	24.5
5	2.8	31.5

10

- K salt prepared in the manner just described was analyzed by a TA Instruments DSC 2920 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/min from room temperature to 350°C in a crimped pinhole aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DCS curve, shown in Figure 4, exhibited a broad endotherm at about 146 °C that is believed to be due to desolvation (associated heat of fusion = 9.66 J/gm), a broad endotherm at about 238°C believed to be due to a phase change to Form 1 (heat of fusion = 21.16 J/gm), followed by a sharp endotherm at about 276 °C believed to be due to the melting of Form 1 (heat of fusion = 124.6 J/gm). The difference in peak temperature and heat of fusion here as compared to the corresponding values obtained for Form 1 in Example 2 may be due, *inter alia*, to differences in the crystalline samples (e.g., differences in impurity level or crystal imperfections) and/or to incomplete conversion to Form 1 in this DSC scan and some subsequent decomposition during the melting of Form 1.
- 15
- 20

- Thermogravimetric analyses performed in the manner described in Example 2 were done on several samples of the crystalline K salt prepared in the manner described in this Example. The results indicate that the material (crystalline Form 2) is a variable solvate that loses from about 1.6 to about 3.5 % volatiles during
- 25

heating up to 200 °C. TG-mass spectroscopy and KF titrations done on the samples indicate that Form 2 contains water. The source of the water found in Form 2 might be water present as an impurity in the acetone and/or solid KOH used in the crystallization procedure. When Form 2 was heated beyond the desolvation temperature and allowed to age, it rehydrated readily. XRPD studies have shown that, when Form 2 is heated beyond the desolvation temperature but below the transition temperature for the conversion to Form 1, the phase was unchanged, indicating that Form 2 may be isomorphous. Samples of Form 2 heated above 240 °C and then analyzed by XRPD were found to have partially converted to Form 1.

EXAMPLE 5

Tablet Formulation Containing Form 1 Crystalline Potassium Salt of Compound A

Part A -

Ingredient	Amount per Tablet (mg)	Amt per batch (wt. percent)
Compound A K salt ¹ (on free phenol basis)	111.2 (100)	27.8 (25.0)
microcrystalline cellulose (AVICEL PH-102)	189.6	47.4
lactose monohydrate	63.2	15.8
croscarmellose sodium	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20.0	5.0
magnesium stearate (intragranular)	2.0	0.5
magnesium stearate (extragranular)	2.0	0.5

¹ Form 1 crystalline monopotassium salt of Compound A; conversion factor (including purity) = 1.112.

Compressed tablets containing 100 mg of Compound A on a free phenol basis were prepared by blending all of the ingredients listed above, except for the extragranular magnesium stearate, in a blender (Turbula® Type T2F shaker-mixer, Basel, Switzerland) for 10 minutes. Portions of the blended material weighing approximately 1 gram were compressed into compacts (or slugs) in a benchtop press (Auto Carver Model Auto "C", Catalog No. 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) using 1 x 0.5 inch rectangular tooling to 12 MPa (4 KN). The slugs were then sized

into granules by passing them through a sieve with 1 mm openings. The granules were blended with the extragranular magnesium stearate in the Turbula blender for 5 minutes, and the lubricated granules were compressed into tablets using the Auto Carver press with 13/32-inch standard concave round tooling.

5

Part B -

Ingredient	Amount per Tablet (mg)	Amt per batch (wt. percent)
Compound A K salt ¹ (on free phenol basis)	110 (100)	27.5 (25.0)
microcrystalline cellulose (AVICEL PH-102)	175.2	43.8
microcrystalline cellulose (AVICEL PH-105)	9.2	2.3
lactose monohydrate	61.6	15.4
croscarmellose sodium	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20.0	5.0
magnesium stearate (intragranular)	4.0	1.0
magnesium stearate (extragranular)	8.0	2.0

¹ Form 1 crystalline monopotassium salt of Compound A; conversion factor (including purity) = 1.112.

10

Compressed tablets having the composition set forth in the above table were prepared using a procedure similar to that set forth in Part A.

EXAMPLE 6

Tablet Formulation Containing Form 1 Crystalline Potassium Salt of Compound A

15

Ingredient	Amount per Tablet (mg)	Amt per batch (wt. percent)
Compound A K salt ¹ (on free phenol basis)	434.4 (400)	50.0 (46.0)
microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	112.9	13.0
lactose hydrous spray dried	26.06	3.0

anhydrous dibasic calcium phosphate	73.85	8.50
HPMC K4M	26.06	3.0
poloxamer 407 (micronized grade) ²	173.8	20.0
sodium stearyl fumarate	8.69	1.0
magnesium stearate	13.03	1.50

¹ Form 1 crystalline monopotassium salt of Compound A; conversion factor = 1.086.

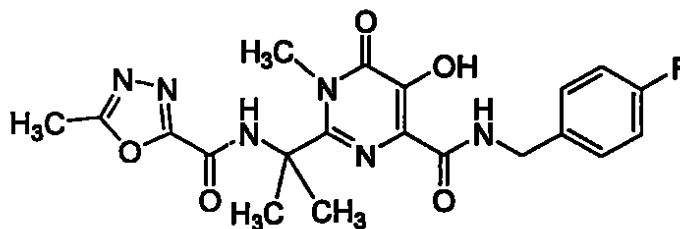
² Obtained from BASF. Median particle size = 50 μ m.

- 5 Compressed tablets containing 400 mg of Compound A on a free phenol basis were prepared by a roller compaction and tablet compression process train. Poloxamer 407, magnesium stearate, and sodium stearyl fumarate were pre-screened through No. 30 and No. 60 mesh size screens in succession, and then blended with all of the other ingredients, except for the extragranular magnesium
- 10 stearate, in a Patterson-Kelly (PK) V-blender for 5 minutes. The blended material was then sieved through a No. 35 screen mesh to break up agglomerates, and the sieved material was then blended further in the same PK blender for about 15-20 minutes. The blend was then roller compacted using a Freund Type TF mini roller compactor at a roll pressure of 40 Kg/cm², roll speed of 3 rpm and screw speed of 10
- 15 rpm. The resulting ribbon was milled in a small Quadro Comil fitted with a round impeller, screen size 39R (i.e., round hole size 0.039 inches; approximately mesh size No. 20) and operated at 1700 rpm. The resulting granules were then blended with 0.5% extragranular magnesium stearate in the PK blender for 5 minutes to produce the final blend. The lubricated granules were then compressed into tablets using a
- 20 rotary tablet press with plain oval shaped tooling at a compression force necessary to achieve a tablet hardness of 16 to 20 kiloponds (i.e., 156.9 to 196.1 Newtons) as measured by using a Key model HT-300 hardness tester.

- 25 While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A potassium salt of Compound A, wherein Compound A is of formula:



2. The potassium salt of Compound A according to claim 1, which is a crystalline potassium salt.

3. The crystalline potassium salt of Compound A according to claim 2, which is an anhydrous crystalline potassium salt.

4. The anhydrous crystalline potassium salt of Compound A according to claim 3, which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper $K\alpha$ radiation which comprises 2θ values in degrees of 5.9, 20.0 and 20.6.

5. The anhydrous crystalline potassium salt of Compound A according to claim 4, which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper $K\alpha$ radiation which comprises 2θ values in degrees of 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 and 25.6.

6. The anhydrous crystalline potassium salt of Compound A according to claim 5, which is further characterized by a differential scanning calorimetry curve, obtained at a heating rate of 10 °C/min in a closed cup under nitrogen, exhibiting a single endotherm with a peak temperature of about 279°C.

7. The anhydrous crystalline potassium salt of Compound A according to any one of claims 4 to 6, which is a monopotassium salt.

8. The crystalline potassium salt of Compound A according to claim 2, which is a hydrated crystalline potassium salt, which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α 1 radiation which
5 comprises 2 θ values in degrees of 7.9, 13.8, 15.7, 24.5, and 31.5.

9. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a potassium salt of Compound A as recited in any one of claims 1 to 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.
10

10. A potassium salt of Compound A according to any one of claims 1 to 8, for use in the preparation of a medicament for inhibiting HIV integrase, for treating or prophylaxis of infection by HIV or for treating, prophylaxis of or delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof.
15

70

st

1/4

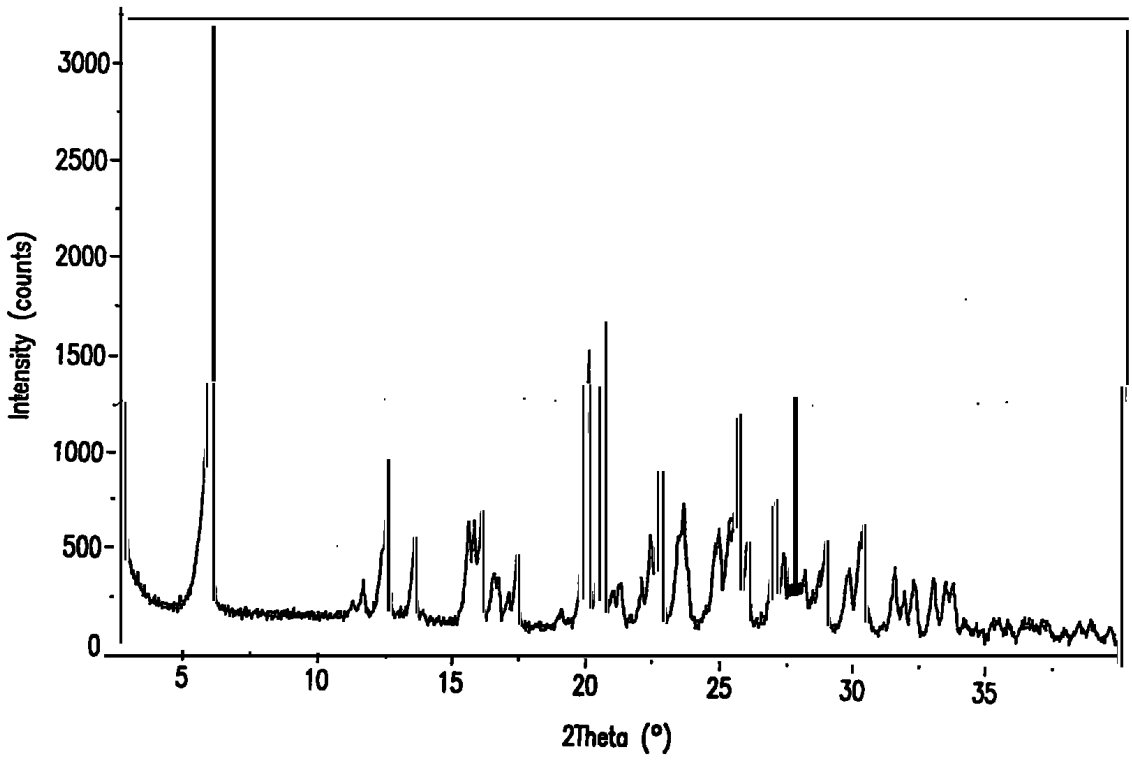


FIG. 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

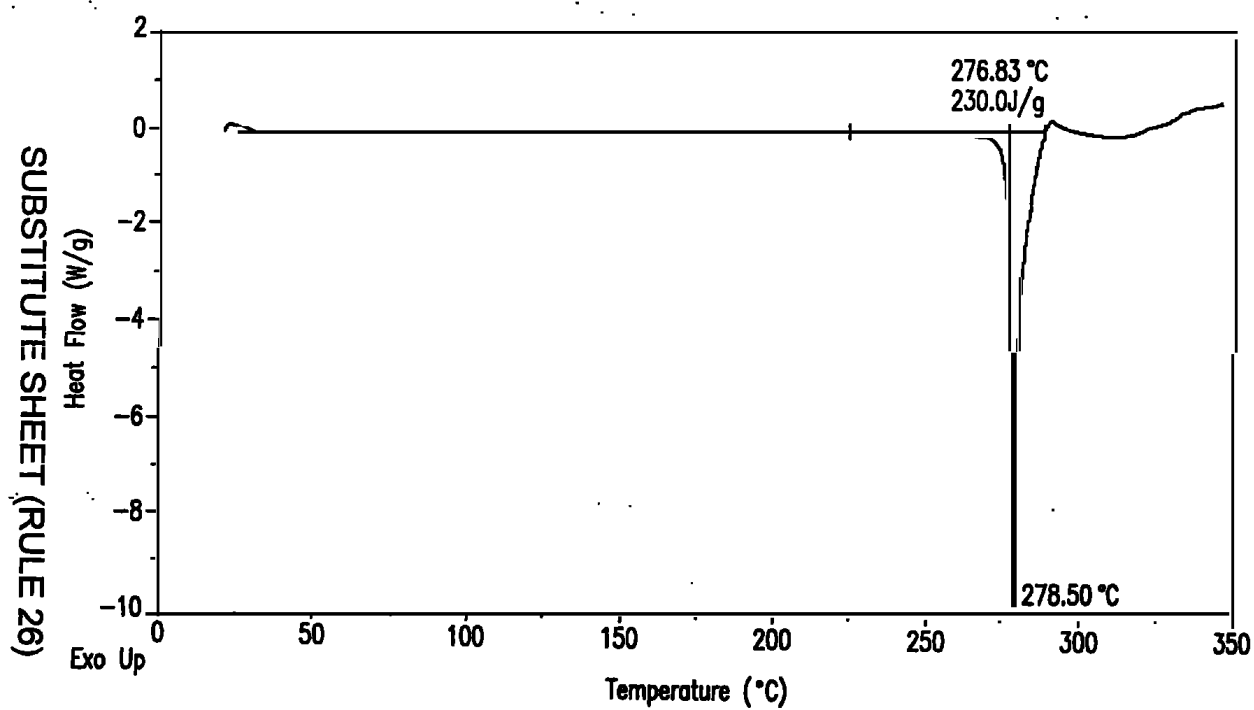


FIG.2

72

92

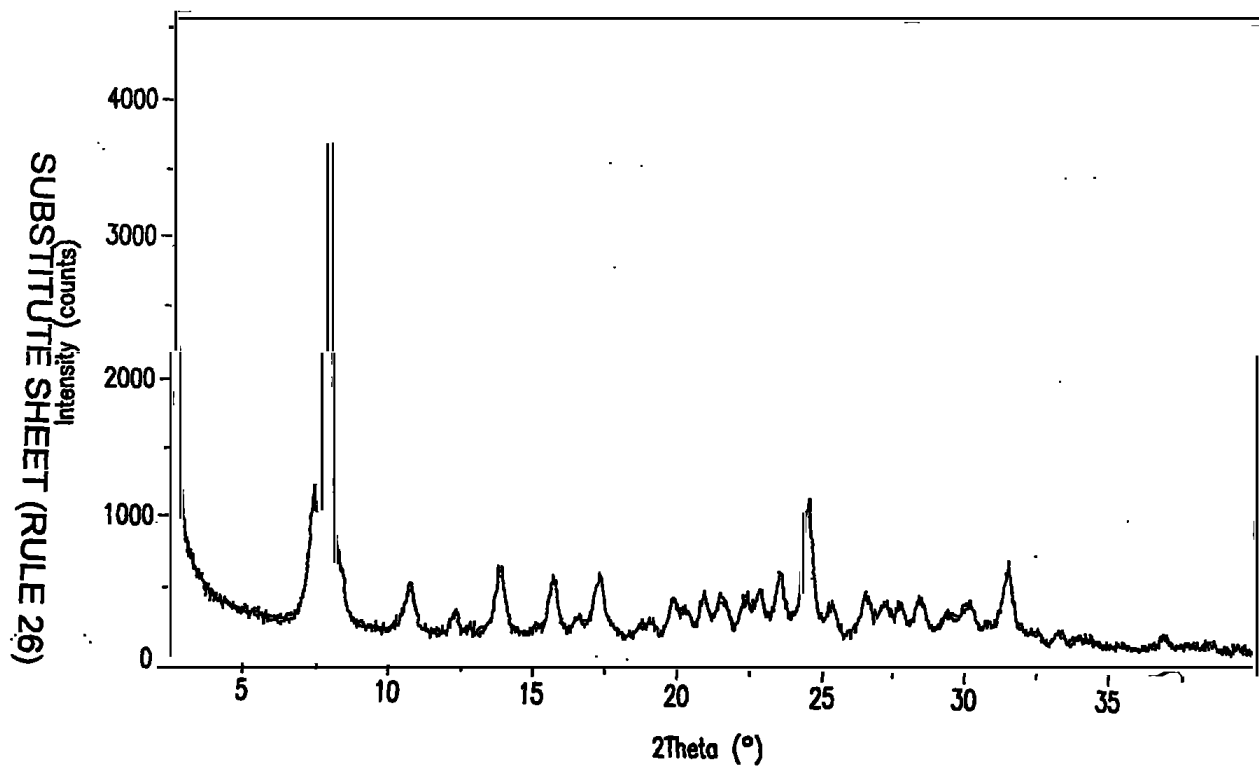


FIG.3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

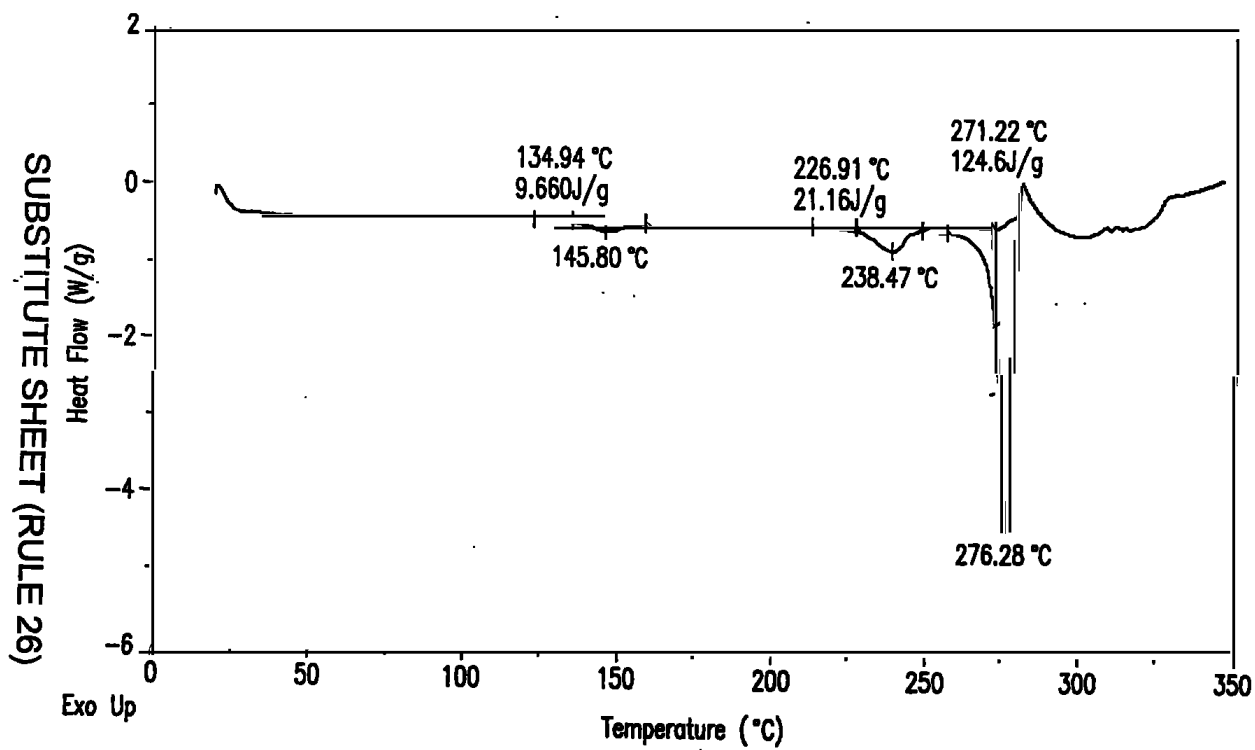


FIG.4

25

TÍTULO DE LA INVENCION

SAL POTÁSICA DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DE VIH

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a sales potásicas de un inhibidor de la integrasa de VIH, el Compuesto A tal como se define más abajo. La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen las sales y procedimientos para usar las sales.

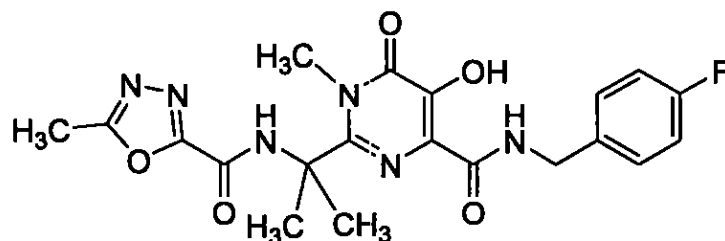
10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 EL retrovirus VIH es el agente causal del SIDA. EL retrovirus VIH-1 usa principalmente el receptor CD4 (una proteína transmembrana de 58 kDa) para acceder al interior de las células, mediante interacciones de afinidad elevada entre la glucoproteína de la cubierta (gp 120) y una región específica de la molécula CD4 que se encuentra en los linfocitos T y en los linfocitos T cooperadores con CD4 (+) (Lasky L.A. y cols., *Cell* 1987, 50: 975-985). La infección por VIH se caracteriza por un periodo asintomático inmediatamente después de la infección que está libre de manifestaciones clínicas en el paciente. La destrucción progresiva del sistema inmunitario inducida por VIH conlleva después una susceptibilidad aumentada a las infecciones oportunistas, que finalmente produce un síndrome que se denomina CRS (complejo relacionado con el SIDA) que se caracteriza por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso, seguidos por el SIDA totalmente desarrollado.

 Después de que el retrovirus entra en una célula, el ARN vírico se convierte en ADN, que después se integra en el ADN de la célula hospedadora. La integración del ADN vírico es una etapa esencial en el ciclo vital vírico. Se cree que la integración es mediada por integrasa, una enzima de 32 kDa, en tres etapas: ensamblaje de un complejo nucleoproteínico estable con las secuencias de ADN vírico; escisión de dos nucleótidos a partir del extremo 3' en el ADN provírico lineal; y enlace covalente de los extremos 3' OH seccionados del ADN provírico en un corte retrasado producido en el sitio diana del hospedador. La cuarta etapa del proceso, la reparación mediante síntesis de la discontinuidad resultante, puede lograrse mediante enzimas celulares.

 El compuesto *N*-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-

carboxamida (en lo sucesivo denominado "Compuesto A") es un inhibidor potente de la integrasa de VIH. La estructura del Compuesto A es la siguiente:



Compuesto A

El Compuesto A se describe en la publicación de patente internacional
 5 n.º WO 03/035077.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a sales potásicas, en particular a sales
 cristalinas, del Compuesto A. Las sales potásicas del Compuesto A son
 10 significativamente más solubles en agua comparadas con la base libre, y una forma
 cristalina (que se identifica en el presente documento como Forma 1) ha mostrado una
 farmacocinética mejorada en modelos animales comparada con la base libre. Se
 observa además que los intentos de preparar una sal de Na cristalina del Compuesto A
 no han tenido éxito, produciendo únicamente material amorfo.

15 La presente invención incluye también procedimientos para usar las
 sales del Compuesto A para inhibir la integrasa de VIH, para el tratamiento o la
 profilaxis de la infección por VIH, y para el tratamiento, la profilaxis, o para retrasar
 el inicio del SIDA.

20 Las realizaciones anteriores y otras realizaciones, aspectos y
 características de la presente invención o se describen adicionalmente o serán
 aparentes a partir de la descripción, ejemplos, y reivindicaciones anexas a
 continuación.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1 es el patrón de difracción de cristales finos por rayos X de
 la sal potásica del Compuesto A tal como se prepara en el Ejemplo 2.

La Figura 2 es la curva de DSC (calorimetría diferencial de barrido)
 para la sal potásica del Compuesto A tal como se prepara en el Ejemplo 2.

La Figura 3 es el patrón de difracción de cristales finos por rayos X de la sal potásica del Compuesto A tal como se prepara en el Ejemplo 4.

La Figura 2 es la curva de DSC para la sal potásica del Compuesto A tal como se prepara en el Ejemplo 4.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona sales potásicas del Compuesto A, composiciones farmacéuticas que contienen las sales y procedimientos para usar las sales. Las sales potásicas del Compuesto A y las composiciones farmacéuticas que contienen las sales son útiles para inhibir la integrasa de VIH, para la profilaxis de la infección por VIH, para tratar la infección por VIH, para retrasar el inicio del SIDA, para la profilaxis del SIDA, y para tratar el SIDA, en adultos, niños o bebés. Retrasar el inicio del SIDA, la profilaxis del SIDA, el tratamiento del SIDA, o el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH se define como que incluyen, pero sin limitación, el tratamiento de un amplio rango de estados de infección por VIH: SIDA, CRS, tanto sintomática como asintomática y la exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, las sales potásicas del Compuesto A y sus composiciones farmacéuticas de esta invención son útiles para tratar la infección por VIH tras una supuesta exposición pasada al VIH, por ejemplo, por transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazo accidental con agujas o exposición a la sangre de un paciente durante una operación. Las sales de la invención pueden usarse también en un tratamiento "de rescate"; es decir, puede usarse una sal potásica del Compuesto A para tratar la infección por VIH, SIDA, o CRS en sujetos VIH positivos cuya carga vírica alcanzó niveles no detectables mediante tratamientos convencionales (por ejemplo, tratamientos que emplean inhibidores de proteasas conocidos combinados con uno o más inhibidores de transcriptasa inversa), y después recayeron debido a la emergencia de VIH mutantes resistentes a los inhibidores conocidos.

El Compuesto A es un inhibidor de la integrasa de VIH. El Compuesto A ha sido probado en un ensayo de inhibición de integrasa en el que la transferencia de cadenas es catalizada por la integrasa recombinante, y se ha visto que es un inhibidor potente. El ensayo de transferencia de cadenas se describe en el Ejemplo 193 del documento WO 02/30930. Se ha encontrado también, que el Compuesto A es activo en un ensayo para la inhibición de infección aguda de linfocitos T por VIH

30

35

realizada de acuerdo con Vacca y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096-4100.

Una realización de la presente invención es una sal potásica cristalina del Compuesto A. Otra realización de la presente invención es una sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A. Todavía otra realización de la presente invención es una sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A, que es una sal potásica cristalina del Compuesto A Forma 1, en la que la sal Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación de $K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$) que comprende valores de Θ (es decir, reflexiones en valores de 2Θ) en grados de 5,9, 20,0 y 20,6. En un aspecto de esta realización, la sal potásica cristalina del Compuesto A Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} que comprende valores de Θ en grados de 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6. En otro aspecto de esta realización, la sal de K cristalina del Compuesto A Forma 1 es tal como se ha definido inicialmente o tal como se define en el aspecto anterior, y se caracteriza además por una curva de calorimetría diferencial de barrido, obtenida con una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. en una copa cerrada en atmósfera de nitrógeno, que exhibe un proceso endotérmico único con una temperatura pico de aproximadamente 279°C . Todavía en otro aspecto de esta realización, la sal de K cristalina Forma 1 es tal como se define inicialmente en cualquiera de los aspectos precedentes y se caracteriza además por ser una sal monopotásica. La sal potásica cristalina del Compuesto A Forma 1 ha mostrado una biodisponibilidad oral superior y una farmacocinética mejorada (por ejemplo, C_{max} y ABC mejoradas) en ratas y perros comparada con el Compuesto A per se.

Otra realización de la presente invención es una sal potásica cristalina del Compuesto A, que es una sal de K cristalina hidratada. Todavía en otra realización, la sal potásica cristalina hidratada es una sal potásica cristalina hidratada Forma 2 del Compuesto A, en la que la sal Forma 2 se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} que comprende valores de 2Θ en grados de 7,9, 13,8 y 24,5. En un aspecto de esta realización, la sal potásica cristalina Forma 2 del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} que comprende valores de 2Θ en grados de 7,9, 13,8, 15,7, 24,5, y 31,5. En otro aspecto de esta realización, la sal de K cristalina Forma 2 del Compuesto A es tal

como se define inicialmente o tal como se define en el aspecto anterior, y además se caracteriza por una curva de calorimetría diferencial de barrido, obtenida con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. en una copa cerrada en atmósfera de nitrógeno, que exhibe dos procesos endotérmicos amplios con temperaturas pico de aproximadamente 146°C y 239°C y un tercer proceso endotérmico brusco con una temperatura pico de aproximadamente 276°C.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal potásica del Compuesto A tal como se define inicialmente más arriba o tal como se describe en las realizaciones o aspectos anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden el producto preparado combinando una sal potásica del Compuesto A tal como se define inicialmente más arriba o tal como se describe en las realizaciones o aspectos anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también incluye combinaciones farmacéuticas de (i) una sal potásica del Compuesto A tal como se define inicialmente más arriba o tal como se describe en las realizaciones o aspectos anteriores y (ii) un agente contra VIH que se selecciona del grupo que consiste en agentes antivirales, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos del VIH; en los que la sal de K del Compuesto A y el agente contra VIH se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inhibir la integrasa de VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, la profilaxis, o para retrasar el inicio del SIDA. En una realización, las combinaciones farmacéuticas incluyen una sal potásica del Compuesto A y un agente contra VIH que es un agente antiviral que se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH.

Una combinación farmacéutica de la presente invención (es decir, una sal potásica del Compuesto A combinada con otro agente contra VIH) puede ser administrada de forma separada o conjunta y, cuando se administran separadamente, los compuestos activos pueden administrarse de forma concurrente o en momentos diferentes (por ejemplo, de forma alterna). Cuando los compuestos activos se administran juntos (ya sea per se o más típicamente en una composición farmacéutica), ambos pueden formar parte de una composición única (por ejemplo, una mezcla de los compuestos que opcionalmente incluyen uno o más excipientes) o

pueden estar en composiciones separadas (por ejemplo, composiciones encapsuladas que contienen respectivamente uno de los compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes) que pueden estar envasados juntos o por separado.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes:

- 5 (a) Un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A.
- (b) Un procedimiento para retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de
10 una sal potásica del Compuesto A.
- (c) Un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A.
- (d) Un procedimiento para inhibir la integrasa de VIH en un sujeto
15 que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A.
- (e) Un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una
20 sal potásica del Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (f) Un procedimiento para retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 (g) Un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (h) Un procedimiento para inhibir la integrasa de VIH en un sujeto
30 que lo necesite, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (i) El procedimiento de (a) o (b) o (c) o (d), en el que la sal potásica del Compuesto A se administra combinada con al menos un agente contra
35 VIH que se selecciona del grupo que consiste en agentes antivirales contra el SIDA,

inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos, en el que la sal de K del Compuesto A y el agente contra VIH se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz en dicho procedimiento.

(j) El procedimiento de (a) o (b) o (c) o (d), en el que la sal potásica del Compuesto A se administra combinada con al menos un agente antiviral que se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, en el que la sal de K del Compuesto A y el agente antiviral se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz en dicho procedimiento.

(k) El procedimiento de (e) o (f) o (g) o (h), en el que la composición farmacéutica que comprende la sal de K del Compuesto A se administra combinada con al menos un agente contra VIH que se selecciona del grupo que consiste en agentes antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, y agentes antiinfecciosos, en el que la sal de K del Compuesto A y el agente contra VIH se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz en dicho procedimiento.

(l) El procedimiento de (e) o (f) o (g) o (h), en el que la composición farmacéutica que comprende la sal de K del Compuesto A se administra combinada con al menos un agente antiviral que se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH, en el que la sal de K del Compuesto A y el agente antiviral se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz en dicho procedimiento.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen los procedimientos que se describen anteriormente en (a)-(l), en los que la sal potásica del Compuesto A que se emplea en ellos es una sal potásica del Compuesto A tal como se describe en las diversas realizaciones y aspectos que se describen anteriormente.

La presente invención incluye también una sal potásica del Compuesto A de la presente invención (i) para usar en, (ii) para usar como medicamento para, o (iii) para usar en la preparación de un medicamento para: (a) la inhibición de la integrasa de VIH, (b) el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o (c) el tratamiento o la profilaxis, o para retrasar el inicio del SIDA. En estos usos, la sal de K del Compuesto A de la presente invención puede emplearse opcionalmente combinada con uno o más agentes contra VIH que se seleccionan de agentes

antivirales contra VIH, agentes antiinfecciosos, e inmunomoduladores. Realizaciones de estos usos incluyen los usos tales como los que se acaban de describir en los que la sal potásica del Compuesto A que se emplea en ellos es una sal potásica del Compuesto A tal como se describe en las diversas realizaciones y aspectos que se describen anteriormente.

Un procedimiento para preparar una sal de potasio cristalina del compuesto A (como alternativa denominado de aquí en adelante "Procedimiento P1" o "procedimiento P1 ") comprende:

(A1-1) mezclar una solución acuosa de una base de potasio con una mezcla que comprende el compuesto A, agua y una primera cantidad de un alcohol para formar una solución básica del compuesto A y filtrar opcionalmente la solución; y (A1-2) sembrar la solución formada en la etapa A1-1 y opcionalmente diluir la solución sembrada con una segunda cantidad de alcohol; o

(B1-1) sembrar una mezcla que comprende el Compuesto A y una primera cantidad de un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo constituido por un alcano halogenado, un dialquil éter, dialcoxialcano, un éter cíclico o diéter, una trialkilamina, una amina terciaria, una N-alkilpirrolidona, un dialquil sulfóxido y un alcanonitrilo; y (B1-2) añadir una solución acuosa de una base de potasio a la mezcla sembrada de la etapa B1-1; y

(C1) envejecer la solución sembrada que se produce de la Etapa A1-2 o de la etapa B1-2, proporcionando la sal de potasio cristalina del Compuesto A.

Todas las etapas del procedimiento P1 son de manera opcional pero preferiblemente se llevan a cabo con agitación (por ejemplo, agitación).

El Compuesto A tiene una solubilidad limitada en agua y en el alcohol (por ejemplo, etanol) y de acuerdo con lo anterior el Compuesto A puede ser difícil de disolver completamente en la mezcla alcohol - agua. De acuerdo con lo anterior, la mezcla del Compuesto A - alcohol - agua empleada en la etapa A1-1 está típicamente en la forma de una suspensión antes de la adición de la base acuosa. Durante la etapa A1-1, la base reacciona con el Compuesto A suspendido que se convierte en la sal de K, que es relativamente muy soluble en la mezcla de alcohol - agua, como un resultado del cual la suspensión típicamente se transforma en una solución de sal relativamente transparente. El propósito de la filtración opcional en la Etapa A1-1 es eliminar cualquier Compuesto A no disuelto o precipitado a partir de la solución y/o para clarificar la solución antes de sembrar.

El Compuesto A se puede emplear en la Etapa A1-1 en cualquier cantidad que por ultimo dará como resultado la formación de al menos algo de la sal cristalina de K deseada. Sin embargo se prefiere emplear una cantidad del Compuesto A que proporcionará una solución altamente supersaturada de la sal de K tras la finalización de la adición de la base acuosa en la Etapa A1-1 y antes de sembrar, de manera que la producción de la sal cristalina de K a partir del procedimiento se pueda maximizar.

El propósito de la dilución opcional con el alcohol en la Etapa A1-2 es proporcionar las condiciones favorables para la cristalización de la sal de K; es decir, la sal de K es menos soluble en el alcohol que en agua.

El alcohol empleado en la Etapa A1-1 puede ser cualquier alcohol que en las condiciones empleadas en la fase líquida, sea químicamente inerte, y disolverá, suspenderá, y/o dispersará el Compuesto A de manera que se produjera el Compuesto A y la base de potasio se pusiera en contacto y permitirá la cristalización de la sal de K deseada del Compuesto A. El alcohol es típicamente uno en el que el Compuesto A tiene una solubilidad mayor que la sal de K del Compuesto A, de manera que se proporcionen las condiciones favorables para la cristalización de la sal de K del Compuesto A. Los alcoholes adecuados para uso en la Etapa A1-1 incluyen alcoholes alquílicos y alcoholes cicloalquílicos, tales como alcoholes alquílicos C₁₋₆ y alcoholes cicloalquílicos C₄₋₆. Los alcoholes adecuados incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ciclobutanol, y ciclopentanol. En una realización, el alcohol es metanol o etanol. Un alcohol preferido para uso en la Etapa A1-1 es etanol.

El disolvente orgánico empleado en la Etapa B1-1 puede ser cualquier alcano halogenado, éter dialquílico, dialcoxialcano, éter o diéter cíclico, trialkilamina, amida terciaria, N-alkilpirrolidona, dialquilsulfóxido, o alcanonitrilo que en las condiciones empleadas está en fase líquida, es químicamente inerte, y disolverá, suspenderá, y/o dispersará el Compuesto A de manera que se produjera el Compuesto A y la base de potasio se pusiera en contacto y permitirá la cristalización de la sal de K deseada del Compuesto A. El alcohol es típicamente uno en el que el Compuesto A. El estado físico de la mezcla de disolvente orgánico - compuesto A antes de la siembra dependerá de factores tales como la elección del disolvente, la cantidad del Compuesto A empleado, y temperatura. Por ejemplo, la mezcla puede ser una solución en la que el Compuesto A se disuelve completamente en el disolvente orgánico o una suspensión en la que alguna parte (de menor a mayor) del

Compuesto A permanece sin disolver. Algunos disolvente (por ejemplo, DMSO, acetonitrilo, NMP y DMF) típicamente forman soluciones con el Compuesto A (es decir, disuelven esencialmente todo el Compuesto A) para las concentraciones del Compuesto A y en las condiciones típicamente empleadas en la Etapa B1-1. El

5 Compuesto A sin disolver en la mezcla B1-1 típicamente estará en la solución durante la adición de la base acuosa en la Etapa B1-2 y posteriormente o bien cristalizan o permanecen en solución como la sal de K.

El disolvente orgánico en la Etapa B1-1 es también típicamente uno en el que el Compuesto A tiene una solubilidad mayor que la sal de K del Compuesto A,

10 de manera que se proporcionen las condiciones favorables para la cristalización de la sal de K del Compuesto A.

Los ejemplos representativos de los disolventes adecuados para uso en la Etapa B1-1 incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dichloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, éter etílico, MTBE, THF,

15 dioxano, 1,2-dimetoxietano, trietilamina, tri-n-propilamina, dietilisopropilamina, diisopropiletilamina, DMF, DMAC, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, DMSO, acetonitrilo, y propionitrilo.

Una realización del procedimiento P1 es el procedimiento como se ha establecido originalmente anteriormente, en la que el disolvente orgánico empleado en

20 la Etapa B1-1 es un alcano halogenado C₁₋₈ lineal o ramificado, un éter dialquílico en el que cada alquilo es independientemente un alquilo C₁₋₄, un alcano C₁₋₄ lineal o ramificado sustituido con dos grupos alquilo -O-C₁₋₄ (que son iguales o diferentes), un éter o diéter cíclico C₄₋₆, una tri-(alquil C₁₋₄)amina, una alquilamida N,N-di-(alquil C₁₋₄)-C₁₋₄, una N-(alquil C₁₋₄)pirrolidona, un di-(alquil C₁₋₄) sulfóxido, o

25 un alcanonitrilo C₂₋₄.

En otra realización, el disolvente orgánico empleado en Etapa B1-1 es acetonitrilo, propionitrilo, THF, DMF, DMAC, N-metilpirrolidona, o N-etilpirrolidona. En una realización preferida, el disolvente es acetonitrilo o NMP.

La base de potasio empleada en la Etapa A1-1 o la Etapa B1-2

30 comprende de manera adecuada un hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, o alcóxido de potasio. El término "alcóxido de potasio" se refiere a una sal de potasio de un alcohol alquílico. El alcóxido de potasio el alcóxido de potasio es de manera adecuada la sal de un alcohol alquílico C₁₋₆ (es decir, KOR donde R es alquilo C₁₋₆), y es típicamente la sal de un alcohol alquílico C₁₋₄. Los

35 alcóxidos de potasio adecuados incluyen, por ejemplo, metóxido de potasio, etóxido

de potasio, propóxido de potasio, e isopropóxido de potasio. Una realización del procedimiento P1 es el procedimiento como se ha establecido originalmente anteriormente o como se ha establecido en una realización precedente, en la que, cuando se emplea un alcóxido de potasio en la Etapa A1-1, el alcohol tiene el mismo grupo alquilo que la base de alcóxido; es decir, MeOH se emplea con KOMe, EtOH se emplea con KOEt, i-PrOH se emplea con isopropóxido de potasio, y así sucesivamente.

Otra realización del procedimiento P1 es el procedimiento como se ha establecido originalmente anteriormente o como se ha establecido en una realización precedente, en la que la base de potasio empleada en la Etapa A1-1 o la Etapa B1-2 comprende KOH, KOMe, y KOEt. En un aspecto de esta realización, la base de potasio es KOH.

La base de potasio (por ejemplo, KOH) se puede emplear en cualquier proporción con relación al Compuesto A que da como resultado la formación de al menos algo de la sal de potasio deseada. La base se puede de manera adecuada añadir en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 equivalentes por equivalente del Compuesto A. La base típicamente se añade en una proporción que, en las condiciones de reacción empleadas (por ejemplo, temperatura, grado de agitación, etc.), permitirá la conversión de al menos una porción mayor (es decir, más del 50%) del Compuesto A en la sal deseada. El uso de cantidades en exceso de base puede conducir a la formación de productos de hidrólisis, mientras que el uso de cantidades de subequivalente de base puede indebidamente restringir el nivel de conversión que da como resultado cantidades excesivas del Compuesto A sin reaccionar. De acuerdo con lo anterior, la base se añade típicamente en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,1 equivalentes por equivalente del Compuesto A, y se añade más típicamente en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,0 equivalentes (por ejemplo, entre aproximadamente 0,90 y aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente del Compuesto A.

Cualquier cantidad de cristal de siembra se puede emplear en la Etapa A2 o la Etapa B1-2 que inducirá o ayudará en la cristalización de la forma cristalina deseada de la sal de K del Compuesto A. Relativamente no se emplean típicamente cantidades muy pequeñas de cristal ya que pueden ser eficaces de manera mínima en la inducción o ayuda de la cristalización. Por otra parte, no se emplean típicamente cantidades muy grandes de cristal, debido a que se malgasta material, excediendo la

cantidad necesaria para efectuar la cristalización. De acuerdo con lo anterior, los cristales de siembra se emplean de manera adecuada en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10% % en peso) basado en el peso del

5 Compuesto A (por ejemplo, 10 % en peso significa que se emplean 10 g de siembra por 100 g de Compuesto A), y se emplea típicamente en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso basado en el peso del Compuesto A.

Las Etapas A1-1 y A1-2 o Etapas B1-1 y B1-2 se pueden llevar a cabo

10 en un amplio intervalo de temperatura, en las que la temperatura para la Etapa A1-1 o la Etapa B1-2 es tal que el Compuesto A es soluble en el medio de reacción (es decir, una solución sembrada que contiene base de un disolvente orgánico adecuado como se ha establecido anteriormente y agua) y la sal cristalina del Compuesto A es al menos parcialmente insoluble en el medio. Cada etapa se lleva a cabo de manera

15 adecuada a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 60°C, se lleva a cabo de manera adecuada a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C, y más típicamente se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente

20 25°C).

El envejecimiento en la Etapa C1 se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que conduce a la formación de la forma cristalina deseada de la sal de K del Compuesto A. La Etapa C1 se lleva a cabo de manera adecuada a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 60°C, se

25 lleva a cabo típicamente a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50°C), y se lleva a cabo más típicamente a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30°C (por ejemplo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C).

30 Una realización del procedimiento P1 es el procedimiento como se ha establecido originalmente anteriormente o como se ha establecido en una realización precedente, en la que las Etapas A1-1, A1-2 y C1 o las Etapas B1-1, B1-2 y C1 se llevan todas a cabo en el mismo intervalo de temperaturas. En un aspecto de esta realización, cada una de las etapas se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo

de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C).

Otra realización del procedimiento P1 es el procedimiento como se ha establecido originalmente anteriormente o como se ha establecido en una realización precedente, en la que las Etapas A1-1 y A1-2 o las Etapas B1-1 y B1-2 se llevan a cabo cada una de ellas en el mismo intervalo de temperatura, pero la Etapa C1 se lleva a cabo a una temperatura inferior. En un aspecto de esta realización, las Etapas A1-1 y A1-2 o las Etapas B1-1 y B1-2 se llevan a cabo cada una de ellas a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C), y la Etapa C1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 20°C (por ejemplo, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 10°C). En otro aspecto de esta realización, las Etapas A1-1 y A1-2 o las Etapas B1-1 y B1-2 se llevan a cabo cada una de ellas a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C), y la Etapa C1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 10°C (por ejemplo, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5°C).

El tiempo de envejecimiento puede variar en un amplio intervalo dependiendo, entre otros, de la temperatura de envejecimiento, la elección del disolvente, la elección de la base, y las cantidades relativas y concentraciones del Compuesto A, base, y siembra del cristal. El envejecimiento se lleva a cabo típicamente durante un tiempo suficiente para obtener 50% o más (y preferiblemente 90% o más) del rendimiento teórico de la sal de K a partir de las aguas madre. En cualquier caso, el tiempo de envejecimiento está típicamente en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 24 horas, y está más típicamente en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 12 horas. Típicamente es deseable evitar tiempos de envejecimiento relativamente largos (por ejemplo, más de aproximadamente 12 horas), ya que se ha observado que el nivel de impurezas que se incorpora en el producto cristalino puede aumentar con el aumento del tiempo de envejecimiento.

La proporción de agua a alcohol empleada en la Etapa A1-1 puede variar en un amplio intervalo. Por otra parte, la sal de potasio del compuesto A es comparativamente completamente soluble en agua, y de este modo puede ser deseable limitar la proporción de agua empleada con el fin de aumentar el rendimiento de la

cristalización a partir de las aguas madre. La relación volumen a volumen de alcohol a agua puede de manera adecuada variar en un intervalo de entre aproximadamente 80:20 y aproximadamente 20:80, está típicamente en un intervalo de entre aproximadamente 70:30 y aproximadamente 30:70, y está más típicamente en un intervalo de entre aproximadamente 60:40 y aproximadamente 40:60 (por ejemplo, entre aproximadamente 55:45 y aproximadamente 45:55).

En la Etapa A1-2, la solución sembrada se puede diluir con una cantidad adicional del alcohol. Como se ha indicado anteriormente, la sal de K del Compuesto A K es menos soluble en el alcohol que en agua, y de esta manera la dilución con el alcohol tiende a proporcionar condiciones favorables para la cristalización de la sal de K. la relación volumen a volumen del disolvente alcohol a agua en la solución diluida, sembrada puede de manera adecuada ser al menos aproximadamente 60:40, es típicamente al menos aproximadamente 80:20 (por ejemplo, entre aproximadamente 95:5 y aproximadamente 80:20), y es más típicamente al menos aproximadamente 90:10 (por ejemplo, entre aproximadamente 95:5 y aproximadamente 90:10).

El disolvente orgánico y agua puede estar presente en la Etapa B1-2 en cualquier proporción con respecto entre sí que da como resultado la formación de al menos algo de sal de K cristalina del Compuesto A. Como se ha indicado anteriormente, el Compuesto A tiene una mayor solubilidad en el disolvente orgánico que la sal de K del Compuesto A, y de este modo incrementando la proporción de disolvente orgánico tiende a favorecer la cristalización de la sal de K. Por otra parte, la sal de K del compuesto K es típicamente más soluble en agua que en el disolvente orgánico, y de este modo es deseable limitar la cantidad de agua introducida en el sistema mediante la adición de la base acuosa, con el fin de minimizar la cantidad de sal que queda detrás en las aguas madre durante la cristalización. La relación volumen a volumen de disolvente orgánico a agua en la solución de la Etapa B1-2 puede adecuadamente ser al menos aproximadamente 70:30, es típicamente al menos aproximadamente 80:20 (por ejemplo, entre aproximadamente 95:5 y aproximadamente 80:20), y es más típicamente al menos aproximadamente 90:10 (por ejemplo, entre aproximadamente 95:5 y aproximadamente 90:10).

Otras realizaciones del procedimiento P1 incluyen el procedimiento como se ha establecido originalmente y como se ha establecido en cada una de las realizaciones preferidas, en las que cada uno de los procedimientos comprenden además:

(D1) recuperar la sal de K del Compuesto A a partir de la solución envejecida. En un aspecto de esta realización, la sal de K cristalina se recupera mediante filtración para obtener una torta cristalina, opcionalmente lavar la torta con otro disolvente orgánico que es el mismo o diferente como el alcohol empleado en la Etapa A1-1 o el disolvente orgánico empleado en la Etapa B1-1, y secar.

Otra realización del procedimiento P1 es el procedimiento que comprende:

(A1-1) mezclar una solución acuosa de KOH con una mezcla que comprende el Compuesto A, agua y una primera cantidad de etanol formando una solución básica del Compuesto A y opcionalmente filtrar la solución;

(A1-2) sembrar la solución formada en la Etapa A1-1 y diluir la solución sembrada con una segunda cantidad de etanol obteniendo una solución diluida, sembrada; y

(C1) envejecer la solución diluida, sembrada de la Etapa A1-2, proporcionando la sal de K cristalina del Compuesto A.

Los aspectos de la realización precedente incluyen el procedimiento como ya se ha descrito, incorporando una o más de las siguientes características (i) a (viii):

(i) La Etapa A1-1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C);

(ii) La Etapa A1-2 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C);

(iii) La Etapa C1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30°C (por ejemplo, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 20°C, o entre aproximadamente 0 y aproximadamente 10°C);

(iv) en la Etapa A1-1, la solución básica tiene una relación de volumen a volumen de etanol a agua en un intervalo de de entre aproximadamente 70:30 y aproximadamente 30:70;

(v) en la Etapa A1-2, la solución sembrada, diluida tiene una relación de volumen a volumen de etanol a agua de al menos aproximadamente 80:20;

(vi) los cristales de siembra se emplean en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 5 % en peso (o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso) basado en el peso total del Compuesto A;

5 (vii) se emplea KOH en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes (por ejemplo, entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente de Compuesto A; y

(viii) el procedimiento comprende además la etapa D1, que es la
10 recuperación de la sal de K cristalina del Compuesto A (por ejemplo, mediante la separación de la sal de K cristalina a partir de la solución envejecida mediante filtración obteniendo una torta cristalina, opcionalmente lavar la torta con una tercera cantidad de etanol, y secar).

Todavía otra realización del procedimiento P1 es el procedimiento que
15 comprende:

(B1-1) sembrar una solución que comprende el Compuesto A y acetonitrilo;

(B1-2) añadir una solución acuosa de KOH a la solución sembrada formada en la Etapa B1-1; y

20 (C1) envejecer la solución de la Etapa B1-2, proporcionando la sal de K del Compuesto A.

Los aspectos de la realización precedente incluyen el procedimiento como ya se ha descrito, que incorpora una o más de las siguientes características (i) a (viii):

25 (i) La Etapa B1-1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C);

(ii) La Etapa B1-2 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre
30 aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C);

(iii) La Etapa C1 se lleva a cabo a una temperatura en un intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50°C (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30°C);

(iv) la solución sembrada obtenida en la Etapa B1-2 tiene una relación de volumen a volumen de acetonitrilo a agua de al menos aproximadamente 90:10;

5 (v) los cristales de siembra se emplean en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 5% en peso (o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso) basado en el peso total del Compuesto A; y

10 (vi) se emplea KOH en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes (por ejemplo, entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 0,98 equivalentes) por equivalente de Compuesto A; y

15 (vii) el procedimiento comprende además la Etapa D1, que es la recuperación de la sal de K cristalina del Compuesto A (por ejemplo, mediante la separación de la sal de K cristalina a partir de la solución envejecida mediante filtración obteniendo una torta cristalina, lavar la torta con acetonitrilo, y secar).

20 Las realizaciones adicionales del procedimiento P1 incluyen el procedimiento como se ha establecido originalmente y como se ha establecido en cada una de las realizaciones precedentes, en las que la semilla de cristal empleada en el procedimiento comprende la sal de potasio cristalina de la Forma del Compuesto A y la sal cristalina que se produce por el procedimiento comprende la sal de potasio cristalina de la Forma 1 del Compuesto A.

25 La etapa de siembra establecida anteriormente en el procedimiento P1 es opcional en el sentido que la sal de K cristalina del Compuesto A K se puede obtener sin siembra. Sin embargo, se prefiere la siembra, como un medio de inducir o ayudar en la cristalización generalmente y de preparar las formas cristalinas específicas (por ejemplo, la Forma 1) particularmente.

30 Tal como se observa anteriormente, la presente invención incluye la administración de una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A (bien solo o como el compuesto activo de una composición farmacéutica) para inhibir la integrasa de VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, la profilaxis, o para retrasar el inicio del SIDA a un sujeto que necesite tal inhibición, tratamiento, profilaxis, o retraso. La presente invención también incluye el uso de una sal potásica del Compuesto A combinada con un agente contra VIH.

35 El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) refiriéndose a una sal de K del Compuesto A de la

91

invención quiere decir proporcionar la sal al individuo que necesite la inhibición, tratamiento o profilaxis. Cuando se proporciona una sal potásica del Compuesto A combinada con otro u otros agentes activos (por ejemplo, agentes antivirales de utilidad para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o SIDA),

5 "administración" y sus variantes se entiendan cada una como que incluyen la provisión del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo (de forma separada o conjunta) o en momentos diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" se pretende que incluya un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre si y no ser perjudiciales para el que los recibe.

15 El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto del tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad eficaz" tal como se usa en el presente documento quiere decir la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional médico. La cantidad eficaz puede ser una "cantidad terapéuticamente eficaz" para aliviar los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. La cantidad eficaz puede ser también una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. El término también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir integrasa de VIH y así provocar la respuesta buscada (es decir, una "cantidad eficaz para la inhibición"). En la presente invención, el ingrediente activo (es decir, el Compuesto A) se administra en forma de una sal potásica, y las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma de fenol libre del Compuesto A.

El término "agente contra VIH" quiere decir un agente que es eficaz en uno o más de los siguientes usos: la inhibición de integrasa u otra enzima necesaria para la replicación o infección de VIH, la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH, el retraso del inicio del SIDA, la profilaxis del SIDA, o el tratamiento del SIDA. Agentes contra VIH adecuados incluyen agentes

antivirales contra VIH/SIDA, agentes antiinfecciosos, e inmunomoduladores. Agentes contra VIH adecuados incluyen los que se listan en la Tabla 1 siguiente:

ANTIVIRALES

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u> (Nombre comercial y/o Localización)	<u>Indicación (Actividad)</u>
abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Welcome (ZIAGEN®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
abacavir + lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa)
acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
ACH 126443	Achillion Pharm.	infecciones por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
aciclovir	Burroughs Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS, combinado con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
adefovir dipivoxil GS 840	Gilead	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa)
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	CRS, PGL, VIH positivo, SIDA
alfa interferón	GlaxoSmithKline	sarcoma de Kaposi, VIH, combinado con Retrovir
AMD3100	AnorMed	infección por VIH, SIDA, CRS (antagonista de CXCR4)

amprenavir 141 W94 GW 141 VX478 (Vertex)	GlaxoSmithKline (AGENERASE®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
anticuerpo que neutraliza el interferón aberrante alfa sensible al pH AR177	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD) Aronex Pharm	SIDA, CRS infección por VIH, SIDA, CRS
beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
capravirina (AG-1549, S-1153)	Pfizer	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
CI-1012 cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	infección por VIH-1 retinitis por CMV, herpes, papillomavirus
curdlan sulfato inmunoglobulina de citomegalovirus	AJI Pharma USA MedImmune	infección por VIH retinitis por CMV
cytovene ganciclovir	Syntex	CMV que amenaza la visión CMV periférico retinitis
delavirdina	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)

dextran sulfato	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, VIH positivo asintomático
ddC (zalcitabina, dideoxicitidina)	Hoffman-La Roche (HIVID®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
ddl (didanosina, didesoxiinosina)	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
DPC 681 & DPC 684	DuPont	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
DPC 961 & DPC 083	Bristol-Myers Squibb (de DuPont Pharma)	infección por VIH SIDA, CRS (inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección por VIH
efavirenz (DMP 266)	Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de TI)
famciclovir	Novartis (FAMVIR®)	herpes zoster, herpes simplex
emtricitabina FTC	Gilead (EMTRIVA®) Emory University	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
emivirina	Gilead (de Triangle Pharmaceuticals) (COACTINON®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
enfuvirtida T-20	Trimeris & Roche (FUZEON®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la fusión)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
fosamprenavir	Glaxo Smith Kline	infección por VIH, SIDA, CRS (profármaco de amprenavir)

95

hipericina	VIMRx Pharm.	infección por VIH, SIDA, CRS
interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
indinavir (sal sulfato)	Merck (CRIXIVAN®)	infección por VIH, SIDA, CRS, VIH positivo asintomático, (inhibidor de proteasa)
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
JE2147/AG1776	Agouron	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas a VIH
lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline (EPIVIR®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline (COMBIVIR®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
lopinavir (ABT-378)	Abbott	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
lopinavir + ritonavir (ABT-378/r)	Abbott (KALETRA®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
nelfinavir	Agouron (VIRACEPT®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
nevirapina	Boehrering Ingleheim (VIRAMUNE®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa)
novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor de VIH

96

secuencia octapeptídica del péptido	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
PRO 140	Progenics	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor del correceptor CCR5)
PRO 542	Progenics	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la unión)
fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc	retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
probucol	Vyrex	infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	infección por VIH, SIDA, CRS
ritonavir (ABT-538)	Abbott (NORVIR®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
saquinavir	Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
estavudina; d4T dideshidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)
T-1249	Trimeris	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la fusión)
TAK-779	Takeda	infección por VIH, SIDA, CRS (antagonista del receptor CCR5 inyectable)
tenofovir	Gilead (VIREAD®)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor nucleotídico de transcriptasa inversa)
tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	infecciones por VIH, SIDA, CRS (inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa)

TMC-126	Tibotec	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasas)
valaciclovir	GlaxoSmithKline	VHS genital e infecciones por CMV
virazole ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, CRS
zidovudina; AZT	GlaxoSmithKline (RETROVIR®)	infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi combinado con otros tratamientos (inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa)

INMUNOMODULADORES

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección por VIH
FP-21399	Fuki InmunoPharm	bloquea la fusión de VIH con las células con CD4
Interferon gamma	Genentech	CRS, combinado con FNT (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulador de colonias de macrófagos granulocíticos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulador de colonias de macrófagos granulocíticos	Hoeschst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulador de colonias de macrófagos granulocíticos	Schering-Plough	SIDA, combinado con AZT

98

Immunoestimulador con partículas del núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2	Cetus	SIDA, combinado con AZT
Interleuquina-2		
IL-2	Hoffman-La Roche	SIDA, CRS, VIH, combinado con AZT
Interleuquina-2	Immunex	
IL-2	Chiron	SIDA, aumento del recuento de células CD4
Interleuquina-2 (aldesluquina)		
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, combinado con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
Imutioldietilditiocarbamat o	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón Alfa-2	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina- Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi
Muramitripéptido		
Factor estimulador de colonias granulocíticas	Amgen	SIDA, combinado con AZT
Remune	Immune Response Corp.	inmunoterapéutico
rCD4 - CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos de rCD4 e IgG		SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS, combinado con AZT
SK&F106528	Smith Kline	infección por VIH
T4 soluble		

99

Timopentina	Immunobiology Research Institute	infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; FNT	Genentech	CRS, combinado con Interferón gamma
etanercept	Immunex Corp (ENBREL®)	artritis reumatoide
infliximab	Centocor (REMICADE®)	artritis reumatoide y enfermedad de Crohn

ANTIINFECCIOSOS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazole	Pfizer	meningitis por criptococos, candidiasis
Nistatina Pastillas	Squibb Corp.	prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina Isetionato (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	tratamiento de PCP
Trimetoprim		antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	tratamiento de PCP
Pentamidina isetionato inhalable	Fisons Corporation	profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	diarrea por cryptosporidia
Intraconazole-R51211	Janssen Pharm.	histoplasmosis; meningitis por criptococos
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP

5

OTROS

<u>Nombre del fármaco</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicación</u>
---------------------------	-------------------	-------------------

100

Daunorubicina	NeXstar, Seques	sarcoma de Karposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	anemia grave asociada al tratamiento con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	consumición relacionada con el SIDA, caquexia
Antagonista del receptor B4 de leucotrienos	-	infección por VIH
Megestrol Acetato	Bristol-Myers Squibb	tratamiento de anorexia asociada al SIDA
Proteína CD4 soluble y derivados	-	infección por VIH
Testosterona	Alza, Smith Kline	consumición relacionada con el SIDA
Nutrición parenteral	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrea y malabsorción, relacionadas con el SIDA

Con el fin de inhibir la integrasa de VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o para retrasar el inicio del SIDA, una sal potásica del Compuesto A de la presente invención puede

5 administrarse por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. La sal potásica puede administrarse por cualquier medio convencional disponible para usar en conjunción con fármacos, bien en forma de agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Puede administrarse solo, pero típicamente se administra con un vehículo

10 farmacéutico que se selecciona basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica estándar. Una sal de K del Compuesto A de la invención, por ejemplo, puede administrarse por vía oral, parenteral (que incluye las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), por spray para inhalar, o por vía rectal en forma de una monodosis de una composición

15 farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de la sal de K y transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear cualquiera de los medios habituales tales

20 como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas

adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica y típicamente emplean agua estéril como vehículo y opcionalmente otros ingredientes, tales como un solubilizante. Las soluciones inyectables pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica en las que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. La descripción adicional de procedimientos adecuados para usar en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para usar en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

En una realización preferida, la sal potásica del Compuesto A se administra por vía oral en una composición farmacéutica que comprende la sal de K del Compuesto A e hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC 2910), en la que la composición se comprime en un comprimido. En otra realización preferida, la sal potásica del Compuesto A se administra por vía oral en una composición farmacéutica que comprende la sal de K del Compuesto A, un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K4M), y lactosa (por ejemplo, lactosa hidratada desecada por spray), en la que la composición se comprime un comprimido.

Una sal potásica del Compuesto A puede administrarse por vía oral en un intervalo de dosis (todas las dosis que se describen en el presente documento son en base al ingrediente activo) de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal del mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una dosis única o en dosis fraccionadas. Un intervalo de dosis preferido es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosis preferido es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en dosis únicas o divididas. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Una dosis preferida de la sal potásica del

Compuesto A (por ejemplo, Forma I) para seres humanos adultos es la administración oral en forma de cápsulas o comprimidos de una cantidad de 100 mg a 600 mg dos veces al día. El nivel de dosis y la frecuencia específicas de las dosis para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente; el modo y tiempo de la administración; la velocidad de la excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad de la afección particular.

Las abreviaturas que se usan en el presente documento incluyen las siguientes: SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; CRS = complejo relacionado con el SIDA; ABC = área bajo la curva para una gráfica de concentración en plasma en función del tiempo hasta la última toma de muestras (por ejemplo, 24 horas); Bz = benzoilo; C_{max} = concentración máxima en plasma; DIEA = diisopropiletilamina; DMAC = N,N-dimetilacetamida; DMADC = dicarboxilato de dimetilacetileno; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; DSC = calorimetría diferencial de barrido; Eq. = equivalente(s); EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; VIH = virus de inmunodeficiencia humano; HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; i-Pr = isopropilo; IPA = alcohol isopropílico; KF = valoración de Karl Fisher para el agua; KOEt = etóxido potásico; LC = cromatografía líquida; LCAP = área porcentual de LC; LCWP = peso porcentual de LC; Me = metilo; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; MSA = ácido metanosulfónico; MTBE = metil-terc-butiléter; PM = peso molecular; NMM = N-metilmorfolina; NMP = N-metilpirrolidona; RMN = resonancia magnética nuclear; t-Bu = terc-butilo; TG = termogravimétrico; THF = tetrahidrofurano; XRPD = difracción de cristales finos por rayos x.

A no ser que se indique lo contrario, todos los intervalos que se citan en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un intervalo de temperatura desde aproximadamente 15°C a aproximadamente 80°C quiere decir que la temperatura puede ser aproximadamente 15°C, o aproximadamente 80°C, o cualquier valor intermedio.

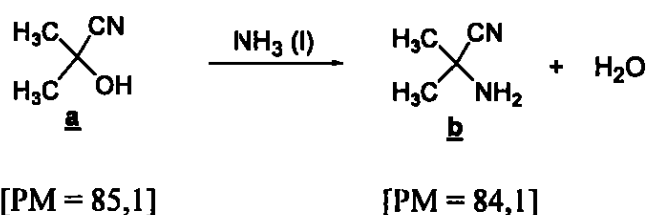
Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones del alcance o espíritu de la invención.

La referencia en el presente documento a "equivalente" o "equivalentes" quiere decir equivalente(s) molar(es).

EJEMPLO 1

Preparación del Compuesto A y su Sal potásica cristalina Forma 1

Etapas:

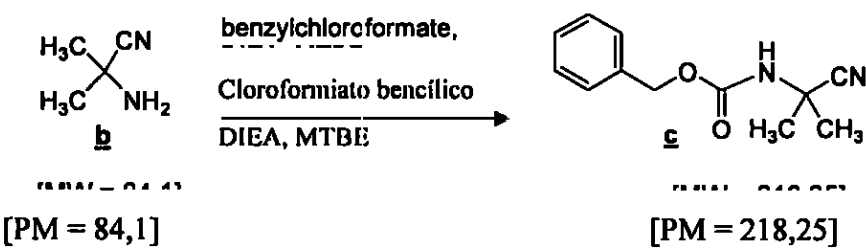


Material	PM	Eq.	Moles	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
cianhidrina de acetona (a)	85,1	1,0	129,3	11,0 kg	11,8 l	0,932
MTBE		4,0			44 l	
amoniaco (g)	17,03	1,5	193,9	3,30 kg	4,9 l	0,674

Se cargó cianhidrina de acetona (11,5 kg, 12,3 l) en un autoclave de 5 galones y el recipiente se introdujo en una presión de nitrógeno de 34,475 KPa (5 psi). El autoclave se enfrió a 10 °C, se introdujo gas amoníaco (~3,44 kg), presurizado a 206,85 KPa (30 psi), en el recipiente hasta que la reacción alcanzó la conversión completa según se determinó por un ensayo de CG (menos de 0,5% de a). La suspensión resultante se transfirió a un recipiente múltiple y el autoclave se enjuagó con MTBE (aproximadamente 17 l). La mezcla de reacción y el enjuague se cargaron después en un extractor de 100 l seguido de MTBE (15 l), la mezcla se agitó, y las fases se separaron cuidadosamente. La fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (5 l) y las fases se separaron cuidadosamente. Las fases orgánicas se combinaron y se cargaron en un matraz de 100 l, equipado con un concentrador de lotes, a través de un filtro en línea, y el lote se concentró (15-20°C, vacío suave) a aproximadamente 20 l para eliminar cualquier exceso de amoníaco. El aminonitrilo se obtuvo con un rendimiento del ensayo del 97% (11,1 kg) por RMN en forma de una solución en MTBE.

Etapa 2: Adición del grupo protector de benciloxycarbonilo (CBz)

109



Material	PM	Eq.	Moles	Masa	Volumen
aminonitrilo (b)	84,1		52,85	4,44 kg de ensayo	
cloroformiato bencílico	170,6	1,2	63,4	10,8 kg	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5 l

Un matraz visualmente limpio de 100 l que contenía un embudo de

5 adición de 5 l, termopar y admisión de nitrógeno se cargó con una solución al 59% en

 peso de la cianoamina **b** en MTBE (4,44 kg de ensayo). La solución se diluyó

 adicionalmente con MTBE (62,5 l) para llevar la concentración a aproximadamente

 15 ml/g. Después se cargó cloroformiato bencílico (1,20 equiv., 10,42 kg, 61,10 mol)

 durante 15 minutos a través del embudo de adición a una velocidad tal que mantuviera

10 la temperatura del lote por debajo de 35°C. Después se añadió DIEA (1,3 equiv, 8,88

 kg, 68,70 mol) durante 1,5 horas a la suspensión amarilla mientras se mantenía la

 temperatura del lote por debajo de 35°C. La suspensión se volvió ligeramente más

 soluble al ir añadiendo DIEA pero se observaron dos fases cuando se dejó de agitar.

 La mezcla de reacción se maduró durante 16 horas a 20-25 °C, después de lo cual se

15 cargó agua DI (20 l, 4,5 ml/g) en el lote. El lote después se transfirió a un extractor de

 100 l y se separaron las fases. La fase orgánica después se lavó con 3 x 10 l de agua y

 después 15 l de salmuera. La fase orgánica se transfirió mediante un filtro en línea de

 10 µm a un matraz de base redonda de 100 l y subsiguientemente el disolvente se

 cambió a heptano:MTBE 90:10. La cristalización se produjo durante el cambio de

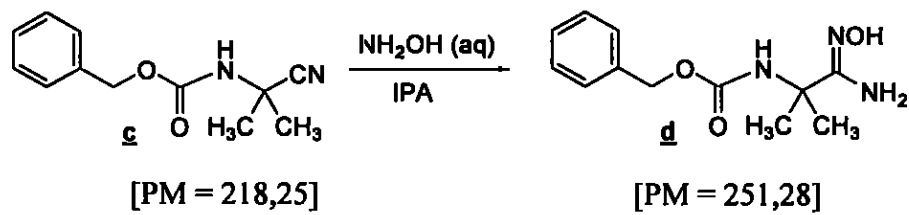
20 disolventes y el producto cristalino resultante se filtró y se lavó con 3 x 5 l de

 heptano:MTBE 90:10. Se obtuvo un total de 10,1 kg de producto (rendimiento del

 88%) con más del 99% de A por HPLC. Se obtuvo un total de 26,7 kg de producto en

 3 lotes con un rendimiento aislado medio de 86%.

Etapa 3: Formación de amidoxima



Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
aminonitrilo protegido (c)	218,25	1	15 g	
NH ₂ OH (50% en peso en agua)		1,2		5,05 ml
IPA				40 ml + 10 ml
n-heptano				40 ml + 50 ml

5

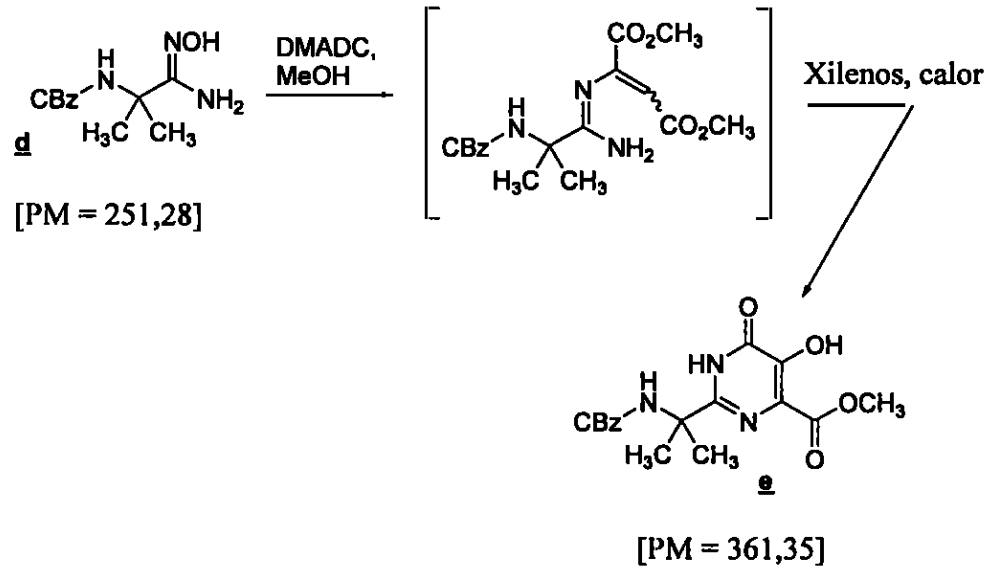
Una solución de aminonitrilo (15 g) en IPA (40 ml) se calentó a 60°C agitando y se añadió NH₂OH en agua (5,05 ml) a esta temperatura durante el transcurso de 20 minutos. La mezcla transparente se maduró después a 60°C durante 3 horas, en las que el producto comenzó a precipitar de la solución cristalizado a esta

temperatura después de 2 horas. La suspensión se enfrió después a 0°-5°C y se añadió n-heptano (40 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas a 0°-5°C, la suspensión se filtró y la torta se lavó con una solución de IPA al 20% en heptano (60 ml), y después se secó a vacío con un chorro de nitrógeno a temperatura ambiente proporcionando amidoxima pura con un rendimiento del 88%.

15



Etapas 4: Formación de Hidroxipirimidinona



Material	PM	Eq.	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
amidoxima (d)	251,28	1	2,9 kg		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12 l + 6 l	
xilenos				15 l	
MTBE				9 l	

- 5
- A una suspensión de amidoxima (2,90 kg) en metanol (12 l) se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (1,77 kg) durante 20 minutos. Siguió un proceso exotérmico lento tal que la temperatura de la suspensión aumentó de 20°C a 30°C durante 15-20 minutos. Después de 1,5 horas, la HPLC indicó una conversión superior al 95% a los aductos cis/ trans intermedios. El disolvente después se cambió
- 10
- por xilenos a presión reducida (temperatura máxima = 50°C), de los que se añadieron 2 volúmenes [2 x 7,5 l] y se redujeron a un volumen final de 7,5 l. La mezcla de reacción después se calentó a 90°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas, mientras el MeOH restante se purgaba con una corriente de nitrógeno. Después la temperatura se aumentó en incrementos de 10°C durante 3,5 horas hasta 125°C y se
- 15
- mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La temperatura después se aumentó

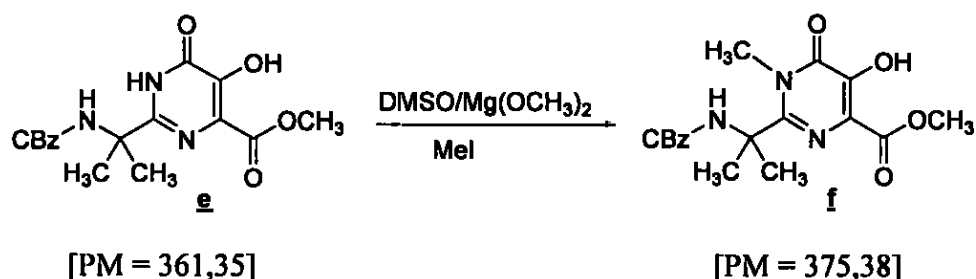
finalmente a 135°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a 60°C y se añadió MeOH (2,5 l). Después de 30 minutos se añadió MTBE (9 l) lentamente para preparar un lecho de germen. El lote se enfrió después a 0°C durante 14 horas, y después se enfrió más hasta -5°C y se maduró 1 hora antes de la filtración. Los sólidos se lavaron por desplazamiento con MeOH al 10% /MTBE (6 l después 4 l; previamente enfriado a 0°C) y se secaron sobre el recipiente de filtración con una corriente de nitrógeno proporcionando 2,17 kg (51,7% de rendimiento corregido; 99,5% en peso).

5 se lavaron por desplazamiento con MeOH al 10% /MTBE (6 l después 4 l; previamente enfriado a 0°C) y se secaron sobre el recipiente de filtración con una corriente de nitrógeno proporcionando 2,17 kg (51,7% de rendimiento corregido; 99,5% en peso).

10 Procedimiento de HPLC: Columna: Zorbax C-8 4,6 mm x 250 mm; 40% de ACN /
60% de H₃PO₄ al 0,1% a 90% de ACN / 10% de H₃PO₄ al 0,1% durante 12 minutos,
mantener 3 minutos, después de nuevo a 40% de ACN durante 1 minuto. Tiempos de
retención: amidoxima d - 2,4 minutos, DMAD- 6,7 minutos, aductos intermedios –
8,4 y 8,6 minutos (el pico de 8,4 minutos se cicla más rápido), producto e - 5,26
15 minutos, xilenos – varios picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

15 minutos, xilenos – varios picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

Etapa 5: N-Metilación



108

Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
pirimidindiol (e)	361,35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ , 8% en peso en MeOH		2	11,95 kg	13,4 l
Mel		4	3,14 kg	1,38 l
DMSO				16 l
HCl 2 M				20 l
MeOH				14 l
bisulfito de Na al 5% en peso en agua				2 l
agua				60 l

A una solución del pirimidindiol **e** (2 kg) en DMSO (16 l) se añadió una solución de Mg(OMe)₂ en MeOH (11,95 kg), después de lo cual se evaporó el

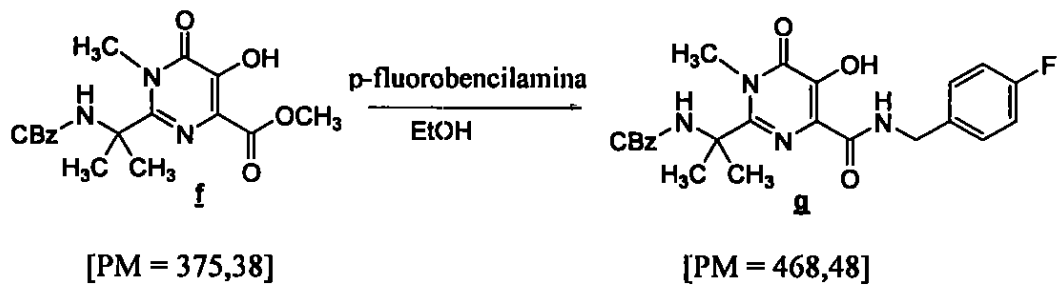
5 exceso de MeOH a vacío (30 mm Hg) a 40°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió después a 20°C, después de lo cual se añadió Mel (1,38 l) y la mezcla se agitó a 20-25°C durante 2 horas, y después a 60°C durante 5 horas a presión en un matraz cerrado. La HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió

10 después a 20°C, después de lo cual se añadió MeOH (14 l), seguido de la adición lenta de HCl 2 M (20 l) [exotérmico] durante 60 minutos. Después se añadió bisulfito sódico (5% en peso, 2 l) para inactivar el exceso de I₂, y la solución se volvió blanca. Después se añadió agua (40 l) durante 40 minutos y la suspensión se agitó durante 40 minutos en un baño helado, y después se filtró. La torta de filtrado se lavó primero

15 con agua (20 l) y después con MTBE:MeOH 9/1 (30 l) eliminando el subproducto metilado en O. La HPLC mostró menos del 0,5% del producto metilado en O después de lavar. El sólido se secó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente a vacío con una corriente de N₂ proporcionando 1,49 kg de *N*-metilpirimidona (rendimiento de 70%, corregido teniendo en cuenta la pureza del material inicial y el producto).

104

Etapa 6: Acoplamiento de amina



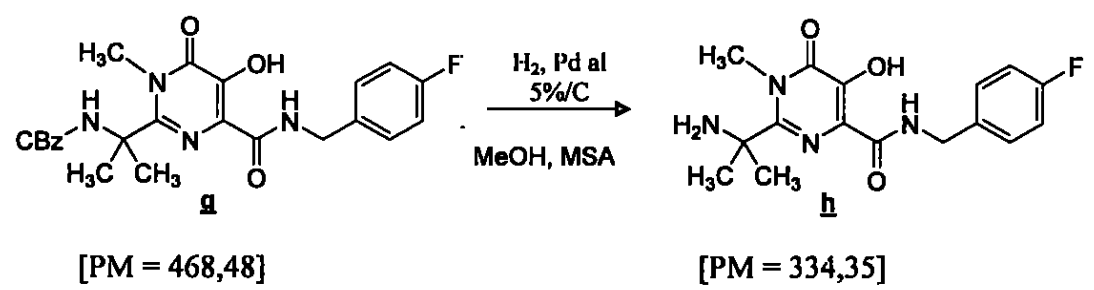
Material	PM	Eq.	Masa	Volumen
N-metilpirimidinona (f)	375,38	1	1,4 kg	
4-fluorobencilamina	125,15	2,2	1,05 kg	
EtOH				14 l
agua				14 l
ácido acético				0,55 l

5 A una suspensión de pirimidinona metilada en *N* **f** (1,4 kg) en EtOH (14 l) a 4°C lentamente se añadió 4-fluorobencilamina (1,05 kg) durante 15 minutos, en los que se observó un proceso exotérmico a 9°C durante la adición del primer 1 equivalente molar de la amina. La suspensión se volvió muy espesa y fue necesario agitar vigorosamente. La reacción se calentó a 72°C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y 45 minutos. La solución se volvió extremadamente viscosa a 45°C donde se observó un pequeño proceso exotérmico a 50°C, después de lo cual la suspensión lentamente se liberó y se volvió homogénea después de 1 hora a 72°C. Un ensayo de muestras por HPLC (El procedimiento de HPLC era similar al empleado en la Etapa 4 anterior) al final de la reacción mostró menos de 0,5% de pirimidinona metilada en *N*. La reacción se enfrió después a 60°C y se añadió ácido acético (0,55 l) durante 30 minutos, seguido de la adición de agua (6,7 l) durante 30 minutos y después de la adición de germen (3,0 g) para iniciar la cristalización. Después de 30 min. a 60°C, se añadió más agua (7,3 l) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de 13 horas, la temperatura estaba a 20°C, momento en el cual la mezcla de reacción se filtró y la suspensión se lavó con agua al 50% /EtOH (2 x 4 l). Los sólidos se

secaron en el recipiente de filtración a vacío y con flujo de N₂ a peso constante proporcionando un producto sólido blanco (1,59 kg; rendimiento corregido del 90%; 99% de LCWP y 99,7% de LCAP según se determinó por un procedimiento de HPLC similar al empleado en la Etapa 4 anterior.)

5

Etapas 7: Hidrogenación de Cbz-amida



Material	PM	mmoles	Masa	Volumen
CBz amida (g)	468,48	21,33	10 g	
MeOH				80 ml
Pd al 5%/C (húmedo al 50%)			0,15 g	
MSA	96,1	22,4		1,45 ml
agua				8 ml
lavado de la torta (MeOH:H ₂ O 4:1)				20 ml
NaOH 1 N		22,4		22,4 ml
lavado de la torta final (agua)				30 ml

10 Un recipiente de hidrogenación de acero inoxidable se acondicionó previamente con MeOH, catalizador de Pd/C y MSA en las condiciones de reacción que se describen más adelante. Después se formó una solución de Cbz-amida **g** (10 g) en MeOH (80 ml) en el recipiente acondicionado previamente. Se añadió MSA (1,45 ml) a la suspensión en una porción a temperatura ambiente. También se añadió Pd al

15 5%/C (0,15g, húmedo al 50%) al recipiente de hidrogenación. Se cargó hidrógeno en el recipiente en tres ciclos sucesivos de vacío/purga de hidrógeno, después de lo cual la mezcla se hidrogenó a 275,8 KPa (40 psig) durante 3-4 horas a 50°C. Después de la

111

- hidrogenación, se añadió agua (8 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó, y el catalizador se filtró y se lavó con MeOH:agua 4:1 (20 ml). El pH de los filtrados combinados se ajustó a pH 7 a 8,0 mediante la lenta adición de NaOH 1 N (22,4 ml), que hizo precipitar un sólido. La suspensión se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y el
- 5 sólido se filtró, se lavó con agua (30 ml), se recolectó y se secó a vacío a 50°C. Se obtuvo la amina producto (en forma del hidrato) en forma de un sólido cristalino blanco (7,7g) con un rendimiento del 96% (corregido para KF), 89% de LCWP, 99,8% de LCAP, KF=11% en peso.
- 10 HPLC: Procedimiento A (ensayo del producto): columna: Zorbax RX-C8 de 25 cm x 4,6 mm; fase móvil: A = H₃PO₄ al 0,1%, B = CH₃CN, 0 minutos (80% de A/ 20% de B), 20 minutos (20% de A/ 80% de B), 25 minutos (20% de A/ 80% de B); caudal: 1,0 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de la columna: 40 °C; tiempos de retención: subproducto de desfluoroamina - 5,5 minutos, producto de amina - 5,85
- 15 minutos, tolueno - 16,5 minutos, Cbz-amida - 16,82 minutos.

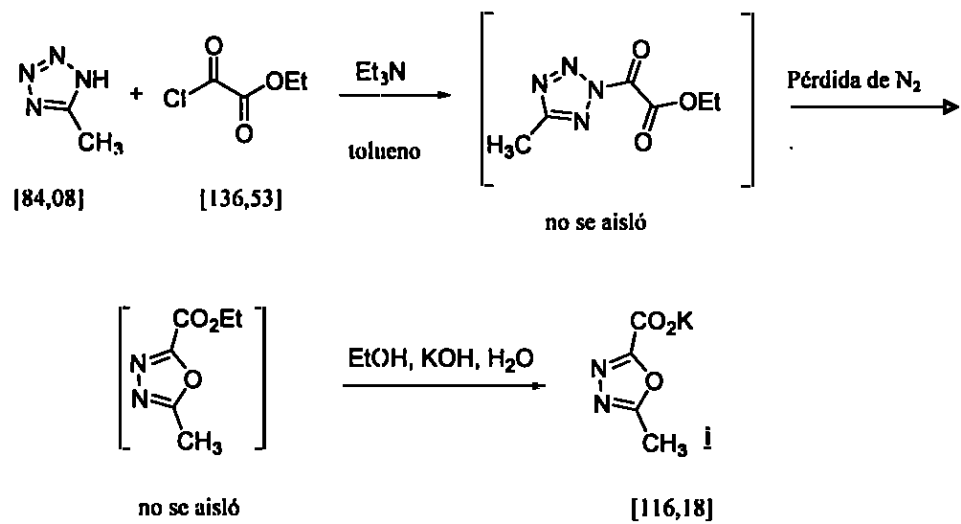
- HPLC: Procedimiento B (pureza del producto): columna: YMC-basic de 25 cm x 4,6 mm; fase móvil: A = 25 mmol de KH₂PO₄ ajustado a pH=6,1, B = CH₃CN, 0 minutos (90% de A/ 10% de B), 30 minutos (30% de A/ 70% de B), 35 minutos (30%
- 20 de A/ 70% de B); caudal: 1 ml/minuto; longitud de onda: 210nm; temperatura de la columna: 30 °C; tiempos de retención: desfluoroamina - 9,1 minutos, amina - 10,1 minutos, tolueno - 24,2 minutos, Cbz amida - 25,7 minutos.

Etapa 8: Acoplamiento del oxadiazol

25

Parte A: Preparación de la sal de K del oxadiazol

112

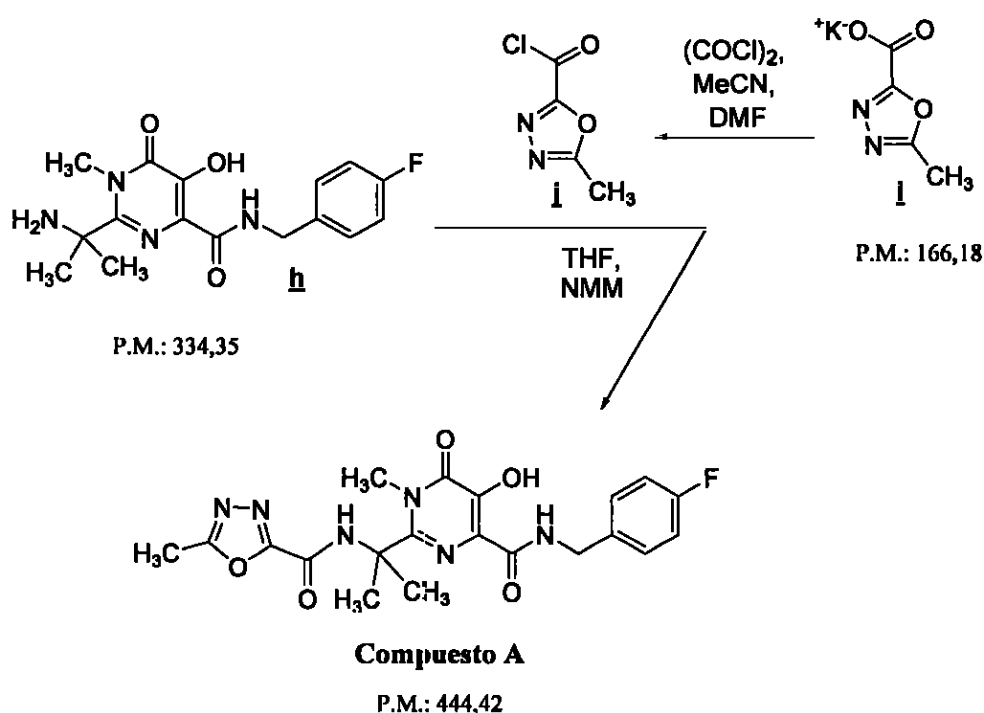


Material	Eq.	Moles	Masa	Volumen	Densidad
5-metiltetrazol (96% en peso)	1,0	28,54	2,5 kg (2,4 kg)		
cloruro de etiloxalilo	1,03	29,4	4,014 kg	3,29 l	1,22
triethylamina	1,05	29,97	3,033 kg	4,21 l	0,72
tolueno				74 l	
EtOH (punctilious)				61 l	
MTBE				15 l	
KOH ac. (20% en peso)				8 l	
salmuera al 10%				5 l	

Se añadió oxalilcloruro etílico (4,01 kg) lentamente a una mezcla de 5-
5 metiltetrazol (2,50 kg), trietilamina (3,03 kg) en tolueno (32 l) a 0°C a una velocidad
tal que la temperatura permanezca por debajo de 5°C. La suspensión resultante se
agitó durante 1 hora a 0-5°C después la sal de trietilamina/HCl se eliminó por
filtración. El sólido se lavó con 27 l de tolueno frío (5°C). Los filtrados combinados se
mantuvieron a 0°C y lentamente se añadieron a una solución caliente de tolueno
10 (50°C, 15 l) durante 40-50 minutos (desprendimiento de gas N₂), después la solución

- se maduró a 60-65°C durante 1 hora. Después de enfriar a 20°C, la solución de tolueno se lavó con 5 l de salmuera al 10%, después el disolvente se cambió a etanol (se redujo a 8 l, después se añadieron 17 l de EtOH, después se concentró a 8 l, después se añadieron 33 litros de EtOH para ajustar al volumen final de 41 l). La solución en etanol se enfrió a 10°C y se añadió KOH ac. (8,0 l) durante 30 minutos, y la suspensión espesa resultante se agitó después durante 40 minutos a temperatura ambiente mientras la sal de K de oxadiazol precipitaba cristalizada. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con 1 l de EtOH y finalmente con 15 l de MTBE. El sólido se secó hasta la mañana siguiente a vacío a 20°C con un chorro de nitrógeno proporcionando un rendimiento de 4,48 kg (90,8%) de la sal de K i.

Parte B: Acoplamiento del oxadiazol



Reactivo	Masa	ml	Moles	Eq.
sal de K del oxadiazol <u>i</u>	33,8 g (96,1% en peso)		0,20	2,2
MeCN		280 ml		
DMF	0,33			
cloruro de oxalilo	23,7 g	16,3 ml	0,19	2,1
amina libre <u>h</u>	30 g (99% en peso)		0,089	1
THF		821 ml		
NMM	21,56 g	23,4 ml	0,21	2,4
NH ₄ OH (30% en H ₂ O)	62,3 g	69 ml	0,53	6
HCl (2 N)		500 ml		
IPA		920 ml		
agua		400 ml		
MeOH		300 ml		

Un matraz de base redonda de 500 ml se cargó con la sal de K de oxadiazol i (33,8 g) seguidos de MeCN (280 ml) y DMF (0,33 ml) agitando con fuerza. La suspensión resultante se enfrió después a 0-5°C y se añadió cloruro de oxalilo (23,7 g) durante el transcurso de 20 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. La suspensión resultante que contenía cloruro de acilo se maduró después durante 1 hora.

A un matraz de base redonda de 2 l se añadió la amina libre h (30 g) seguida de THF (821 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0-5°C, después de lo cual se añadió NMM (21,56 g) y la suspensión así obtenida se agitó durante 10 minutos a la temperatura fría. A la suspensión que contenía cloruro de acilo preparada previamente se añadió lentamente una suspensión de la amina libre durante el transcurso de 20 minutos de tal forma que la temperatura no superó los 5°C. La suspensión maduró después durante 1,5 horas a 0-5°C. En ese momento, la HPLC mostró que no había más amina h (<0,5% de LCAP, conversión del 100%). La mezcla de reacción se inactivó después con NH₄OH (30% en agua) (69 ml) que se añadió durante el transcurso de 3 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó después

durante una hora más a temperaturas inferiores a 10°C. La suspensión amarilla se acidificó después a pH 2-3 con HCl (2N) (500 ml). A la solución de color vino resultante, se añadió IPA (920 ml). Los disolventes orgánicos con punto de ebullición bajo se evaporaron después a presión reducida (40 torr) a temperatura ambiente hasta un volumen final de la solución de 1100 ml, volumen en el cual el Compuesto A cristalino comenzó a precipitar. Después se añadió agua (400 ml) a esta suspensión nueva durante el transcurso de 10 minutos, y la suspensión se maduró hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La suspensión madurada se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua (170 ml), seguido por un leve lavado con MeOH frío (300 ml, previamente enfriado en un baño helado), y finalmente por un leve lavado con agua (700 ml). El sólido así obtenido se secó hasta la mañana siguiente a vacío y con corriente de nitrógeno proporcionando 35,5 g del Compuesto A (rendimiento del 91%).

15 **Etapas 9: Formación de una sal potásica cristalina del Compuesto A**

Se cargaron acetonitrilo (50 ml) y Compuesto A anhidro (5,8 g, 97,4% en peso) a temperatura ambiente en un matraz de base redonda de 125 ml con camisa equipado con un agitador mecánico y equipado con una admisión de nitrógeno (es decir, la cristalización se realizó en atmósfera de nitrógeno). La suspensión resultante se agitó a 45°C hasta que los sólidos se disolvieron completamente. La sal de K cristalina Forma 1 del Compuesto A se cargó después en la solución a modo de germen (0,184 g, 3% en peso de la sal de K teórica). Después se añadió solución acuosa de KOH al 30% p/v (0,98 eq., 2,33 ml, 0,0125 moles) con el siguiente perfil de carga, mientras el lote se mantenía a 45°C:

25 0,466 ml durante 5 horas, 0,0932 ml/h (20 mol %)
 1,864 ml durante 7 horas, 0,2663 ml/h (80 mol%)

La suspensión resultante se enfrió a 20°C y se maduró a 20°C hasta que la concentración del Compuesto A medida en la solución madre era inferior a 4 g/l. El lote se filtró, la torta se lavó con MeCN (3 x 12 ml), y después se secó a vacío a 45°C, con una pequeña corriente de nitrógeno, hasta que la cantidad de MeCN y agua presente según se determinó por análisis termogravimétrico era inferior al 1% en peso. La sal de K del Compuesto A se obtuvo en >99 A % según el análisis por HPLC.

EJEMPLO 2

35 **Sal potásica cristalina del Compuesto A Forma 1**

Parte A: Preparación

Se cargaron etanol (147 ml), agua (147 ml), y el Compuesto A (97,9 g según el ensayo por HPLC) en un matraz de base redonda de 1 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición, admisión de nitrógeno (es decir, la reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno), y un termopar. Se añadió KOH acuoso (45% p/p, 0,98 eq., 18,5 ml, 216 mmoles) a la suspensión durante 10 minutos a 21°C. La suspensión resultante se agitó durante 0,5 horas produciendo la disolución de una mayoría de los sólidos, después de lo cual el lote se filtró a través de un filtro de 1 µm directamente en un matraz de base redonda de 5 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición, admisión de nitrógeno y termopar. El matraz de 1 l se agitó con 1:1 (v/v) de agua/EtOH (48 ml) y el enjuague se filtró al recipiente de cristalización de 5 l. La solución filtrada se sembró con sal de K cristalina Forma 1 del Compuesto A (200 mg) a temperatura ambiente y después se maduró durante 1 hora para formar un buen lecho de siembra, después de lo cual la suspensión se diluyó con EtOH (1,57 l) a 20 °C durante 1,5 horas. El lote se enfrió después a aproximadamente 4 °C y se maduró hasta que la concentración del Compuesto A medida en la solución madre era de 4,7 g/l. El lote se filtró, el recipiente de cristalización se enjuagó con 50 ml de EtOH al filtro, la torta se lavó con EtOH (4 x 100 ml), y después se secó a vacío y con corriente de nitrógeno hasta que la cantidad de EtOH presente según la RMN era de aproximadamente 0,4 mol% relativa a la sal potásica. La sal potásica del Compuesto A se obtuvo con un rendimiento de 88% (91,5 g ensayo por HPLC, 99 área % según el análisis por HPLC).

Parte B: Caracterización

Se generó un patrón de XRPD de una sal de K preparada de la forma que se describe en la Parte A en un difractómetro de cristales finos Philips Analytical X'Pert Pro X-ray usando un barrido continuo desde 2,5 a 40 grados 2 θ durante aproximadamente 12 minutos (es decir, 0,02° de tamaño de incremento con 40 segundos/incremento), rotación de etapas de 2 RPS, y un eje de barrido de gonio. Se usó la radiación de cobre K-Alfa 1 (K_{α1}) y K-Alfa 2 (K_{α2}) como fuente. El experimento se realizó en condiciones ambientales. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1. Los valores de 2θ y los espaciamentos d correspondientes incluyen los siguientes:

n.º de pico	espaciamiento d (Å)	2 theta
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

Una sal de K preparada de la forma que se describe en la Parte A se analizó también mediante un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments DSC 2910 con una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto a partir de la temperatura ambiente hasta 350°C en una bandeja de aluminio con poro rizado en atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC, que se muestra en la Figura 2, mostró un proceso endotérmico único y brusco con una temperatura pico de aproximadamente 279°C y un calor de fusión asociado de aproximadamente 230,0 J/g. El proceso endotérmico se cree que es debido a la fusión.

Se realizó un análisis termogravimétrico en un aparato Perkin-Elmer Modelo TGA 7 en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto desde la temperatura ambiente a aproximadamente 350°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del 0,3% durante el calentamiento a 250°C.

Los datos de higroscopicidad se obtuvieron en un aparato VTI Symmetrical Vapor Sorption Analyzer Modelo SGA-1. Los datos se recogieron a temperatura ambiente a partir de una humedad relativa de 5-95% y a la inversa, con un cambio en la humedad relativa del 5% por etapa. Las condiciones de equilibrio fueron de cambio de 0,01 porcentaje en peso en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos. Los datos indicaron que el material tenía un aumento en peso del 1,8% cuando se equilibraba a una HR del 95% a 25°C. Cuando se volvía a equilibrar a una HR del 5%, el material volvía a aproximadamente su peso seco. Un análisis de XRPD del material después del experimento de higroscopicidad mostró que el material no había cambiado de fase.

La sal de K preparada tal como se describe en la Parte A se analizó también mediante valoración con HCl usando un aparato Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrino. Los resultados del ensayo indicaron que la sal era una sal monopotásica.

5 EJEMPLO 3

Sal potásica cristalina del Compuesto A Forma 1

El Compuesto A (45 g) se disolvió en EtOH:MeCN 50:50 v/v (434 ml) a 35°C proporcionando una solución con una concentración de 96 g/l. Se mezcló una solución de KOEt en EtOH (38 g, 24% en peso de KOEt) con EtOH (342 g) proporcionando una solución al 2,4% en peso del etóxido en etanol. Se preparó un lecho de siembra (sal de K cristalina Forma 1 del Compuesto A) añadiendo la sal de K (9,1 g) a etanol:acetonitrilo 70:30 (177 ml), después de lo cual se molió el germen durante 30 minutos usando un molinillo en húmedo IKA Modelo T50 proporcionando un lecho de siembra de aproximadamente 48.600 conteos de partículas (es decir, un tamaño de partícula desde 1 a 500 µm) y un tamaño medio de partícula de 10,4 µm.

La suspensión de siembra (186 ml) se cargó en un cristalizador, y se cargó toda la solución de EtOH:MeCN del Compuesto A en una bomba de inyección con camisa. La camisa de la bomba de inyección se mantuvo a 45°C y la camisa del cristalizador se mantuvo a 37°C proporcionando una temperatura del lote de 35°C. La solución del Compuesto A y la solución de KOEt se añadieron después de forma concurrente al cristalizador manteniendo la temperatura del lote a 35°C. Durante las primeras 5 horas de la adición, la solución del Compuesto A se añadió a una velocidad de 0,29 ml/minuto, y la solución de KOEt se añadió a una velocidad de 0,23 ml/minuto, después de lo cual las velocidades de carga se cambiaron durante las siguientes 7 horas a 0,83 ml por minuto para la solución del Compuesto A y 0,66 ml/minuto para la solución de KOEt. Al final de las 7 horas (12 horas de tiempo total de adición), se había cargado toda la solución del Compuesto A, y se continuó con la adición de KOEt a 0,66 ml/minuto hasta que se hubo cargado toda la solución.

Tras la adición, se enfrió el lote de 35°C a 20°C durante 3 horas, después se maceró a 20°C durante 2,5 horas y se filtró. Después de la filtración, la torta resultante se lavó con EtOH (3 x 45 ml) con una secuencia de lavado de desplazamiento/suspensión/desplazamiento, después se sopló con nitrógeno durante 1 hora, y después se secó hasta la mañana siguiente en un horno de vacío a 45°C, proporcionando un rendimiento aislado de sal de K del Compuesto A cristalina del 94%.

EJEMPLO 4

Sal potásica cristalina Forma 2 del Compuesto A

5 Se añadieron KOH sólido (47,9 mg) y el Compuesto A (402,4 mg) a acetona (8 ml), y la solución resultante se sometió a ultrasonidos usando un aparato Fisher Scientific Ultrasonic Modelo FS3OH a 40 kHz durante varios minutos hasta que se formó un precipitado. La muestra después se filtró con succión a sequedad.

10 Se obtuvo un patrón de XRPD de la sal potásica cristalina aislada preparada de la forma que se acaba de describir usando el mismo instrumento y ajustes que se emplearon en el Ejemplo 2. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 3. Los valores de 2 Θ y los espaciamientos d correspondientes incluyen los siguientes:

n.º de pico	espaciamiento d (Å)	2 Theta
1	11,2	7,9
2	6,4	13,8
3	5,7	15,7
4	3,6	24,5
5	2,8	31,5

15 La sal de K preparada de la forma que se acaba de describir se analizó mediante un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments DSC 2910 con una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto a partir de la temperatura ambiente hasta 350°C en una bandeja de aluminio con poro rizado en atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC, que se muestra en la Figura 4, mostró un proceso endotérmico amplio a aproximadamente 146°C que se cree que es debido a la desolvatación (calor de fusión asociado = 9,66 J/g), un proceso endotérmico amplio a aproximadamente 238°C que se cree es debido a un cambio de fase a la Forma 1 (calor de fusión = 21,16 J/g), seguido de un proceso endotérmico brusco a aproximadamente 276°C que se cree es debido a la fusión de la Forma 1 (calor de fusión = 124,6 J/g). La diferencia entre la temperatura pico y el calor de fusión actuales comparados con los valores correspondientes obtenidos para la Forma 1 en el Ejemplo 2 pueden deberse, entre 25 otros, a diferencias en las muestras cristalinas (por ejemplo, diferencias en el nivel de

120

impurezas o imperfecciones de los cristales) y/o a la conversión incompleta a la Forma 1 en este barrido de DSC y alguna descomposición subsiguiente durante la fusión de la Forma 1.

Los análisis termogravimétricos realizados de la forma que se describe en el Ejemplo 2 se realizaron en diversas muestras de la sal de K cristalina preparada de la forma que se describe en este Ejemplo. Los resultados indican que el material (Forma 2 cristalina) es un solvato variable que pierde de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 3,5% de componentes volátiles durante el calentamiento a 200°C. La espectroscopia de masas TG y las valoraciones de KF realizadas en las muestras indican que la Forma 2 contiene agua. La fuente del agua que se encuentra en la Forma 2 puede ser agua presente en forma de impureza en la acetona y/o KOH sólido que se usa en el procedimiento de cristalización. Cuando la Forma 2 se calentó por encima de la temperatura de desolvatación y se dejó madurar, se rehidrató fácilmente. Los estudios de XRPD han demostrado que, cuando se calienta la Forma 2 por encima de la temperatura de desolvatación pero por debajo de la temperatura de transición durante la conversión a la Forma 1, la fase no cambió, lo que indica que la Forma 2 puede ser isomorfa. Se observó que las muestras de la Forma 2 que se calentaron por encima de 240°C y que después se analizaron por XRPD se habían convertido parcialmente en la Forma 1.

EJEMPLO 5

Formulación en comprimido que contiene sal potásica cristalina Forma 1 del
Compuesto A

Parte A -

Ingrediente	Cantidad por Comprimido (mg)	Cantidad por lote (porcentaje en peso)
sal de K del Compuesto A ¹	111,2	27,8
(en base al fenol libre)	(100)	(25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	189,6	47,4
lactosa monohidratada	63,2	15,8
croscarmelosa sódica	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoises)	20,0	5,0
estearato magnésico (intragranular)	2,0	0,5

121

estearato magnésico (extragranular)	2,0	0,5
-------------------------------------	-----	-----

¹ Sal monopotásica cristalina Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión (incluyendo la pureza) = 1,112.

5 Se prepararon comprimidos por compresión que contienen 100 mg del
Compuesto A en base al fenol libre mezclando todos los ingredientes que se listan
anteriormente, excepto el estearato magnésico extragranular, en una mezcladora
(batidora y mezcladora Turbula® Tipo T2F, Basel, Suiza) durante 10 minutos. Se
comprimieron porciones del material mezclado que pesaban aproximadamente 1
10 gramo en forma de pastillas (o barras) en una prensa de banco (Auto Carver Modelo
Auto "C", n.º de catálogo 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) usando un utillaje
rectangular de 25,4 x 12,7 cm (1 x 0,5 pulgadas) a 12 MPa (4 KN). Se dio a las barras
tamaño de gránulos pasándolos a través de un tamiz con aberturas de 1 mm. Los
gránulos se mezclaron con el estearato magnésico extragranular en la mezcladora
Turbula durante 5 minutos, y los gránulos lubricados se comprimieron en forma de
15 comprimidos usando la prensa Auto Carver con utillaje cóncavo estándar de 10,319
mm (13/32 pulgadas).

Parte B -

Ingrediente	Cantidad por Comprimido (mg)	Cantidad por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del Compuesto A ¹ (en base al fenol libre)	110 (100)	27,5 (25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	175,2	43,8
celulosa microcristalina (AVICEL PH-105)	9,2	2,3
lactosa monohidratada	61,6	15,4
croscarmelosa sódica	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoises)	20,0	5,0
estearato magnésico (intragranular)	4,0	1,0
estearato magnésico (extragranular)	8,0	2,0

¹ Sal monopotásica cristalina Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión (incluyendo la pureza) = 1,112.

122

Se prepararon comprimidos por compresión que tenían la composición que se describe en la tabla anterior usando un procedimiento similar al que se describe en la Parte A.

5

EJEMPLO 6

Formulación en comprimido que contiene la sal potásica cristalina Forma 1 del
Compuesto A

Ingrediente	Cantidad por Comprimido (mg)	Cantidad por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del Compuesto A ¹ (en base al fenol libre)	434,4 (400)	50,0 (46,0)
celulosa microcristalina (Avicel PH102)	112,9	13,0
lactosa hidratada desecada por spray	26,06	3,0
fosfato cálcico dibásico anhidro	73,85	8,50
HPMC K4M	26,06	3,0
poloxámero 407 (calidad micronizada) ²	173,8	20,0
estearilfumarato sódico	8,69	1,0
estearato magnésico	13,03	1,50

10

¹ Sal monopotásica cristalina Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión = 1,086.

² Obtenido de BASF. Tamaño mediano de la partícula = 50 µm.

15

Se prepararon comprimidos por compresión que contenían 400 mg del Compuesto A en base al fenol libre en un tren de compactación con rodillo y compresión de los comprimidos. El poloxámero 407, el estearato magnésico, y el estearilfumarato sódico se tamizaron previamente a través de tamices con tamaño de malla n.º 30 y n.º 60 en succión, y después se mezclaron con todos los otros ingredientes, excepto el estearato magnésico extragranular, en una mezcladora Patterson-Kelly (PK) V durante 5 minutos. El material mezclado se tamizó después a

20

través de una malla de tamiz de n.º 35 para descomponer los aglomerados, y el material tamizado se mezcló después adicionalmente en la misma mezcladora PK durante aproximadamente 15-20 minutos. Después el mezclado se compactó mediante

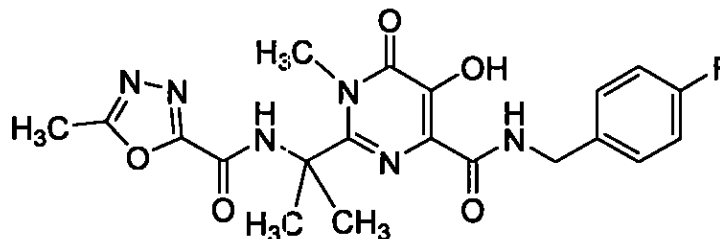
rodillo usando una compactadota Freund Tipo TF mini roller con una presión de rodillo de 40 Kg/cm², una velocidad de rodillo de 3 rpm y una velocidad de tornillo 10 rpm. La tira resultante se molió en una Quadro Comil provista de un impulsor redondo, con tamaño de tamiz de 39R (es decir, tamaño de agujero redondo de 0,001 mm (0,039 pulgadas); aproximadamente un tamaño de malla N.º 20) y accionada a 5 1700 rpm. Los gránulos resultantes se mezclaron después con 0,5% de estearato magnésico extragranular en la mezcladora PK durante 5 minutos produciendo la mezcla final. Los gránulos lubricados se comprimieron después en forma de comprimidos usando una prensa de comprimidos rotatoria con utillaje en forma de 10 óvalo con la fuerza de compresión necesaria para lograr una dureza de comprimido de 16 a 20 kilopondios (es decir, 156,9 a 196,1 Newtons) tal como se midió usando un analizador de dureza Key modelo HT-300.

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la 15 presente invención, con ejemplos que se proporcionan con el fin de ilustrar, la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

124

REIVINDICACIONES

1. Una sal potásica del Compuesto A, en la que Compuesto A es de la fórmula:



5

2. La sal potásica del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal potásica cristalina.

10 3. La sal potásica cristalina del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 2, que es una sal potásica cristalina anhidra.

15 4. La sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 3, que se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} que comprende valores de 2θ en grados de 5,9, 20,0 y 20,6.

20 5. La sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre K_{α} que comprende valores de 2θ en grados de 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6.

25 6. La sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 5, que además se caracteriza porque muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido, obtenida con una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto en una campana cerrada en atmósfera de nitrógeno, que muestra un único proceso endotérmico con una temperatura pico de aproximadamente 279°C.

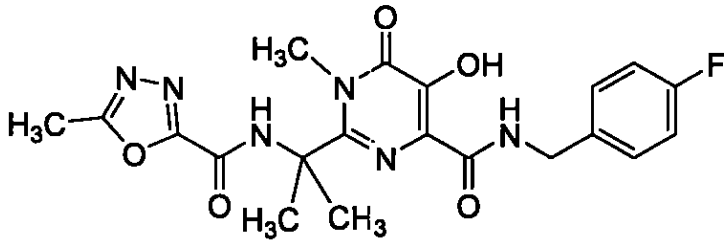
125

7. La sal potásica cristalina anhidra del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que es una sal monopotásica.
- 5 8. La sal potásica cristalina del Compuesto A de acuerdo con la reivindicación 2, que es una sal potásica cristalina hidratada, que se caracteriza por un patrón de difracción de cristales finos por rayos X obtenido usando la radiación del cobre $K\alpha_1$ que comprende valores de 2θ en grados de 7,9, 13,8, 15,7, 24,5, y 31,5.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal potásica del Compuesto A tal como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 10. Una sal potásica del Compuesto A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en la preparación de un medicamento para la inhibición de la integrasa de VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o para retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite.

TÍTULO DE LA INVENCION
SAL POTÁSICA DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA DE VIH

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

5 Se describen sales potásicas del Compuesto A y procedimientos para su preparación, en las que Compuesto A es de la fórmula:

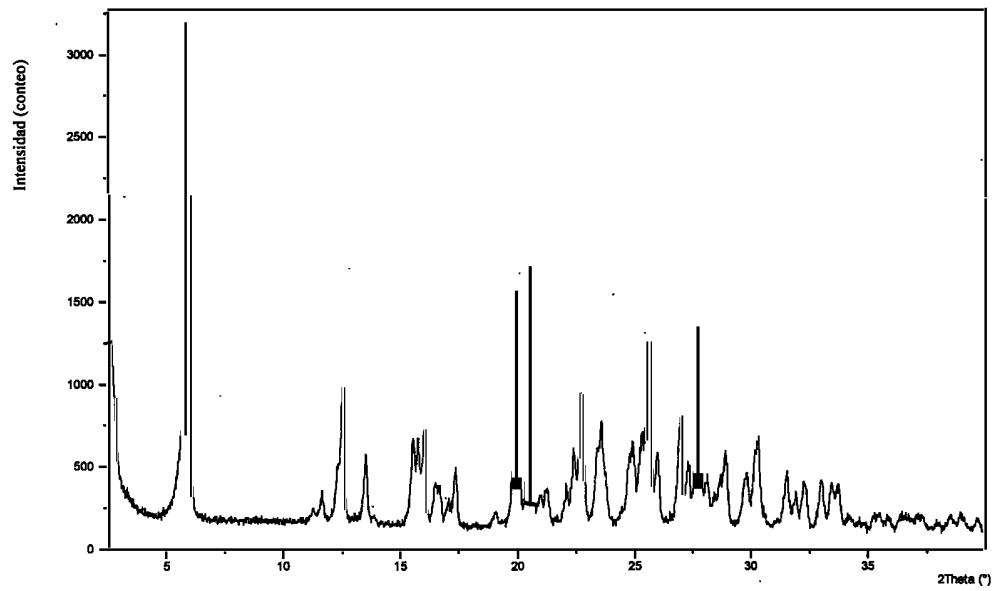


Compuesto A.

El Compuesto A es un inhibidor de la integrasa de VIH de utilidad para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, para retrasar el inicio del SIDA, y para el
10 tratamiento o la profilaxis del SIDA.

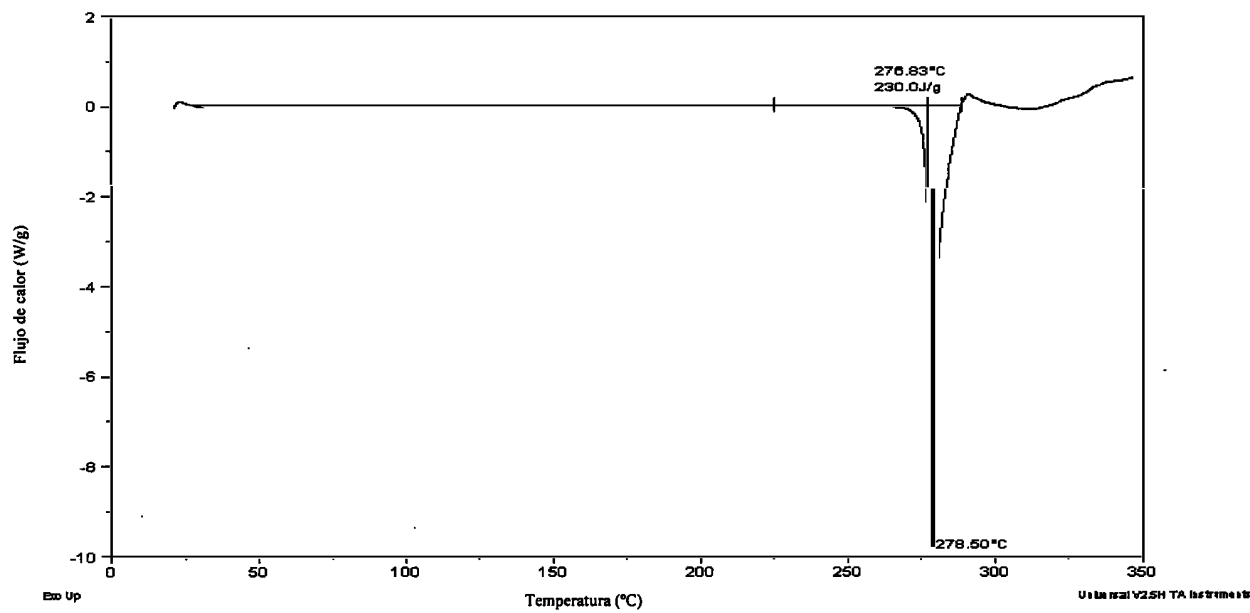
727

FIGURA 1



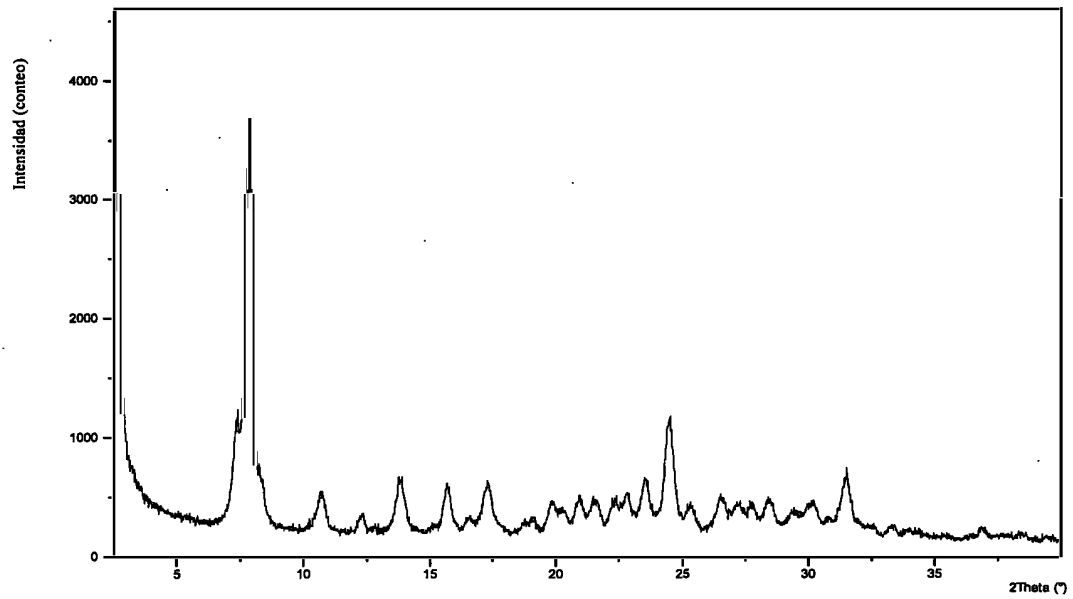
12

FIGURA 2



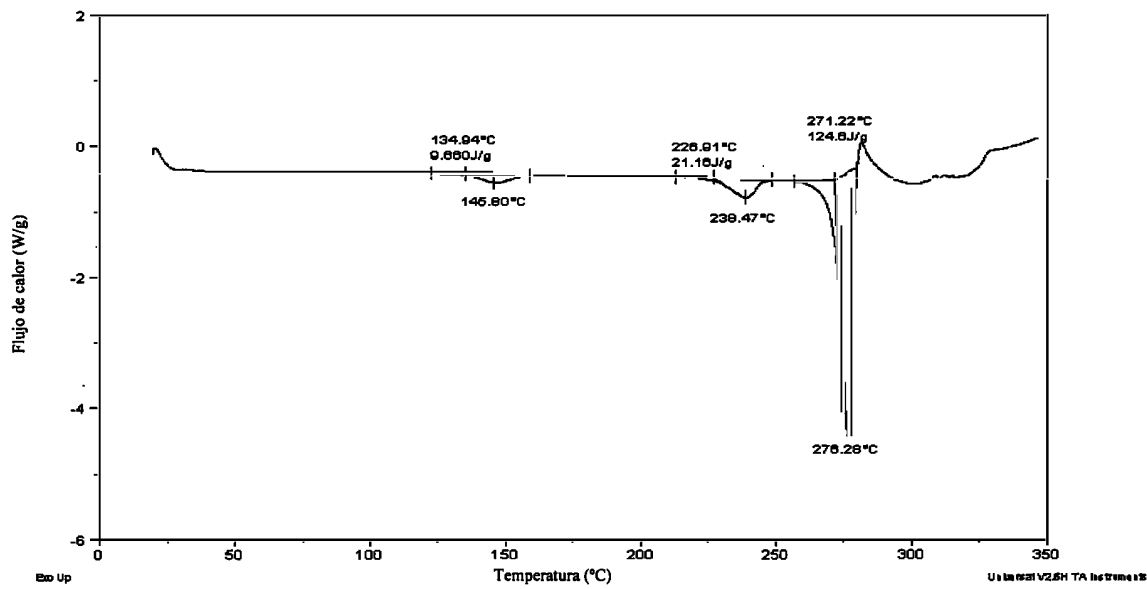
729

FIGURA 3



729

FIGURA 4



730

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
UNITED STATES OF AMERICA

PATENT DEPARTMENT

JUL 0 - 2006

KENNETH R. WALTON

PAT. REG. COORD.

BOOKET

ATTORNEY

MAINTENANCE

PATENT FEE CLERK

OTHER

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)

28/06/2006

Applicant's or agent's file reference

PCT/217285

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/043728

International filing date
(day/month/year)

02/12/2005

Applicant

MERCK & CO., INC.

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 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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) 338.82.70

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 19 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 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/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 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jaap Hurenkamp

RECEIVED
11/12/05
SK.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
PCT 21728S		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/US2005/043728	02/12/2005	03/12/2004
Applicant		
MERCK & CO., INC.		

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
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. 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:
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

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the international Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

134
135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

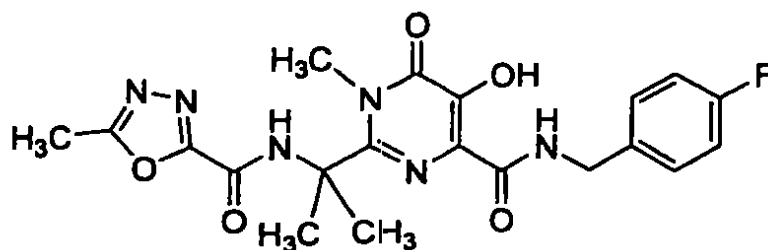
International application No.

PCT/US2005/043728

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Potassium salts of Compound A.

disclosed, wherein Compound A is of formula:



Compound A.

Compound A is an HIV integrase inhibitor useful for treating or prophylaxis of HIV infection, for delaying the onset of AIDS, and for treating or prophylaxis of AIDS.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/043728

135
28

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/12 A61K31/513 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)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
1.4 X	WO 03/035077 A (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA; CRESCENZ) 1 May 2003 (2003-05-01) cited in the application page 2, line 10 - line 17 page 11, line 25 - line 27 page 49, line 20 - line 21 page 55, line 10 page 161; compound 24 claims 1-33 	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

11 May 2006

Date of mailing of the international search report

28/06/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/043728

131
15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035077	A	01-05-2003	AT 318140 T 15-03-2006
			BR 0213522 A 08-09-2004
			CA 2463976 A1 01-05-2003
			EP 1441735 A1 04-08-2004
			HR 20040373 A2 31-08-2005
			HU 0401740 A2 28-12-2004
			JP 2005511543 T 28-04-2005
			MX PA04003932 A 18-06-2004
			NZ 533057 A 25-11-2005

1358
137

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 11)

To:

MERCK & CO. INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDOCKETED
APR 5 2006
KATHY KLUTKOWSKI

Date of mailing (day-month-year) 17 March 2006 (17.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference PCT 21728S	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/043728	International filing date (day-month-year) 02 December 2005 (02.12.2005)
International publication date (day-month-year) Not yet published	Priority date (day-month-year) 03 December 2004 (03.12.2004)
Applicant MERCK & CO. INC. 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 denote 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(c) 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(c) 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
03 December 2004 (03.12.2004)	60/633,132	US	20 February 2006 (20.02.2006)

134080 147144

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Carlos Roy - Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 740 14 35 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

131
138

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 11)

To:

MERCK & CO. INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDOCKETED
APR 5 2006
KATHY KLUTKOWSKIDate of mailing (day/month/year)
17 March 2006 (17.03.2006)Applicant's or agent's file reference
PCT 21728SInternational application No.
PCT/US2005/043728International publication date (day/month/year)
Not yet published

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
02 December 2005 (02.12.2005)Priority date (day/month/year)
03 December 2004 (03.12.2004)Applicant
MERCK & CO. INC. et al

1. 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).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote 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(c) 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.
3. (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(c) 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 OfficeDate of receipt
of priority document

03 December 2004 (03.12.2004)

60/633,132

US

20 February 2006 (20.02.2006)

174000 IN 114

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

51

Authorized officer

Carlos Roy - Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

PATENT COOPERATION TREATY

140
139

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

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/US2005/043728	International filing date (day/month/year) 02.12.2005	Priority date (day/month/year) 03.12.2004
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/12 A61K31/513 A61P31/18

Applicant
MERCK & CO., INC.

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") except that 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 66.1bis(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 3 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 - P.B. 5818 Patents NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Megido, B Telephone No. +31 70 340-9523 
--	---	---

141
140

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/043728

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- c. time of filing/furnishing:
- ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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:



192
147

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V.

1 Prior art

1.1 Reference is made to the following document:

D1: WO 03/035077 A (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA; CRESCENZ) 1 May 2003 (2003-05-01).

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The subject-matter of the **claims 1-10** of the present application is new in the sense of Article 33(2) PCT and meets the criteria of Article 33(1) PCT, because it differs over the prior art.

2.2 The present application differs over the prior art because its subject-matter refers to a potassium salt of the compound *N*-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-methyl-2-(1-methyl-1-[[[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxamide (hereinafter designated as "Compound A") useful as inhibitor of HIV integrase, pharmacological compositions thereof, method of treatment based in such salt and processes for its preparation.

2.3 Whereas the prior art discloses a family of compounds useful as inhibitors of HIV integrase, which included the title compound A, and the pharmacologically acceptable salts of these compounds.

2.4 The subject-matter of the present application is considered to be a selection invention of features from two different lists and therefore, novel (s. GL-C-IV-7.7).

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

3.1 The present application does **not** meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of **claims 1-10** is considered **not** to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

14A
14B

3.2 Document **D1**, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses:

- a list of compounds useful as inhibitors of HIV integrase, which included the compound A and their pharmacologically acceptable salts
- pharmacological composition based in these compounds (or salts thereof)
- methods of treatment based in these compounds (or salts thereof)
- processes for the preparation of these compounds (or salts thereof)

3.2.1 The subject-matter of independent **claim 1** differs from prior art document **D1** in:

- being a selection invention of features from two different lists of this prior art document **D1** (one for the compounds family and a second one for the pharmacologically acceptable salt).

3.2.2 In the case of the present application, no unexpected technical effect is found to be connected to this particular selection of features.

3.2.3 The objective problem to be solved by the present application can be regarded as:

- how to provide alternative compounds, with activity as inhibitor of HIV integrase.

3.2.4 The solution proposed in **claim 1** of the present application, namely a potassium salt of the compound A, can **not** be considered as involving an inventive step (Articles 52(1) and 56 EPC) because:

- The subject-matter of selection inventions differs from the closest prior art in that it represents selected sub-sets or sub-ranges. If this selection is connected to a particular technical effect, and if no hints exist leading the skilled person to the selection, then an inventive step is accepted (s. GL-C-IV-9.11a).
- The subject-matter of **claim 1** of the present application is a specific selection of features from the features already disclosed in prior art document **D1**, which can **only** be considered as inventive in the case that this alternative shows an unexpected technical effect.
- On lines 5-12 of page 2 of the description is stated that this alternative is "significantly more soluble in water compared to free base, and one crystalline form has exhibited improved pharmacokinetics", however the application is silent about

145
144

specific experimental data, which probes these statements.

- As the solubility of a salt is expected to be higher than the solubility of the corresponding free base and in the absence of any additional data about an unexpected effect of the potassium salt of compound A (e.g. improved activity, greater bioavailability, etc.), the choice of this particular selection of features (potassium salt of compound A) can **not** be regarded as inventive.
- 3.3 The subject-matter of dependent **claims 2-8,10** and independent **claim 9** refers to different embodiments of the **non** inventive potassium salt of compound A and pharmacological compositions thereof and does **not** contain any features which meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.
- 3.4 Therefore, the subject-matter of **claims 1-10** does **not** meet the criteria of Article 33(1) PCT, because this subject-matter is considered **not** to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.



No. 07-055540- -00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:18:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

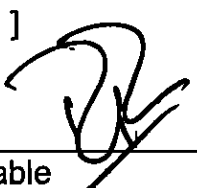
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

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

146

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO. INC
ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA

REFERENCIA	Radicación No.	7 55540
	Solicitud internacional	PCT/US2005/043728
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10960

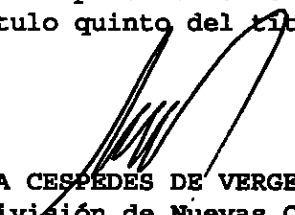
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 SET. 2007
adpa11