



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121630

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 01739

(22) Дата подання заявки: 17.08.2017

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.06.2020(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: 62/377,312,
62/457,555(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: 19.08.2016,
10.02.2017(33) Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: US,
US(41) Публікація відомостей
про заявку: 25.06.2019, Бюл.№ 12(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.06.2020, Бюл.№ 12(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ: PCT/US2017/047416,
17.08.2017

(72) Винахідник(и):

Граупе Міхаель (US),
Генрі Стівен Дж. (US),
Лінк Джон О. (US),
Роу Чарльз Вільям (US),
Сайто Роланд Д. (US),
Шрьодер Скотт Д. (US),
Стефанідіс Дімітріос (US),
Тсі Вінстон К. (US),
Чжан Дженіфер Р. (US)

(73) Власник(и):

ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,
333 Lakeside Drive, Foster City, California
94404, United States of America (US)

(74) Представник:

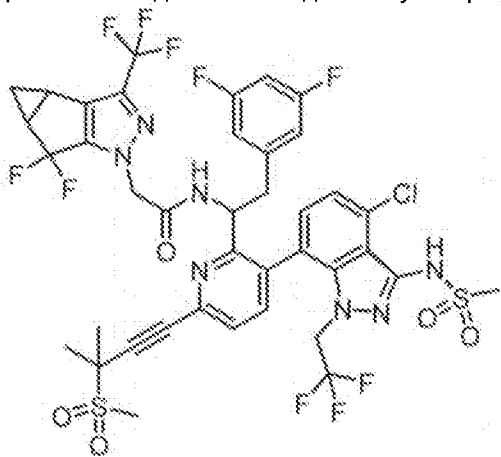
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
US 2014/303164 A1

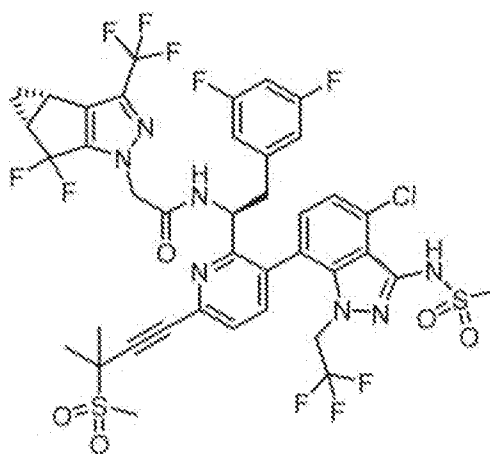
(54) ТЕРАПЕВТИЧНІ СПОЛУКИ, ЯКІ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИЧНОГО АБО ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСОМ ВІЛ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до сполук Формули (Ia), (Ib), (IIa) та (IIb):

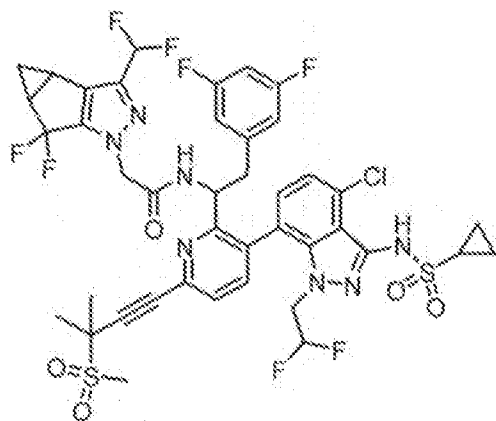


, (Ia)

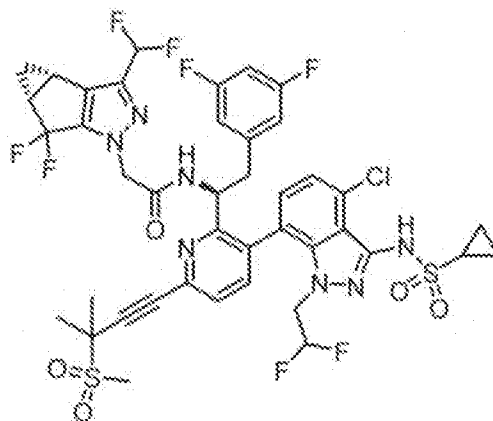


, (Ib)

UA 121630 C2



, (IIa)



, (IIb)

які можна застосовувати у лікуванні інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет на основі попередньої заявки на патент США з серійним номером 62/377312, поданої 19 серпня 2016 р., та попередньої заявки на патент США з серійним номером 62/457,555, поданої 10 лютого 2017 р., які повністю включені у дані текст шляхом посилання.

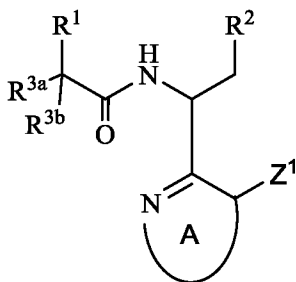
ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0002] Дане розкриття відноситься до нових сполук для застосування у лікуванні інфекцій, які викликаються вірусами сімейства Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ. Дане розкриття також відноситься до проміжних сполук для одержання такої сполуки та до фармацевтичних композицій, які містять зазначену нову сполуку.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0003] Віруси з позитивною однонитковою РНК, що складають сімейство Retroviridae, включають підсімейства Orthoretrovirinae та роду Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus та Spumavirus, які викликають хвороби людини та тварин. Інфекція вірусом ВІЛ-1, що належить до лентивірусів (Lentivirus), у людини приводить до вичерпання хелперних Т-клітин та розладу імунних функцій, що веде до імунодефіциту та вразливості організму для опортуністичних інфекцій. Лікування інфекцій, які викликаються вірусом ВІЛ-1, засобами високоактивної антиретровірусної терапії (HAART) підтвердило свою ефективність у зниженні вірусного навантаження та суттєвому зниженні швидкості прогресування захворювання (Hammer, S.M. та ін. JAMA 2008, 300: 555-570). Однак ці засоби лікування можуть обумовлювати виникнення штамів ВІЛ, стійких до існуючих терапевтичних засобів (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R. J. та ін., Science 2010, 327: 697-701). Відповідно, існує нагальна необхідність у виявленні нових антиретровірусних агентів, які мають активність проти виникаючих варіантів ВІЛ з резистентністю до лікарських засобів.

[0004] У заявці на патент США 2014/0296266A1, опублікованій 2 жовтня 2014 р., розкриті сполуки, які можна застосовувати для лікування інфекції вірусом Retroviridae, включаючи інфекцію, викликану вірусом ВІЛ. Заявка на патент США № 2014/0296266A1 відноситься, серед інших об'єктів, до сполук Формули I:



I

де:

А являє собою 6-членний моноциклічний гетероарил з одним або двома атомами азоту, причому зазначений 6-членний моноциклічний гетероарил заміщений однією групою Z¹ у показаному положенні, однією групою Z² та необов'язково заміщений однією або більше (наприклад, 1 або 2) груп Z³;

R¹ являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл у складі R¹ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z⁴;

R² являє собою феніл, 5-членний моноциклічний-гетероарил, 6-членний моноциклічний-гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл, причому будь-який феніл, 5-членний моноциклічний-гетероарил, 6-членний моноциклічний-гетероарил або (C₃-C₇)карбоцикл у складі R² необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z⁵;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно вибраний з H, галогену, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу, або R^{3a} вибраний з H, (C₁-C₃)алкілу та (C₁-C₃)галогеналкілу, та R^{3b} вибраний з -OH та -CN;

Z¹ вибраний з 6-12-членного арилу, 5-14-членного гетероарилу та 3-14-членного гетероциклу, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил та 3-14-членний гетероцикл у складі Z¹ необов'язково містить як замісники один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1a} або Z^{1b};

кожен Z^{1a} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1},

-NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, NO₂, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} та -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл у складі Z^{1a} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c} або Z^{1d};

5 кожен Z^{1b} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу та (C₂-C₈)алкінілу, причому будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі Z^{1b} необов'язково містить як замісники одну або більше груп (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) Z^{1c};

кожен Z^{1c} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, фенілу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу, 3-7-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ², -OC(O)R^{p2}, -OC(O)NR^{q2}R^{r2}, -SRⁿ²,
10 -S(O)R^{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p2}, -S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, -NR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²COR^{p2}, -NRⁿ²CO₂R^{p2}, -NRⁿ²CONR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²S(O)₂R^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂OR^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, NO₂, -C(O)Rⁿ², -C(O)ORⁿ², -C(O)NR^{q2}R^{r2}, галофенілу, 5-6-членного галогетероарилу, 3-7-членного галогетероциклу та (C₁-C₈)гетероалкілу;

кожен Z^{1d} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу та (C₁-C₈)галогеналкілу;

кожен Rⁿ¹ незалежно вибраний з H, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6 членний моноциклічний гетероарил та феніл у складі Rⁿ¹ необов'язково містить як замісники одну або
20 більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c} або Z^{1d}, та при цьому будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі Rⁿ¹ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c};

кожен R^{p1} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6 членний моноциклічний-гетероарил та феніл у складі R^{p1} необов'язково містить як замісники одну або
25 більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c} або Z^{1d}, та при цьому будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі R^{p1} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c};

кожен з R^{q1} та R^{r1} незалежно вибраний з H, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу та фенілу, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл, 5-6 членний моноциклічний гетероарил та феніл у складі R^{q1} або R^{r1} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c} або Z^{1d}, та при цьому будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі R^{q1} або R^{r1} необов'язково містить як замісники
35 одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c}, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{1c} або Z^{1d};

кожен Rⁿ² незалежно вибраний з H, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галофенілу, 5-6-членного моноциклічного галогетероарилу, 3-7-членного галогетероциклу, (C₁-C₈)галогеналкілу та (C₁-C₈)гетероалкілу;

кожен R^{p2} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6-членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галофенілу, 5-6-членного моноциклічного галогетероарилу, 3-7-членного галогетероциклу, (C₁-C₈)галогеналкілу та (C₁-C₈)гетероалкілу;

R^{q2} та R^{r2} кожен незалежно вибраний з H, (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-7-членного гетероциклу, 5-6 членного моноциклічного гетероарилу, фенілу, галофенілу, 5-6 членного моноциклічного галогетероарилу, 3-7-членного галогетероциклу, (C₁-C₈)галогеналкілу та (C₁-C₈)гетероалкілу, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z² вибраний з (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, 6-12-членного арилу, 5-12- членного C-зв'язаного гетероарилу, 3-12-членного C-зв'язаного гетероциклу, -C(O)Rⁿ³ та -C(O)NR^{q3}R^{r3}, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний C-зв'язаний гетероарил та 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл у складі Z² необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2b} або Z^{2c}, та при цьому будь-який (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі Z² необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2c};

60 кожен Z^{2a} незалежно вибраний з (C₃-C₇)карбоциклу, 6-12-членного арилу, 5-12- членного

гетероарилу, 3-12-членного гетероциклу, галогену, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OR^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴ та -C(O)NR^{q4}R^{r4}, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл у складі Z^{2a} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2b} або Z^{2c};

кожен Z^{2b} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Z^{2c} незалежно вибраний з галогену, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OR^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴ та -C(O)NR^{q4}R^{r4};

кожен Rⁿ³ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил у складі Rⁿ³ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2b} або Z^{2c}, та при цьому будь-який (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₄)алкеніл та (C₂-C₄)алкініл у складі Rⁿ³ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2a};

R^{q3} та R^{r3} кожен незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₃-C₇)карбоциклу, 3-12-членного гетероциклу, 5-12-членного гетероарилу та 6-12-членного арилу, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-12-членний гетероцикл, 5-12-членний гетероарил та 6-12-членний арил у складі R^{q3} або R^{r3} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2b} або Z^{2c}, та при цьому будь-який (C₁-C₄)алкіл та (C₂-C₄)алкеніл у складі R^{q3} або R^{r3} необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2a}, або R^{q3} та R^{r3} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл або гетероарил, причому зазначений гетероцикл або гетероарил необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{2b} або Z^{2c};

кожен Rⁿ⁴ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₁-C₄)галогеналкілу та (C₁-C₄)гетероалкілу;

кожен R^{p4} незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₄)алкінілу, (C₁-C₄)галогеналкілу та (C₁-C₄)гетероалкілу;

R^{q4} та R^{r4} кожен незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₄)алкінілу, (C₁-C₄)галогеналкілу та (C₁-C₄)гетероалкілу;

кожен Z³ незалежно вибраний з галогену, (C₁-C₄)алкілу, -OH, -CN, (C₁-C₄)гетероалкілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Z⁴ незалежно вибраний з (C₁-C₈)алкілу, (C₂-C₈)алкенілу, (C₂-C₈)алкінілу, (C₃-C₇)карбоциклу, галогену, -CN, -ORⁿ⁵, -OC(O)R^{p5}, -OC(O)NR^{q5}R^{r5}, -SRⁿ⁵, -S(O)R^{p5}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p5}, -S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -NRⁿ⁵CONR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵S(O)₂R^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂OR^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵ та -C(O)NR^{q5}R^{r5}, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл у складі Z⁴ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{4a} або Z^{4b}, та при цьому будь-який (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₈)алкеніл та (C₂-C₈)алкініл у складі Z⁴ необов'язково містить як замісники одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) груп Z^{4a};

кожен Z^{4a} незалежно вибраний з галогену, -CN, -ORⁿ⁶, -OC(O)R^{p6}, -OC(O)NR^{q6}R^{r6}, -SRⁿ⁶, -S(O)R^{p6}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p6}, -S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, -NR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶COR^{p6}, -NRⁿ⁶CO₂R^{p6}, -NRⁿ⁶CONR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶S(O)₂R^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂OR^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁶, -C(O)ORⁿ⁶ та -C(O)NR^{q6}R^{r6};

кожен Z^{4b} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₄)алкінілу та (C₁-C₄)галогеналкілу;

кожен Rⁿ⁵ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен R^{p5} незалежно вибраний з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

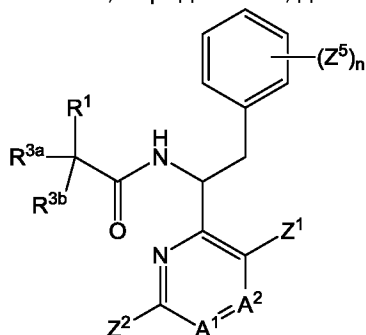
R^{q5} та R^{r5} кожен незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C₂-C₄)алкенілу та (C₂-C₄)алкінілу;

кожен Rⁿ⁶ незалежно вибраний з H, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)гетероалкілу, (C

кожен Z^5 незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, галогену, $-CN$ та $-OR^{n7}$, причому будь-який (C_1-C_6) алкіл у складі Z^5 необов'язково містить як замісники один або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5) галогенів; та

кожен R^{n7} незалежно вибраний з H , (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) галогеналкілу та (C_3-C_7) карбоциклу; або її фармацевтично прийнятна сіль.

[0005] У заявці на патент США 2014/0303164A1, опублікованій 9 жовтня 2014 р., розкриті сполуки, які можна застосовувати у лікуванні інфекції, викликаній вірусом сімейства Retroviridae, включаючи інфекцію, викликану вірусом ВІЛ. Заявка на патент США 2014/0303164A1 відноситься, серед іншого, до сполук Формули IIId:



IIId

де:

A^1 являє собою CH , $C-Z^3$ або азот;

A^2 являє собою CH або азот;

R^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-12-членний гетероарил або 3-12-членний гетероцикл у складі R^1 необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^4 , причому зазначені групи Z^4 є однаковими або різними;

кожен R^{3a} та R^{3b} незалежно являє собою H або (C_1-C_3) алкіл;

Z^1 являє собою 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-14-членний гетероарил або 3-14-членний гетероцикл у складі Z^1 необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1a} або Z^{1b} , причому зазначені групи Z^{1a} та Z^{1b} можуть бути однаковими або різними;

кожен Z^{1a} незалежно являє собою (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил, 3-12-членний гетероцикл, галоген, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ та $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, причому будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 5-12-членний гетероарил та 3-12-членний гетероцикл у складі Z^{1a} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} або Z^{1d} , та при цьому групи Z^{1c} та Z^{1d} можуть бути однаковими або різними;

кожен Z^{1b} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 галогенами, які можуть бути однаковими або різними;

кожен Z^{1c} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$ або (C_1-C_8) гетероалкіл;

кожен Z^{1d} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл або (C_1-C_8) галогеналкіл;

кожен R^{n1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6 членний моноциклічний гетероарил, причому будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6 членний моноциклічний гетероарил у складі R^{n1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} або Z^{1d} , причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} можуть бути однаковими або різними, та при цьому будь-який (C_1-C_8) алкіл у складі R^{n1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} , причому групи Z^{1c} можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{p1} незалежно являє собою (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6 членний моноциклічний гетероарил, причому будь-який (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6 членний моноциклічний гетероарил у складі R^{p1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} або Z^{1d} , причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} можуть бути однаковими або різними, та при цьому будь-який (C_1-C_8) алкіл у складі R^{p1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} , причому зазначені групи Z^{1c} можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q1} та R^{r1} незалежно являє собою H , (C_1-C_8) алкіл, (C_3-C_7) карбоцикл, 3-7-членний

гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл, 3-7-членний гетероцикл або 5-6-членний моноциклічний гетероарил у складі R^{q1} або R^{r1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} або Z^{1d}, причому зазначені групи Z^{1c} та Z^{1d} можуть бути однаковими або різними, та при цьому будь-який (C₁-C₈)алкіл у складі R^{q1} або R^{r1} необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c}, причому зазначені групи Z^{1c} можуть бути однаковими або різними, або R^{q1} та R^{r1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл, причому зазначений 5-, 6- або 7-членний гетероцикл необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{1c} або Z^{1d}, причому групи Z^{1c} та Z^{1d} можуть бути однаковими або різними;

кожен R^{q2} та R^{r2} незалежно являє собою H, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, або R^{q2} та R^{r2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний гетероцикл;

Z² являє собою (C₂-C₈)алкеніл, (C₂-C₈)алкініл, 6-12-членний арил, 5-12- членний C-зв'язаний гетероарил, 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл, -C(O)Rⁿ³ або -C(O)NR^{q3}R^{r3}, причому будь-який 6-12-членний арил, 5-12- членний C-зв'язаний гетероарил або 3-12-членний C-зв'язаний гетероцикл у складі Z² необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{2b} або Z^{2c}, причому групи Z^{2b} та Z^{2c} можуть бути однаковими або різними, та при цьому будь-який (C₂-C₈)алкеніл або (C₂-C₈)алкініл у складі Z² необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{2c}, де групи Z^{2c} можуть бути однаковими або різними;

кожен Rⁿ³ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен R^{q3} та R^{r3} незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен Z^{2b} незалежно являє собою оксо, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)гетероалкіл або (C₁-C₄)галогеналкіл;

кожен Z^{2c} незалежно являє собою оксо, галоген, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OR^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴ або -C(O)NR^{q4}R^{r4};

кожен Rⁿ⁴ незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен R^{p4} незалежно являє собою (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен R^{q4} та R^{r4} незалежно являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)галогеналкіл або (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен Z³ незалежно являє собою (C₁-C₄)гетероалкіл;

кожен Z⁴ незалежно являє собою оксо, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₇)карбоцикл, галоген, -CN, -ORⁿ⁵, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵ або -C(O)NR^{q5}R^{r5}, причому будь-який (C₃-C₇)карбоцикл або (C₁-C₈)алкіл у складі Z⁴ необов'язково містить як замісники 1, 2, 3, 4 або 5 груп Z^{4a}, причому зазначені групи Z^{4a} можуть бути однаковими або різними;

кожен Z^{4a} незалежно являє собою галоген, -CN або -ORⁿ⁶;

кожен Rⁿ⁵, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5} та Rⁿ⁶ незалежно являє собою H або (C₁-C₄)алкіл;

кожен Z⁵ незалежно являє собою галоген, які можуть бути однаковими або різними; та

n являє собою 0, 1, 2 або 3;

або їх фармацевтично прийнятної солі.

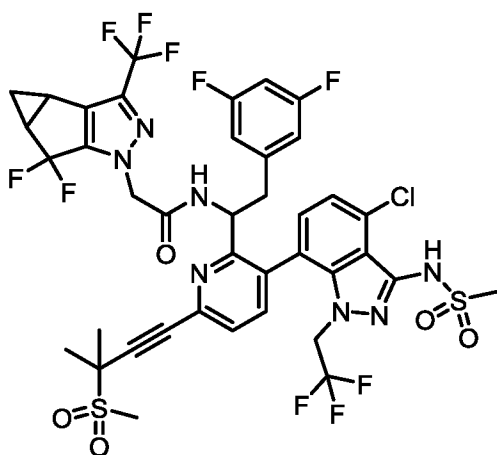
[0006] Незважаючи на описані вище дані, існує потреба у сполуках, які були б ефективними та стабільними, та демонстрували покращені профілі фармакокінетики та/або фармакодинаміки для лікування інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

[0007] Також у галузі терапевтичних засобів проти ВІЛ та лікування ВІЛ представляє інтерес розширення фармакокінетичних властивостей схем, які пропонуються пацієнтам. Хоча сучасні схеми лікування ВІЛ достатньо прогресивні для того, щоб пацієнти не приймали декілька пігулок декілька разів на день, сьогодні пацієнтам все ж доводиться приймати по пігулці кожен день впродовж всього прогнозованого терміну життя. Відповідно, було б корисно мати засоби терапії ВІЛ, які потребували б прийому ліків рідше, ніж один раз на день (наприклад, один раз кожні два дні, один раз на тиждень, один раз кожні декілька тижнів, один раз на місяць і т. д.).

[0008] Нижче представлені нові сполуки, які демонструють покращену ефективність, покращену метаболічну стабільність та покращені профілі фармакокінетики та/або фармакодинаміки.

КОРОТКИЙ ОПИС

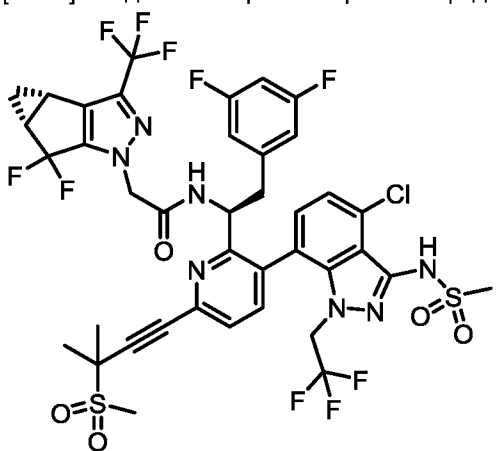
[0009] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ia):



(Ia)

або її фармацевтично прийнятної солі.

[0010] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ib):

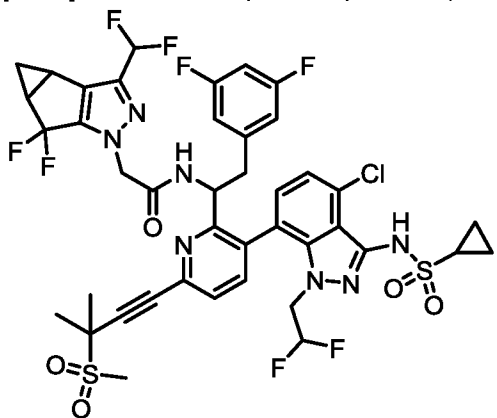


5

(Ib)

або її фармацевтично прийнятної солі.

[0011] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (IIa):

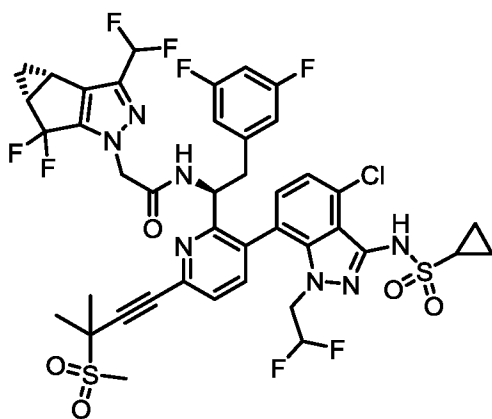


10

(IIa)

або її фармацевтично прийнятної солі.

[0012] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (IIb):



(IIb)

або її фармацевтично прийнятної солі.

[0013] У одному варіанті реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, у лікуванні захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

[0014] У одному варіанті реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у лікуванні захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

[0015] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція являє собою форму, яка підходить для ін'єкцій. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція підходить для перорального введення.

[0016] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція являє собою форму для парентерального введення (наприклад, яка підходить для ін'єкцій). У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція підходить для перорального введення.

[0017] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до виробу, який містить одноразове дозування сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0018] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до виробу, який містить одноразове дозування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0019] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу лікування або попередження ВІЛ-інфекції, у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0020] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу лікування або попередження ВІЛ-інфекції, у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі.

[0021] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має ризик інфікування ВІЛ, як у випадку суб'єкта, що має один або більше відомих факторів ризику, пов'язаних з інфікуванням вірусом ВІЛ.

[0022] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має ризик інфікування ВІЛ, як у випадку суб'єкта, що має один або більше відомих факторів ризику, пов'язаних з інфікуванням вірусом ВІЛ.

[0023] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу лікування або попередження ВІЛ-інфекції, у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше інших терапевтичних агентів.

[0024] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до способу лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення цьому суб'єкту сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі у

комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше інших терапевтичних агентів.

[0025] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у медичній терапії.

5 [0026] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у медичній терапії.

[0027] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні ВІЛ-інфекції у пацієнта.

10 [0028] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у лікуванні або попередженні ВІЛ-інфекції у пацієнта.

[0029] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта.

15 [0030] У деяких варіантах реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта.

[0031] У іншому варіанті реалізації дане розкриття відноситься до проміжних сполук, які можна застосовувати для синтезу сполуки Формули (Ia) або (Ib).

20 [0032] У іншому варіанті реалізації дане розкриття відноситься до проміжних сполук, які можна застосовувати для синтезу сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb).

[0033] У деяких варіантах реалізації фармацевтично прийнятна сіль сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) являє собою натрієву сіль.

25 [0034] Додаткові варіанти реалізації розкритого об'єкта розкриті у даному документі.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0035] На ФІГ. 1 показаний ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамідо)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду.

30 [0036] На ФІГ. 2 показаний ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетаміду.

[0037] На ФІГ. 3 показана концентрація (нМ) сполуки 38 після одноразового підшкірного (SC) введення у щурів.

40 [0038] На ФІГ. 4 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині при підшкірному введенні собакам у дозі 6 мг/кг.

[0039] На ФІГ. 5 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 100 мг/мл Формули Ib у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині при підшкірному введенні собакам у дозі 6 мг/кг.

[0040] На ФІГ. 6 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у формі натрієвої солі у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині при підшкірному введенні собакам у дозі 6 мг/кг.

45 [0041] На ФІГ. 7 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 100 мг/мл Формули Ib у формі вільної кислоти у NMP при підшкірному введенні собакам у дозі 6 мг/кг.

[0042] На ФІГ. 8 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у формі вільної кислоти у NMP при підшкірному введенні собакам у дозі 6 мг/кг.

50 [0043] На ФІГ. 9 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у формі натрієвої солі у NMP при підшкірному введенні суб'єкту у дозі 6 мг/кг.

[0044] На ФІГ. 10 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у 10 % етанолу, 12 % води та 78 % ПЕГ 200 при підшкірному введенні суб'єктам у дозі 6 мг/кг.

55 [0045] На ФІГ. 11 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у формі утвореної in situ солі у 10 % етанолу, 12 % води та 77 % ПЕГ 200 при підшкірному введенні суб'єктам у дозі 6 мг/кг.

[0046] На ФІГ. 12 показаний графік концентрації у плазмі від часу для 200 мг/мл Формули Ib у 10 % етанолу, 13 % води та 77 % глікофурулу з 1,2 моль-екв. NaOH з утворенням in situ Na солі при підшкірному введенні суб'єктам у дозі 6 мг/кг.

60 [0047] На ФІГ. 13 показаний графік концентрації у плазмі від часу для фіксованої 7,5 мг

пероральної дози Формули Ib у 10 % етанолу, 20 % вітаміну E TPGS, 70 % MIGLYOL 812 у собак.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

[0048] Нижченаведений опис написано з урахуванням того, що дане розкриття слід розглядати як приклад заявленого об'єкта, та що не передбачається обмеження супутньої формули винаходу конкретними приведеними як ілюстрації варіантами реалізації. Заголовки, які використовуються у даному описі, приведені виключно для зручності, та їх не слід розглядати як яким-небудь чином обмежуючі формулу винаходу. Варіанти реалізації, приведені після якого-небудь заголовку, можна об'єднувати з варіантами реалізації, приведеними після будь-якого іншого заголовку.

[0049] Якщо не зазначене інше, усі технічні та наукові терміни, використовувані у даному описі, мають значення, що звичайно надаються їм середнім спеціалістом у даній галузі.

[0050] При використанні у даному документі торгових назв, мається на увазі, що вони незалежно включають продукт, що має таку торгову назву, та активний фармацевтичний інгредієнт(и) продукту, що має вказану торгову назву.

[0051] У даному документі та у формулі винаходу, що додається, форми однини (відп. артиклям "a", "an" та "the" у англійській мові) включають множину того ж терміну, якщо контекст явно не потребує зворотного. Відповідно, наприклад, вказівка "сполуки" включає множину таких сполук, а вказівка "аналізу" включає вказівку одного або більше аналізів і т. д.

[0052] У даному тексті термін " $C_{\max}$ " відноситься до максимальної спостережуваної концентрації лікарського засобу у плазмі/сироватці.

[0053] "Фармацевтично прийнятний" відноситься до сполук, солей, композицій, лікарських форм та інших матеріалів, придатних для одержання фармацевтичної композиції, яка підходить для фармацевтичного застосування у ветеринарії або у людини.

[0054] "Фармацевтично прийнятну допоміжну речовину" включає, без обмеження, будь-який ад'ювант, носій, допоміжну речовину, ковзку речовину, підсолоджувач, розріджувач, консервант, пігмент/барвник, покращувач смаку, поверхнево-активну речовину, змочувальну речовину, диспергуючий агент, суспендуєчий агент, стабілізатор, ізотонічний агент, розчинник або емульгатор, які були схвалені Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими засобами як прийнятні для застосування у людини або домашніх тварин.

[0055] "Фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі сполуки, яка є фармацевтично прийнятною, та яка має (або може бути перетворена у форму, яка має) цільову фармакологічну активність вихідної сполуки. Такі солі включають солі приєднання кислот, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота та т. п., або утворені з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, камфорсульфонова кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, глюкогептонова кислота, глюконова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, п-толуолсульфонова кислота, та солі, які утворюються, коли кислотний протон, який присутній у сполуці, заміщується іоном металу, наприклад, іоном лужного металу (наприклад, натрію або калію), іоном лужного металу (наприклад, кальцію або магнію) або іоном алюмінію, або координується з органічною основою, такою як діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін і т.п. Також у це визначення включені солі амонію та заміщеного або кватернізованого амонію. Представницькі необмежуючі переліки фармацевтичних солей можна знайти у джерелах S.M. Berge із співавт., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977), та Remington: The Science and Practice of Pharmacy, під ред. R. Hendrickson, 21е видання, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на стор. 732, таблиці 38-5; обидва ці джерела включені у даний документ шляхом посилання.

[0056] "Суб'єкт" та "суб'єкти" відноситься до людей, домашніх тварин (наприклад, собак та кішок), сільськогосподарських тварин (наприклад, великої рогатої худоби, овець, кіз та свиней), лабораторних тварин (наприклад, мишей, щурів, хом'яків, морських свинок, кроликів, собак та мавп) і т. п.

[0057] У даному тексті "лікування" або "процес лікування" являє собою підхід до одержання корисних або бажаних результатів. Для цілей даного розкриття корисні або бажані результати включають перераховані, але не обмежуються ними: полегшення симптому та/або зменшення ступеню симптому та/або запобігання погіршення симптому, зв'язаного із захворюванням або станом. У одному варіанті реалізації "лікування" або "процес лікування" включає одне або більше з наступного: а) пригнічення захворювання або стану (наприклад, зменшення одного або

більше симптомів, причиною яких є захворювання або стан, та/або зниження ступеня захворювання або стану), b) уповільнення або зупинка розвитку одного або більше симптомів, пов'язаних з захворюванням або станом (наприклад, стабілізація захворювання або стану, затримка погіршення або прогресування захворювання або стану), та/або c) полегшення захворювання або стану, наприклад, забезпечення регресії клінічних симптомів, зниження виразності хворобливого стану, затримка прогресування захворювання, підвищення якості життя, та/або збільшення періоду виживання.

[0058] У даному тексті "затримка" розвитку захворювання або стану позначає відстрочити, ускладнити, сповільнити, затримати, стабілізувати та/або відкласти розвиток захворювання або стану. Ця затримка може мати різну тривалість залежно від історії захворювання та/або суб'єкта, якого лікують. Як це очевидно для спеціаліста у даній галузі, достатня або значна затримка може, на практиці, включати запобігання, та у цьому випадку у суб'єкта не розвивається захворювання або стан. Наприклад, спосіб, який "затримує" розвинення СНІДу, являє собою спосіб, який знижує ймовірність розвитку захворювання на даному відрізку часу та/або знижує ступінь захворювання на даному відрізку часу, у порівнянні зі ситуацією, у якій цей спосіб не застосовується. Такі порівняння можуть бути ґрунтовані на клінічних дослідженнях на значному числі суб'єктів. Наприклад, розвинення СНІДу можна виявити з використанням відомих методів, таких як перевірка ВІЛ+ статусу суб'єкта та оцінка числа Т-клітин у суб'єкта або інших показників розвитку СНІДу, таких як крайнє стомлення, втрата маси, постійна діарея, висока температура, набряклі лімфатичні вузли на шиї, у пахвових западинах або у паху, або присутність опортуністичного стану, про який відомо, що він пов'язаний зі СНІДом (наприклад, стан, який звичайно не спостерігається у суб'єктів з функціонуючою імунною системою, але виникає у пацієнтів зі СНІДом). Розвинення може також відноситися до прогресування захворювання, яке спочатку може бути невиявлюваним, та включає виникнення, рецидив та початок.

[0059] У даному тексті "запобігання" або "процес попередження" відноситься до схеми, яка захищає від виникнення захворювання або порушення таким чином, що клінічні симптоми захворювання не розвиваються. Відповідно, "запобігання" відноситься до застосування терапії (наприклад, введення терапевтичної речовини) у суб'єкта до виникнення виявлюваних ознак захворювання у суб'єкта (наприклад, введення терапевтичної речовини суб'єкту за відсутності виявлюваного інфекційного агента (наприклад, вірусу) у суб'єкта). Суб'єкт може являти собою індивідуума, що має ризик розвитку захворювання або розладу, як у випадку індивідуума, що має один або більше відомих факторів ризику, пов'язаних з розвиненням або виникненням захворювання або розладу. Відповідно, термін "запобігання ВІЛ-інфекції" відноситься до введення суб'єкту, у якого немає виявлюваної ВІЛ-інфекції, терапевтичної речовини проти ВІЛ. Зрозуміло, що суб'єктом для застосування превентивної терапії, спрямованої проти ВІЛ, може бути індивідуум, що має ризик інфікування вірусом ВІЛ. Далі, мається на увазі, що запобігання необов'язково приводить до повного захисту від початку захворювання або розладу. У деяких випадках запобігання включає зниження ризику розвитку захворювання або розладу. Зниження ризику може не приводити до повного виключення ризику розвитку захворювання або розладу.

[0060] У даному тексті індивідуум, що "має ризик", являє собою індивідуума, що має ризик розвитку захворювання, яке лікують. Індивідуум, що "має ризик", може мати або не мати виявлюване захворювання або стан, та виявлюване захворювання може проявлятися або не проявлятися у нього до лікування описаними у даному документі способами. "Має ризик" позначає, що у індивідуума є один або більше так званих факторів ризику, які являють собою вимірювані параметри, які корелюють із розвитком захворювання або стану та відомі у даній галузі. Індивідуум з одним або більше із цих факторів ризику має більш високу ймовірність розвинення захворювання або стану, ніж індивідуум без цього фактору ризику (або без цих факторів). Наприклад, індивідууми, що мають ризик розвитку СНІДу, являють собою індивідуумів з ВІЛом.

[0061] У даному тексті термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" відноситься до кількості, яка ефективно забезпечує бажану біологічну або медичну відповідь, включаючи кількість сполуки, яка, при введенні суб'єкту для лікування захворювання, достатня для забезпечення такого лікування захворювання, або до кількості, яка ефективна для захисту проти виникнення або початку захворювання. Ефективна кількість буде варіюватися залежно від сполуки, захворювання та його важкості, а також важкості та віку, маси і т. д. суб'єкта, якого лікують. Ефективна кількість може включати діапазон кількостей. У даній галузі розуміють, що ефективна кількість може бути у одній або більше дозах, тобто для досягнення бажаної кінцевої точки лікування може вимагатися єдина доза або деяка кількість доз. Ефективна кількість може розглядатися у контексті введення одного або більшого числа терапевтичних агентів, та може

вважатися, що окремий агент вводять у ефективній кількості, якщо у комбінації з одним або більшим числом інших агентів може бути досягнутий або досягається бажаний або корисний результат. Підходящі дози будь-яких сполук, що вводяться спільно, можуть бути (необов'язково) знижені за рахунок об'єднаної дії (наприклад, адитивних або синергетичних ефектів) сполук.

5 [0062] "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які не є дзеркальними зображеннями один іншого, які сполучаються. Суміш 1:1 пари енантіомери являє собою "рацемічну" суміш. Суміш енантіомерів у відношенні, відмінному від 1:1 являє собою "скалемічну" суміш.

10 [0063] "Діастереоізомери" являють собою стереоізомери, які містять щонайменше два асиметричні атоми, але які не є дзеркальними відображеннями один іншого.

[0064] Абсолютна стереохімія приводиться відповідно до системи R-S Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія кожного атому вуглецю може бути позначена як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені як (+) або (-) залежно від напрямку (право- або лівообертальні), у якому вони обертають площину поляризованого світла при довжині хвилі D-лінії натрію. Деякі сполуки, описані у даному документі, містять один або більше асиметричних центрів та/або характеризуються ускладненим обертанням навколо осі зв'язку та, відповідно, можуть породжувати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомеричні форми, які у термінах абсолютної стереоізомерії можуть бути позначені як (R)- або (S)-. Мається на увазі, що дане розкриття включає всі такі ізомери, включаючи рацемічні суміші, скалемічні суміші, суміші діастереоізомерів, оптично чисті форми та проміжні суміші. Оптично активні (R)- та (S)- ізомери можуть бути приготовлені із застосуванням синтонів або хіральних реагентів, або розділені із застосуванням звичайних методик.

25 [0065] Якщо прямо не визначене інше, дане розкриття включає всі таутомери сполук згідно із даним винаходом, описаних у даному документі, навіть якщо прямо зазначений тільки один таутомер (наприклад, мається на увазі, що згадування однієї таутомерної форми включає обидві таутомерні форми у тих випадках, коли може існувати пара із двох таутомерних форм). Наприклад, при вказуванні сполуки, що містить амід (наприклад, через структуру або хімічну назву), мається на увазі, що дане розкриття також включає таутомер, що являє собою імідокислоту, та описує цю сполуку у такий же спосіб, як якби амід був зазначений у явному вигляді окремо або разом з імідокислотою. У тих випадках, коли може існувати більше двох таутомерів, дане розкриття включає всі такі таутомери, навіть якщо хімічна назва та/або структура відображують тільки один таутомер.

35 [0066] У даному розкритті також запропоновані проліки сполуки Формули (Ia) або (Ib). У галузі фармацевтики "проліки" визначаються як біологічно неактивна похідна лікарського засобу, яка після введення у організм людини перетворюється у біологічно активну вихідну сполуку за яким-небудь хімічним або ферментативним механізмом.

[0067] Крім того, у деяких варіантах реалізації даного розкриття також запропоновані проліки сполук Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb).

40 [0068] Для спеціаліста у даній галузі зрозуміло, що дане розкриття включає також будь-яку сполуку, розкрити у даному тексті (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), яка може бути збагачена до стану, що перевищує природні співвідношення ізотопів, по одному або всім атомам, одним або більше ізотопами, такими як дейтерій (^2H або D), але не обмежуючись ним.

45 [0069] Також розкриті сполуки, у яких від 1 до n атомів водню, приєднаних до якого-небудь атому вуглецю, можуть бути замінені на атом дейтерію або D, де n являє собою число атомів вуглецю у молекулі. Як відомо у даній галузі, атом дейтерію являє собою нерадіоактивний ізотоп атому водню. Такі сполуки можуть підвищувати стійкість до метаболізування, та, відповідно, можуть бути корисні для підвищення терміну напівжиття сполук при введенні ссавцеві. Див., наприклад, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такі сполуки синтезують із застосуванням засобів, відомих у даній галузі, із застосуванням вихідних матеріалів, у яких один або більше атомів водню замінені дейтерієм.

50 [0070] Приклади ізотопів, які можуть бути введені у розкриті сполуки, включають також ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору та йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I , відповідно. Заміни ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , можуть бути корисні для досліджень методом позитрон-емісійної томографії (ПЕТ), спрямованих на вивчення зайнятості рецепторів субстратом. Мічені ізотопами сполуки Формули (Ia) або (Ib) звичайно можуть бути одержані із застосуванням звичайних методик, відомих спеціалістам у даній галузі, або способами, аналогічними описаним нижче у розділі Приклади, із застосуванням мічених ізотопами реагентів

замість неміченого реагенту, використовуваного раніше.

[0071] Крім того, у деяких варіантах реалізації мічені ізотопами сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) звичайно можуть бути приготовлені із застосуванням звичайних методик, відомих спеціалісту у даній галузі або із застосуванням способів, аналогічних описаним у прикладах, приведених нижче, із застосуванням підходящого міченого ізотопом реагенту замість неміченого реагенту, що застосовується у вихідному способі.

[0072] Сполуки, описані у даному документі, можуть містити хіральні центри та/або центри геометричної ізомерії (E- та Z- ізомери); також зрозуміло, що включені всі такі оптичні, енантімерні, діастереоізомерні та геометричні ізомери. У тих випадках, коли сполуки представлені у хіральній формі, мається на увазі, що такий варіант реалізації включає конкретні діастереоізомерно або енантімерно збагачені форми, але не обмежений ними. У тих випадках, коли хіральність не зазначена, але є присутньою, мається на увазі, що такий варіант реалізації відноситься до будь-якої з конкретних діастереоізомерно або енантімерно збагачених форм або до рацемічної або скалемічної суміші такої сполуки (сполук). У даному тексті "скалемічна суміш" являє собою суміш стереоізомерів у співвідношенні, відмінному від 1:1.

[0073] Також запропоновані фармацевтично прийнятні гідрати, сольвати, таутомерні форми, поліморфи та проліки сполук, описаних у даному документі.

[0074] У одному із кращих варіантів реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia) або (Ib) у лікуванні інфекції вірусом *Retroviridae*, включаючи інфекцію вірусом ВІЛ, що включає введення терапевтично ефективної кількості суб'єкту, який цього потребує.

[0075] У одному із кращих варіантів реалізації дане розкриття відноситься до застосування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) у лікуванні інфекції вірусом *Retroviridae*, включаючи інфекцію вірусом ВІЛ, що включає введення терапевтично ефективної кількості суб'єкту, який цього потребує.

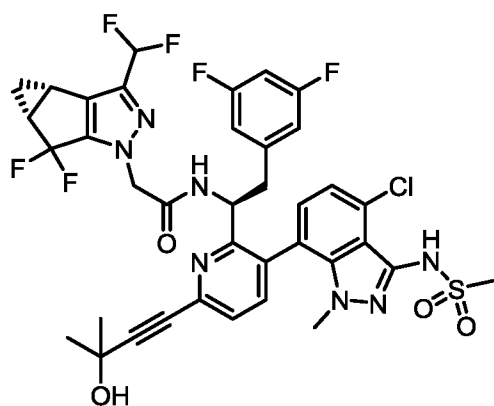
[0076] Привабливе завдання полягає у тому, щоб знайти сполуку, або її фармацевтично прийнятну сіль, що має низьке значення EC_{50} . Значення EC_{50} відноситься до концентрації сполуки у тесті, яка забезпечує 50 % максимальної ефективності. Сполука з більш низькою EC_{50} досягає близької ефективності при більш низькій концентрації сполуки у порівнянні зі сполукою з більш високою EC_{50} . Відповідно, у розробці лікарських засобів звичайно краща більш низька EC_{50} .

[0077] Привабливе завдання полягає у тому, щоб знайти сполуку, або її фармацевтично прийнятну сіль, яка має гарну фізичну та/або хімічну стабільність. Підвищення загальної стабільності сполуки може забезпечити збільшення часу циркуляції у організмі. Завдяки більш низькій деградації стабільну сполуку можна вводити у більш низьких дозах, та вона все ще буде зберігати ефективність. Більш низька деградація також знижує проблеми, пов'язані з побічними продуктами деградації сполуки.

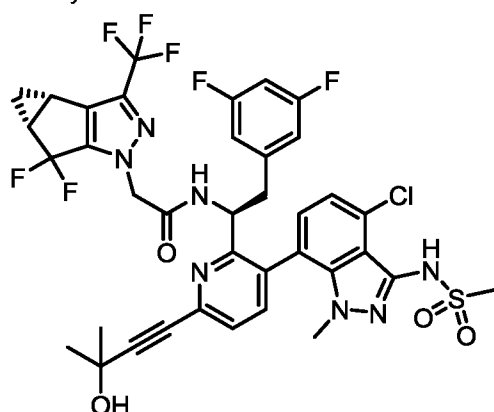
[0078] Привабливе завдання полягає у тому, щоб знайти сполуку, або її фармацевтично прийнятну сіль, яка має поліпшений фармакокінетичний та/або фармакодинамічний профіль та тривалий час напівжиття. Бажано, щоб ліки характеризувалися помірним або низьким кліренсом та тривалим часом напівжиття, оскільки це може дати гарну біодоступність та високу експозицію при системній експозиції. Зниження кліренсу та збільшення часу напівжиття може забезпечити зниження щоденної дози, необхідної для ефективності, та відповідно, забезпечити покращений профіль безпеки. Таким чином, покращений фармакокінетичний та/або фармакодинамічний профіль та тривалий час напівжиття можуть забезпечити поліпшену комплаєнтність пацієнтів.

[0079] Привабливе завдання полягає у тому, щоб знайти сполуку, або її фармацевтично прийнятну сіль, яка має гарний фармакокінетичний профіль у ін'єктованому складі з уповільненим вивільненням. Переважно, щоб ліки мали низьке значення EC_{50} та фармакокінетичні параметри тривалої дії, оскільки це може забезпечити низьку частоту введення. Зниження частоти введення може забезпечити поліпшену комплаєнтність пацієнтів. Зниження частоти введення може бути бажаним для пацієнтів з ускладненим або обмеженим доступом до медичної допомоги.

[0080] У кращому варіанті виявлена сполука Формули (Ia) та (Ib) відповідно до даного документу, яка забезпечує переваги відносно структурно близьких сполук (позначених у даному документі як сполуки А та В), розкритих у патентних публікаціях США № 2014/0296266A1 та 2014/0303164A1:

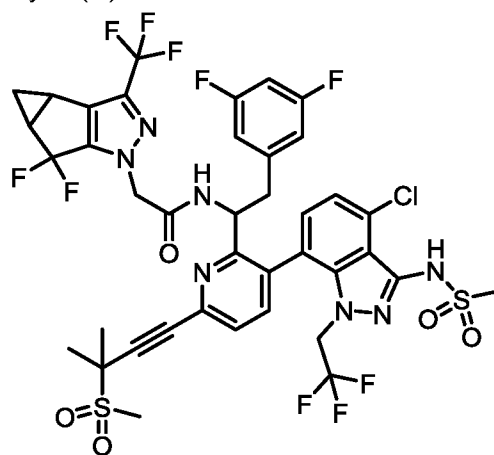


Сполука А



Сполука В

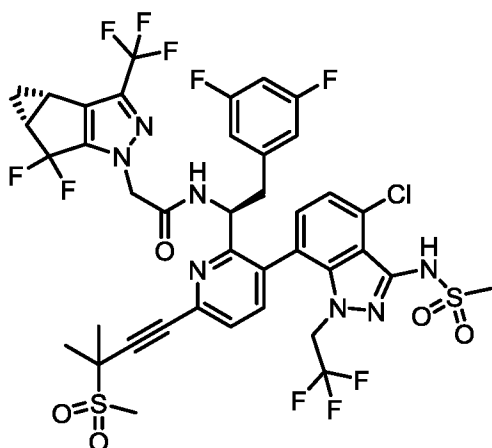
- 5 [0081] Відповідно, даний опис включає, без обмеження зазначеним, забезпечення сполуки Формули (Ia)



(Ia)

- 10 або її фармацевтично прийнятну сіль та способи застосування сполуки Формули (Ia) для лікування інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

[0082] Відповідно, даний опис включає, без обмеження зазначеним, забезпечення сполуки Формули (Ib)



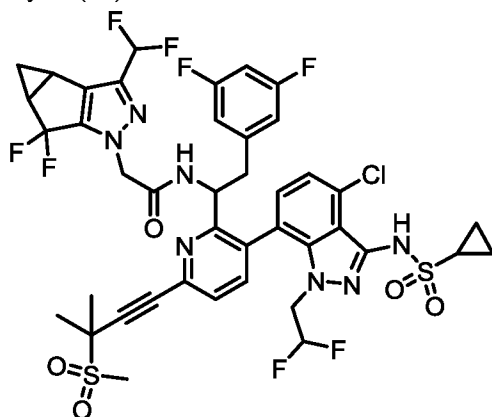
(Ib)

або її фармацевтично прийнятну сіль та способи застосування сполуки Формули (Ib) для лікування інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

5

[0083] Також у даному документі розкрита сполука Формул (IIa) та (IIb), яка забезпечує переваги у порівнянні зі Сполуками А та В (показаними вище).

[0084] Відповідно, даний опис включає, без обмеження зазначеним, забезпечення сполуки Формули (IIa)



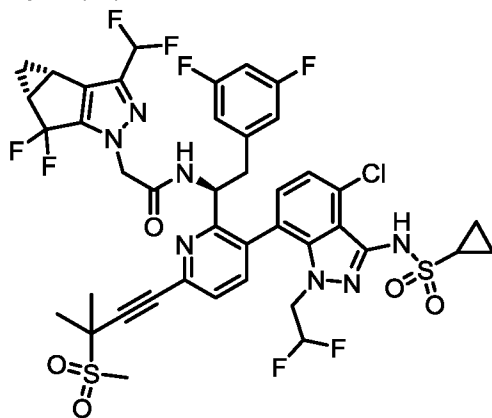
10

(IIa)

або її фармацевтично прийнятну сіль та способи застосування сполуки Формули (IIa) для лікування інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

15

[0085] Відповідно, даний опис включає, без обмеження зазначеним, забезпечення сполуки Формули (IIb)



(IIb)

або її фармацевтично прийнятну сіль та способи застосування сполуки Формули (IIb) для лікування інфекцій, які викликаються вірусами Retroviridae, включаючи інфекції, які викликаються вірусом ВІЛ.

20

[0086] У деяких варіантах реалізації Сполуки, розкриті у даному документі, (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або їх фармацевтично прийнятні солі) застосовують для попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта. У деяких варіантах реалізації сполуки, розкриті у даному документі, застосовують для попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, що має ризик інфекції. У деяких варіантах реалізації сполуки, розкриті у даному документі, застосовують для передекспозиційної (доконтактної) профілактики (PrEP) з метою зниження ризику зараження вірусом ВІЛ-1 статевим шляхом.

[0087] Вважається, що сполуки, розкриті у даному документі, (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль) мають активність у відношенні більшості мутантів ВІЛ-1, утворених у результаті відбору застосовуваними у клініці інгібіторами протеази (PI, IP), нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (NRTI), нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (NNRTI) та інгібіторами інтегрази (INSTI).

Комбінована терапія

[0088] У деяких варіантах реалізації спосіб лікування або попередження запропонований спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини з цією інфекцією або ризиком інфекції, що включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів. У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини з цією інфекцією або ризиком інфекції, що включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів.

[0089] У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини з цією інфекцією або ризиком інфекції, що включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів. У одному варіанті реалізації запропонований спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини з цією інфекцією або ризиком інфекції, що включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів.

[0090] У одному варіанті реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма, або одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами, та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[0091] У деяких варіантах реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма, або одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами, та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[0092] У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше інших терапевтичних агентів, які підходять для лікування ВІЛ-інфекції.

[0093] У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або

більше інших терапевтичних агентів, які підходять для лікування ВІЛ-інфекції.

[0094] У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі.

[0095] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним додатковим терапевтичним агентом. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з двома терапевтичними агентами. У інших варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з трьома додатковими терапевтичними агентами. У подальших варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з чотирма додатковими терапевтичними агентами. Зазначені один, два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть являти собою різні терапевтичні агенти, вибрані з одного класу терапевтичних агентів, та/або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів.

[0096] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним додатковим терапевтичним агентом. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з двома терапевтичними агентами. У інших варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з трьома додатковими терапевтичними агентами. У подальших варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з чотирма додатковими терапевтичними агентами. Зазначені один, два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть являти собою різні терапевтичні агенти, вибрані з одного класу терапевтичних агентів, та/або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів.

Застосування комбінованої терапії ВІЛ

[0097] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять з одним або більше інших терапевтичних агентів. Спільне введення сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, з одним або більше інших терапевтичних агентів звичайно відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), та одного або більше інших терапевтичних агентів, при якому терапевтично ефективні кількості сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, та зазначеного одного або більше інших терапевтичних агентів одночасно присутні у організмі пацієнта. У випадку послідовного введення комбінацію можна вводити за два або більше введень.

[0098] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять з одним або більше інших терапевтичних агентів. Спільне введення сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, з одним або більше інших терапевтичних агентів у цілому відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)) та одного або більше інших терапевтичних агентів, при якому терапевтично ефективні кількості сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі та зазначеного одного або більше інших терапевтичних агентів одночасно присутні у організмі суб'єкта. У випадку послідовного введення комбінацію можна вводити за два або більше введень.

[0099] Спільне введення включає введення разових доз сполук, розкритих у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)) або їх фармацевтично прийнятних солей

до або після введення разових доз одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Наприклад, введення сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, можна здійснювати у межах секунд, хвилин або годин від введення одного або більше інших терапевтичних агентів. У деяких варіантах реалізації разову дозу сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятної солі, вводять першою, після чого, впродовж секунд або хвилин, вводять разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів. Альтернативно разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів вводять спочатку, після чого у межах секунд або хвилин слідує введення разової дози сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)). У інших варіантах реалізації разову дозу сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib)) вводять першою, а потім, після інтервалу тривалістю у декілька годин (наприклад, 1-12 год.), вводять разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів. У інших варіантах реалізації разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів вводять першою, а потім, після інтервалу тривалістю у декілька годин (наприклад, 1-12 год.), вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)).

[00100] У деяких варіантах реалізації спільне введення включає введення разових доз сполук, розкритих у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або їх фармацевтично прийнятних солей, перед або після введення одиничних дозувань одного або більше інших терапевтичних агентів. Наприклад, сполуку, розкриту у даному тексті (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, можна вводити у межах секунд, хвилин або годин від введення одного або більше інших терапевтичних агентів. У деяких варіантах реалізації разову дозу сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, вводять першою, після чого у межах секунд або хвилин вводять разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів. У альтернативному варіанті разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів вводять першою, після чого вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному документі (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)) у межах секунд або хвилин. У інших варіантах реалізації разову дозу сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)) вводять першою, а потім, після інтервалу тривалістю у декілька годин (наприклад, 1-12 год.), вводять разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів. У інших варіантах реалізації разову дозу одного або більше інших терапевтичних агентів вводять першою, а потім, після інтервалу тривалістю у декілька годин (наприклад, 1-12 год.), вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)).

[00101] Для уникнення сумнівів, спільне введення сполуки, розкритої у даному тексті (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятної солі, з одним або більше інших терапевтичних агентів, може відноситися до спільного введення з одним або більше терапевтичних агентів, описаних у даному тексті, наприклад, агентів, перерахованих у абзацах [00111] - [00162].

[00102] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним або більше інших терапевтичних агентів у одиничній лікарській формі для одночасного введення суб'єкту. У деяких варіантах реалізації таку єдину лікарську форму можна вводити будь-яким шляхом, підходящим для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) і т. п. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації єдину лікарську форму можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації єдина лікарська форма біодоступна при пероральному введенні та її можна вводити перорально. У деяких варіантах реалізації єдина лікарська форма може являти собою тверду лікарську форму для перорального введення.

[00103] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним або більше інших терапевтичних агентів у єдиній лікарській формі для одночасного введення суб'єкту. У деяких варіантах реалізації таку єдину лікарську форму можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий,

внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інtrateкальний та епідуральний) і т.п. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації єдину лікарську форму можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації єдина лікарська форма біодоступна при пероральному введенні та її можна вводити перорально. У деяких варіантах реалізації єдина лікарська форма може являти собою тверду лікарську форму для перорального введення.

[00104] Сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль), у комбінації з одним або більше інших терапевтичних агентів можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інtrateкальний та епідуральний) і т.п. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки біодоступні при пероральному введенні та їх можна вводити перорально.

[00105] Сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль), у комбінації з одним або більше інших терапевтичних агентів можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інtrateкальний та епідуральний) і т.п. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки біодоступні при пероральному введенні та їх можна вводити перорально.

[00106] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль виконана у формі таблетки, яка може необов'язково містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ. У деяких варіантах реалізації таблетка може містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ, таких як інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричні), речовини, які покращують фармакокінетику, та їх комбінації.

[00107] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, виконана у формі таблетки, яка може необов'язково містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ. У деяких варіантах реалізації таблетка може містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ, таких як інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних), речовини, які покращують фармакокінетику, та їх комбінації.

[00108] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, виконана у формі розчину, який може необов'язково містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ. У деяких варіантах реалізації таблетка може містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ, таких як інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних), речовини, які покращують фармакокінетику та їх комбінації.

[00109] У деяких варіантах реалізації сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль виконана у формі суспензії, яка може необов'язково містити одну або більше сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ. У деяких варіантах реалізації таблетка може містити одну або більше інших сполук, які можна застосовувати для лікування ВІЛ, таких як інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричні), речовини, які покращують фармакокінетику та їх комбінації.

[00110] У деяких варіантах реалізації такі таблетки підходять для прийому один раз на день.

Комбінована терапія ВІЛ

[00111] У описаних вище варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент може являти собою анти-ВІЛ агент, вибраний з групи, що складається з комбінованих лікарських засобів для лікування ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, ненуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібітори дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидил-І-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білку ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис/транс-ізомерази А, інгібіторів протеїн-дисульфідізомерази, антагоністів рецептору комплементу C5a, інгібітору ДНК-метилтрансферази, модуляторів гену ВІЛ vif, антагоністів димеризації Vif, інгібіторів фактору інфекційності вірусу ВІЛ-1, інгібіторів білку TAT, модуляторів Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білку Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротеїну, модуляторів фактору сплайсингу, модуляторів домен COMM - вмісного білку 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білку GAG ВІЛ, інгібіторів білку POL ВІЛ, модуляторів фактору комплементу H, інгібіторів убіквітинліази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів циклін-залежної кінази, стимуляторів пропротеїнової конвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-геліази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів НАДН оксидази та G6PD, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ, вакцин проти ВІЛ та їх комбінацій.

[00112] У деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для лікування ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ, інгібітори дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, інгібіторів капсиду, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів PI3K, антитіл до ВІЛ та біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків та їх комбінацій.

Комбіновані засоби для лікування ВІЛ

[00113] Приклади комбінованих лікарських засобів включають ATRIPLA® (ефавіренз, тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірин, тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін); TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовіру алафенамід та емтрицитабін); ODEFSEY® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін та рилпівірин); GENVOYA® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат та елвітегравір); дуранавір, тенофовіру алафенамід, геміфумарат, емтрицитабін та кобіцистат; ефавіренз, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат; ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат; тенофовір та ламівудин; тенофовіру алафенамід та емтрицитабін; тенофовіру алафенамід, геміфумарат та емтрицитабін; тенофовіру алафенамід, геміфумарат, емтрицитабін та рилпівірин; тенофовіру алафенамід, геміфумарат, емтрицитабін, кобіцистат та елвітегравір; COMBIVIR® (зидовудин та ламівудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфат та ламівудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопінавір та ритонавір); TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір та ламівудин); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин та ламівудин; ABC+AZT+3TC); атазанавір та кобіцистат; атазанавіру сульфат та кобіцистат; атазанавіру сульфат та ритонавір; дуранавір та кобіцистат; долутегравір та рилпівірин; долутегравір та рилпівірин гідрохлорид; каботергравір та рилпівірин; каботергравір та рилпівірин гідрохлорид; долутегравір, абакавіру сульфат та ламівудин; ламівудин, невірапін та зидовудин; ралтегравір та ламівудин; доравірин, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат; доравірин, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат; долутегравір + ламівудин; ламівудин + абакавір + зидовудин; ламівудин + абакавір; ламівудин + тенофовіру дизопроксилу фумарат; ламівудин + зидовудин + невірапін; лопінавір + ритонавір; лопінавір + ритонавір + абакавір + ламівудин; лопінавір + ритонавір + зидовудин + ламівудин; тенофовір + ламівудин; та тенофовіру дизопроксилу фумарат + емтрицитабін + рилпівірин гідрохлорид; лопінавір, ритонавір, зидовудин та ламівудин; Vacc-4x та ромідепсин; та APH-0812.

Інші лікарські засоби проти ВІЛ

[00114] Приклади інших лікарських засобів для лікування ВІЛ включають ацеманнан,

аліспоровир, "Банлек", деферипрон, Гамімун, метенкефалін, налтрексон, Проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 вірал, SB-728-T, 1,5-дикафеллоїлхінова кислота, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, геннотерапевтичний засіб AAV-eCD4-Ig, геннотерапевтичний засіб MazF, BlockAide (Блокейд), ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo (Імугло) та VIR-576.

Інгібітори протеази ВІЛ

[00115] Приклади інгібіторів протеази ВІЛ включають ампренавір, атазанавір, брекканавір, дуранавір, фосампренавір, фосампренавір кальцій, індинавір, індинавір сульфат, лопінавір, нелфінавір, нелфінавір мезилат, ритонавір, саквінавір, саквінавір мезилат, типранавір, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 та TMC-310911.

Інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ

[00116] Приклади нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ включають дапівірин, делавердин, делавердин мезилат, доравірин, ефавіренз, етравірин, лентинан, невірапін, рилпівірин, AIC-292, KM-023 та VM-1500. Інші інгібітори нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази розкриті у публікації патенту США № US2016/0250215.

[00117] Приклади нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ включають адефовір, адефовіру дипівоксил, азувидин, емтрицитабін, тенофовір, тенофовіру алафенамід, тенофовіру алафенаміду фумарат, тенофовіру алафенаміду геміфумарат, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру дизопроксилу геміфумарат, VIDEX® та VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавір, абакавіру сульфат, аловудин, априцитабін, ценсавудин (censavudine), диданозин, елвудитабін, фестинавір, фосалвудину тидоксил, CMX-157, дапівірин, доравірин, етравірин, OCR-5753, тенофовіру дизопроксилу оротат, фозивудину тидоксил, ламівудин, фосфазид, ставудин, зальцитабін, зидовудин, GS-9131, GS-9148 та KP-1461.

[00118] У деяких варіантах реалізації приклади нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ включають адефовір, адефовіру дипівоксил, азувидин, емтрицитабін, тенофовір, тенофовіру алафенамід, тенофовіру алафенаміду фумарат, тенофовіру алафенаміду геміфумарат, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру дизопроксилу геміфумарат, VIDEX® та VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавір, абакавіру сульфат, аловудин, априцитабін, ценсавудин (censavudine), диданозин, елвудитабін, фестинавір, фосалвудину тидоксил, CMX-157, дапівірин, доравірин, етравірин, OCR-5753, тенофовіру дизопроксил оротат, фозивудину тидоксил, ламівудин, фосфазид, ставудин, зальцитабін, зидовудин, GS-9131, GS-9148, KP-1461 та 4'-етиніл-2'-фтор-2'-дезоксиданозин (EFdA).

Інгібітори інтегрази ВІЛ

[00119] Приклади інгібіторів інтегрази ВІЛ включають елвітегравір, куркумін, похідні куркумину, цикорієву кислоти, похідні цикорієвої кислоти, 3,5-дикафеллоїлхінову кислоту, похідні 3,5-дикафеллоїлхінової кислоти, аурикарбонову кислоту, похідні аурикарбонової кислоти, кофейну кислоту фенетиловий ефір кофейної кислоти, похідні фенетилового ефіру кофейної кислоти, тирфостин, похідні тирфостину, кверцетин, похідні кверцетину, ралтегравір, долутегравір, JTK-351, біктегравір, AVX-15567, похідні дикетохіноліну-4-1, інгібітор інтегрази LEDGF, ледгіні, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стилбенедисульфову кислоту, T-169 та каботегравір.

[00120] Приклади зв'язуваних не у каталітичному сайті або алостеричних інгібіторів інтегрази ВІЛ (NCINI) включають CX-05045, CX-05168 та CX-14442.

Інгібітори проникнення ВІЛ у клітину

[00121] Приклади інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину (злиття) включають сенікривірок, інгібітори CCR5, інгібітори gp41, інгібітори зв'язування з CD4, інгібітори gp120 та інгібітори CXCR4.

[00122] Приклади інгібіторів CCR5 включають аплавірок, вікривірок, аравірок, сенікривірок, PRO-140, адаптавір (RAP-101), ніфевірок (TD-0232), анти-GP120/CD4 або CCR5 біспецифічні антитіла, B-07, MB-66, поліпептид C25P, TD-0680 та vMIP (Haimiru).

[00123] Приклади інгібіторів gp41 включають альбувіртид, енфувіртид, BMS-986197, біопокращений енфувіртид, біоаналог енфувірту, HIV-1 інгібітори злиття (P26-Варс), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 та сифувіртид.

[00124] Приклади інгібіторів зв'язування з CD4 включають ібалізумаб та аналоги CADA.

[00125] Приклади інгібітори gp120 включають Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, BanLec,

нанопрепарат на основі бентоніту, фостемсавір трометамін, IQP-0831 та BMS-663068.

[00126] Приклади інгібіторів CXCR4 включають плериксафор, ALT-1188, пептид N15 та vMIP (Haimiru).

Інгібітори дозрівання ВІЛ

5 [00127] Приклади інгібіторів дозрівання ВІЛ включають BMS-955176 та GSK-2838232.

Агенти, які обертають латентний стан

[00128] Приклади агентів, які обертають латентний стан включають інгібітори гістондеацетилази (HDAC), інгібітори протеасом, такі як велкаде, інгібітори протеїнкінази С (PKC), інгібітори ВЕТ-бромодому 4 (BRD4), іономіцин, PMA, SAHA (суберанілогідроксамова

10 кислота або субероїл, анілід та гідроксамова кислота), IL-15, JQ1, дисульфам, амфотерицин В та інгібітори убіквітину, такі як аналоги ларгазолу та GSK-343.

[00129] Приклади інгібіторів HDAC включають ромідепсин, вориностат та панобіностат.

[00130] Приклади активаторів PKC включають індолактам, простратин, інгенол В та DAG-лактони.

15 Інгібітори капсиду

[00131] Приклади інгібіторів капсиду включають інгібітори полімеризації капсиду або сполуки, які руйнують капсид, інгібітори білку р7 нуклеокапсиду ВІЛ (NCp7), такі як азидокарбонамід, та інгібітори білку капсиду ВІЛ р24, серій AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 та AVI-CAN1-15;

20 Імунотерапевтичні засоби

[00132] Приклади імунотерапевтичних засобів включають toll-подібні рецептори, такі як tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 та tlr13, модулятори білку 1 програмованої загибелі клітин (Pd-1), модулятори ліганду 1 програмованої загибелі клітин (Pd-L1), агоністи IL-15, DeltaVir, інтерлейкін-7, плаквеніл (гідроксихлорохін), пролейкін (альдеслейкін, ІЛ-2), інтерферон альфа, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-п3, пегільований інтерферон альфа, інтерферон гамма, гідроксисечовину, мікофенолат мофетил (MPA) та його складноефірна похідна мікофенолат мофетил (MMF), рибавірин, полімер поліетиленімін (PEI), гепон, ринтатолімод, ІЛ-12, WF-10, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, CYT-107, гібридний білок інтерлейкін-15/Fc, нормферон (1 Normferon™), пегінтерферон альфа-2a, пегінтерферон альфа-2b, рекомбінантний інтерлейкін-15, RPI-MN, GS-9620 та IR-103.

30 Інгібітори фосфатидилінозитолкінази (PI3K)

[00133] Приклади інгібіторів PI3K включають іделалісіб, алпелісіб, бупарлісіб, карбоксиамідотриазол оротат, копанлісіб, дувелісіб, гедатолісіб, нератиніб, панулісіб, перифозин, піктілісіб, піларалісіб (pilaralisib), піквітиніб (puquitinib) мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрій, сонолісіб, таселісіб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 та ZSTK-474.

Антитіла до ВІЛ, біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки

40 [00134] Приклади антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків включають DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, похідні Fab, bnABs (антитіла до ВІЛ-1 широкого спектру), BMS-936559, TMB-360 та агенти, націлені на gp120 або gp41 ВІЛ, рекрутуючі антитіла молекули, мішенню яких є ВІЛ, моноклональні антитіла до CD63, антитіла до вірусу GB типу С, анти-GP120/CD4, CCR5 біспецифічні антитіла, анти-nef одностомовні антитіла, анти-Rev антитіла, анти-CD18 антитіла з верблужих, анти-ICAM-1 антитіла з верблужих, DCVax-001, антитіла, націлені на gp140, терапевтичні антитіла проти ВІЛ на основі gp41, рекомбінантні людські MAT (PGT-121), ібалізумаб, Immuglo (іммугло), MB-66.

45 [00135] Приклади агентів, націлених подібним чином на ВІЛ, включають бавітуксимаб, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (іпіліумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 та VRC07.

50 Речовини, які покращують фармакокінетику

[00136] Приклади речовини, які покращують фармакокінетику, включають кобіцистат та ритонавір.

Додаткові терапевтичні агенти

55 [00137] Приклади додаткових терапевтичних агентів включають сполуки, розкриті у документах WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Університет Пенсильванії), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan

Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) та WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцини проти ВІЛ

5 [00138] Приклади вакцини проти ВІЛ включають пептидні вакцини, рекомбінантні білкові субодиночні вакцини, живі векторні вакцини, ДНК-вакцини, пептидні вакцини на основі CD4, комбінації вакцин, gpr120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основі мономерного gp120 ВІЛ-1 підтипу С, Remune (Рем'юн), ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбінантну вакцину на основі

10 аденовірусу-5 з ДНК з різних таксонів (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, мПНК-вакцину HIV-TriMix, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцини з полі-ICLC як ад'ювантом, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140δV2.TV1+MF-59, вакцину rVSVIN HIV-1 gag, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade

15 C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 та вакцини на основі вірусоподібних частинок, такі як псевдовіріонна вакцина, CombiVICHvac, гібридну вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на

20 основі GTU, ДНК-вакцину на основі gag/pol/nef/env ВІЛ, вакцину проти TAT ВІЛ, вакцини на основі кон'югованих поліпептидів, вакцини на основі дендритних клітин, ДНК-вакцини на основі gag, GI-2010, вакцина, що містить gp41 вірусу ВІЛ-1, вакцина проти ВІЛ (з ад'ювантом PIKA), гібридні пептидні вакцини, що містять I i-key/епітоп ГКГС II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцини на основі Env різних підтипів (мультикладні), вакцина вірусу "Анкара" MVA, Pennvax-GP,

25 вакцину, що містить pp71-дефіцитний HCMV, що несе gag ВІЛ, рекомбінантну пептидну вакцину (ВІЛ-інфекція), NCI, вакцину, що містить gpr160 ВІЛ, вакцину проти ВІЛ RNaActive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтичну вакцину ВІЛ, вакцину UBI, що містить gp120 ВІЛ, Vacc-4x + ромідепсин, поліпептидну вакцину, що містить варіант gp120, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C.

Комбінована терапія ВІЛ

[00139] У конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)) або її фармацевтично прийнятну сіль, об'єднують з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами, вибраними з ATRIPLA® (ефавіренз, тенофовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірин, тенофовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін); TRUVADA® (теніфовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін; TDF+FTC); DESCOVY® (теніфовіру алафенамід та емтрицитабін); ODEFSEY® (теніфовіру алафенамід, емтрицитабін та рилпівірин); GENVOYA® (теніфовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат та елвітегравір); адефовір; адефовіру дипівоксил; кобіцистат; емтрицитабін; тенофовір; тенофовіру дизопроксили; тенофовіру дизопроксили фумарат; тенофовіру алафенамід; тенофовіру алафенаміду геміфумарат; TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір та ламівудин); долутегравір, абакавіру сульфат та ламівудин; ралтегравір; ралтегравір та ламівудин; аравірок; енфувіртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопінавір та ритонавір); COMBIVIR® (зидовудин та ламівудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфат та ламівудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин та ламівудин; ABC+AZT+3TC); рилпівірин; рилпівірин гідрохлорид; атазанавіру сульфат та кобіцистат; атазанавір та кобіцистат; дуранавір та кобіцистат; атазанавір; атазанавіру сульфат; долутегравір; елвітегравір; ритонавір; атазанавіру сульфат та ритонавір; дуранавір; ламівудин; проластин; фосампренавір; фосампренавір кальцій ефавіренз; етравірин; нелфінавір; нелфінавір мезилат; інтерферон; диданозин; ставудин; індинавір; індинавір сульфат; тенофовір та ламівудин; зидовудин; невірапін; саквінавір; саквінавір мезилат; альдеслейкін; зальцитабін; типранавір; ампренавір; делавердин; делавердин мезилат; Radha-108 (рецептол); ламівудин та тенофовіру дизопроксили фумарат; ефавіренз, ламівудин та тенофовіру дизопроксили фумарат; фосфазид; ламівудин, невірапін та зидовудин; абакавір та абакавіру сульфат.

[00140] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, об'єднують з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами, вибраними з ATRIPLA® (ефавіренз, тенофовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірин, тенофовіру дизопроксили фумарат та емтрицитабін); STRIBILD®

(елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін); TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовіру алафенамід та емтрицитабін); ODEFSEY® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін та рилпівірін); GENVOYA® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат та елвітегравір); адефовіру; адефовіру дипівоксилу; кобіцистату; емтрицитабіну; тенофовіру; тенофовіру дизопроксилу; тенофовіру дизопроксилу фумарату; тенофовіру алафенаміду; тенофовіру алафенаміду геміфумарату; TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір та ламівудин); долутегравіру, абакавіру сульфату та ламівудину; ралтегравіру; ралтегравіру та ламівудину; аравіроку; енфувіртиду; ALUVIA® (KALETRA®; лопінавір та ритонавір); COMBIVIR® (зидовудин та ламівудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфату та ламівудину; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин та ламівудин; ABC+AZT+3TC); рилпівіріну; рилпівіріну гідрохлориду; атазанавіру сульфату та кобіцистат; атазанавіру та кобіцистату; дуранавіру та кобіцистату; атазанавіру; атазанавіру сульфату; долутегравіру; елвітегравіру; ритонавіру; атазанавіру сульфату та ритонавіру; дуранавіру; ламівудину; проластину; фосампренавіру; фосампренавіру кальція ефавірензу; етравіріну; нелфінавіру; нелфінавіру мезилату; інтерферону; диданозину; ставудину; індинавіру; індинавіру сульфату; тенофовіру та ламівудину; зидовудину; невірапіну; саквінавіру; саквінавіру мезилату; альдеслейкіну; зальцитабіну; типранавіру; ампренавіру; делавердину; делавердину мезилату; Radha-108 (рецептолу); ламівудину та тенофовіру дизопроксилу фумарату; ефавірензу, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу фумарату; фосфазиду; ламівудину, невірапіну та зидовудину; абакавіру; абакавіру сульфату; 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксиаденозину (EFdA) та біктегравіру або їх фармацевтично прийнятною сіллю.

[00141] Для спеціаліста у даній галузі зрозуміло, що додаткові терапевтичні агенти, перераховані вище, можуть належати більше ніж до одного з перерахованих вище класів. Не передбачається, що конкретні класи не обмежують функціональність сполук, приведених у межах цих класів.

[00142] У одному з конкретних варіантів реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль об'єднують з одним або двома нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ. У одному з конкретних варіантів реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ. У іншому конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, та сполукою, що інгібує зворотну транскриптазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та речовиною, що покращує фармакокінетику. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з щонайменше одним нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітором інтегрази та речовиною, що покращує фармакокінетику. У іншому варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з двома нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ.

[00143] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним або двома нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ. У одному з конкретних варіантів реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ. У іншому конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)) або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, та сполукою, яка інгібує зворотну транскриптазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, та речовиною, що покращує фармакокінетику. У деяких

варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з щонайменше одним нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітором інтегрази, та речовиною, що покращує фармакокінетику. У іншому варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі

5 (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з двома нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ.

[00144] У конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)) або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з абакавіру сульфатом, тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру дизопроксилу геміфумаратом, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумаратом або тенофовіру алафенамідом геміфумаратом.

[00145] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з абакавіру сульфатом, тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру дизопроксилу геміфумаратом, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумаратом, тенофовіру алафенамідом геміфумаратом, біктегравіром (або його фармацевтично прийнятною сіллю) або 4'-етиніл-2'-фтор-2'-дезоксиденозином (EFdA).

[00146] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з інгібітором інтегрази ВІЛ.

[00147] У конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумаратом або тенофовіру алафенамідом геміфумаратом.

[00148] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумаратом, тенофовіру алафенамідом геміфумаратом, біктегравіром (або його фармацевтично прийнятною сіллю) або 4'-етиніл-2'-фтор-2'-дезоксиденозином (EFdA).

[00149] У конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумарату та тенофовіру алафенамідом геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з емтрицитабіну та ламівудину.

[00150] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенамідом фумарату та тенофовіру алафенамідом геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з емтрицитабіну та ламівудину.

[00151] У конкретному варіанті реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенамідом та тенофовіру алафенамідом геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін. У конкретному варіанті реалізації сполуку Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру алафенамідом фумарату, тенофовіру алафенамідом та тенофовіру алафенамідом геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін. У конкретному варіанті реалізації сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий

додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та другий додаткові терапевтичні агенти, які розкриті вище, вводять одночасно. Необов'язково, сполуку Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та

5 другий додаткові терапевтичні агенти, які розкриті вище, комбінують у єдиній лікарській формі для одночасного введення суб'єкту. У інших варіантах реалізації сполуку Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та другий додаткові терапевтичні агенти, які розкриті вище, вводять послідовно.

10 [00152] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою

15 емтрицитабін. У конкретному варіанті реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду, та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою

20 емтрицитабін. У конкретному варіанті реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, тенофовіру дизопроксилу, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний

25 агент являє собою емтрицитабін. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та другий додаткові терапевтичні агенти, які розкриті вище, вводять одночасно. Необов'язково, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та другий додаткові

30 додаткові терапевтичні агенти, які розкриті вище, комбінують у єдиній лікарській формі для одночасного введення суб'єкту. У інших варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль, та зазначені перший та другий додаткові

терапевтичні агенти, які розкриті вище, вводять послідовно.

[00153] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з біктегравіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

[00154] Сполука, розкрита у даному документі (наприклад, будь-яка сполука Формули (Ia) або (Ib)), може бути скомбінована з одним або більше інших терапевтичних агентів при будь-якому значенні дозування сполуки Формули (Ia) або (Ib) (наприклад, від 1 мг до 1000 мг сполуки).

40 [00155] У деяких варіантах реалізації сполука, розкрита у даному документі (наприклад, будь-яка сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль), може бути скомбінована з одним або більше інших терапевтичних агентів при будь-якому значенні дозування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) (наприклад, від 1 мг до 1000 мг сполуки).

45 [00156] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з 5-30 мг тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату або тенофовіру алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 або 10-30 мг тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату або тенофовіру алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з 10 мг тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату або тенофовіру алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з 25 мг тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату або тенофовіру алафенаміду та 200 мг емтрицитабіну. Сполука, розкрита у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia) або (Ib)), може бути скомбінована із запропонованими у даному документі агентами при будь-якому

60 рівні дозування сполуки (наприклад, від 1 мг до 1000 мг сполуки) таким же чином, як яби кожна

[00162] У деяких варіантах реалізації запропоновані набори, які містять сполуку, розкрити у даному документі (наприклад, сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, одним або двома або від одного до трьох) додаткових терапевтичних агентів.

5 Фармацевтичні композиції

[00163] Фармацевтичні композиції, розкриті у даному документі, містять сполуку, розкрити у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з однією або більше фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та необов'язково один або більше інших терапевтичних агентів. Фармацевтичні композиції, які

10 містять активний інгредієнт, можуть бути представлені у будь-якій формі, яка підходить для передбачуваного способу введення.

[00164] У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, розкриті у даному документі, містять сполуку, розкрити у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з однією або більше

15 фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та необов'язково один або більше інших терапевтичних агентів. Фармацевтичні композиції, які містять активний інгредієнт, можуть бути представлені у будь-якій формі, яка підходить для передбачуваного способу введення.

[00165] Фармацевтичні композиції, які містять сполуку, розкрити у даному тексті (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть бути виготовлені з використанням звичайних носіїв (наприклад, неактивного інгредієнта або допоміжного матеріалу), які можуть бути вибрані у відповідності з звичайною практикою. Таблетки можуть містити допоміжні речовини, включаючи ковзкі речовини, наповнювачі, зв'язуючі і т.п. Водні композиції можуть бути виготовлені у стерильній формі, та у випадку, коли вони призначені для доставки, шляхом, відмінним від перорального, звичайно можуть бути ізотонічними. Усі

20 композиції можуть додатково містити допоміжні речовини, такі як описані у Rowe із співавт., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^е видання, American Pharmacists Association, 1986. Допоміжні речовини можуть містити аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводні, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота і т.п.

[00166] У деяких варіантах реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, які містять сполуку, розкрити у даному тексті (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть бути виготовлені з використанням звичайних носіїв (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжного матеріалу), які можуть бути вибрані у відповідності із звичайною практикою. Таблетки можуть містити допоміжні речовини, включаючи

35 ковзкі речовини, наповнювачі, зв'язуючі та т.п. Водні композиції можуть бути виготовлені у стерильній формі, та у випадку, коли вони призначені для доставки, шляхом, відмінним від перорального, звичайно можуть бути ізотонічними. Усі композиції можуть додатково містити допоміжні речовини, такі як описані у Rowe із співавт., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^е видання, American Pharmacists Association, 1986. Допоміжні речовини можуть містити аскорбінову кислоту та інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як ЕДТА, вуглеводні, такі як декстрин, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота і т.п.

[00167] Хоча активні інгредієнти можна вводити окремо, може бути краще, якщо вони представлені у формі фармацевтичних композицій. Композиції, як для ветеринарного застосування, так і для застосування у людини, містять щонайменше одну сполуку Формули (Ia) або (Ib), разом з одним або більше прийнятних носіїв та необов'язково іншими терапевтичними інгредієнтами. У одному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та терапевтично ефективну кількість одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, визначених вище у даному документі. У одному

50 варіанті реалізації фармацевтична композиція містить сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та один інший терапевтичний інгредієнт. Носій (носії) є "прийнятними" у тому сенсі, що вони сумісні з іншими інгредієнтами композиції та фізіологічно безпечні.

[00168] У деяких варіантах реалізації, хоча активні інгредієнти можна вводити окремо, може бути краще, якщо вони представлені у формі фармацевтичних композицій. Композиції, як для ветеринарного застосування, так і для застосування у людини, містять щонайменше одну сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), разом з одним або більше прийнятних носіїв та необов'язково іншими терапевтичними інгредієнтами. У деяких варіантах реалізації

60 фармацевтична композиція містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її

фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та терапевтично ефективну кількість одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, визначених вище у даному документі. У деяких варіантах реалізації

фармацевтична композиція містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та один інший терапевтичний інгредієнт. Носій (носії) є "прийнятними" у тому сенсі, що вони сумісні з іншими інгредієнтами композиції та фізіологічно безпечні для реципієнта композиції.

[00169] Композиції включають композиції, які підходять для різних шляхів введення. Композиції можуть бути представлені у зручній дозованій лікарській формі та можуть бути виготовлені за будь-яким зі способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Такі способи включають етап об'єднання активного інгредієнту (наприклад, сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі) з одним або більше неактивних інгредієнтів (наприклад, носієм, допоміжною фармацевтичною речовиною і т. д.). Композиції можуть бути одержані шляхом рівномірного та ретельного змішування активного інгредієнту з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або і тим, і іншим, з наступним формуванням продукту (за необхідності). Методики виготовлення у цілому описані у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^е видання, Lippincott Williams and Wilkins, Філадельфія, шт. Філадельфія, США, 2006.

[00170] У деяких варіантах реалізації композиції включають композиції, які підходять для різних шляхів введення. Композиції можуть бути представлені у зручній дозованій лікарській формі та можуть бути виготовлені за будь-яким зі способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Такі способи включають етап об'єднання активного інгредієнту (наприклад, сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі) з одним або більше неактивних інгредієнтів (наприклад, носієм, допоміжною фармацевтичною речовиною і т. д.). Композиції можуть бути отримані шляхом рівномірного та ретельного змішування активного інгредієнту з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або і тим, і іншим, з наступним формуванням продукту (за необхідності). Методики виготовлення у цілому описані у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^е видання, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, шт. Філадельфія, США, 2006.

[00171] Описанні у даному документі композиції, які підходять для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць (дозована лікарська форма), включаючи, без обмеження: капсули, саше або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту.

[00172] У випадку застосування для перорального застосування можуть бути виготовлені, наприклад, таблетки, троше, льодяники, водні або масляні суспензії, диспергуємі порошки або гранули, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути виготовлені у відповідності з будь-яким відомим у даній галузі способом виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, включаючи підсолоджувачі, смакоароматичні агенти, барвники та консерванти, які дозволяють одержати їстівний препарат. Прийнятні таблетки, які містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, яка підходить для виготовлення таблеток. Ці допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат натрію або кальцію, лактоза, моногідрат лактози, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат кальцію або натрію, гранулюючі речовини та розпушувачі, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язуючі, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або гуміарабік, та змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття або можуть мати покриття, нанесене з використанням будь-яких відомих методик, включаючи мікроінкапсуляцію, для затримки дезінтеграції та всмоктування у шлунково-кишковому тракті, що забезпечує стійку дію впродовж більш тривалого періоду. Наприклад, можна застосовувати уповільнюючий матеріал, такий як гліцерилмоностеарат, окремо або у комбінації з воском.

[00173] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкриті лікарські форми для перорального застосування (наприклад, таблетки), які можуть бути одержані методом екструзії гарячого розплаву, або методом висушування розпиленням дисперсії (SDD).

[00174] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкриті тверді капсули, наповнені порошком, частинками або гранулами, які містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, які підходять для виготовлення твердих або м'яких капсул. Ці допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні

розріджувачі, такі як карбонат натрію або кальцію, лактоза, лактоза моногідрат, кроскармелоза натрію, повідон, фосфат натрію або кальцію; гранулюючі агенти та розпушувачі, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі, такі як целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, желатин або гуміарабік; та змашувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк.

[00175] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкриті тверді або м'які капсули, заповнені рідкими або напіврідкими сумішами, які містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, яка підходить для виготовлення твердих або м'яких капсул. Ці допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, солюбілізуючі масла, такі як маїсове масло, кунжутне масло або кукурудзяне масло; тригліцериди із середньою довжиною ланцюгу та відповідні складні ефіри, такі як дериватизоване пальмоядрове масло або кокосове масло; самоемульговані ліпідні системи (SEDDS або SMEDDS), такі як тригліцерид каприлової кислоти або пропіленгліколь монокаприлат; модифікатори в'язкості, такі як цетиловий спирт, стерильний спирт, гліцерин, стеарат; та солюбілізатори та поверхнево-активні речовини, такі як поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, етанол, поліетоксилатоване касторове масло, полоксамери або полісорбати.

[00176] Фармацевтичні композиції відповідно до даного розкриття можуть мати форму ін'єкційного (підходящого для ін'єкцій) препарату, такого як водна або масляна суспензія для ін'єкцій. Суспензія може бути виготовлена у відповідності з відомою технологією застосуванням підходящих диспергуючих або змочувальних речовин та суспендуючих речовин, які згадуються у даному документі. Стерильні ін'єкційні препарати можуть також являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, такі як препарати у формі розчину у 1,3-бутан-діолі, або приготовлені у формі ліофілізованого порошку. Прийнятні основи та розчинники, які можна застосовувати, включають воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково у відповідності із звичайною практикою можна застосовувати стерильні нелеткі масла як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети підходить будь-яке асептичне нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково у приготуванні ін'єкційних препаратів можна подібним чином застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[00177] У деяких варіантах реалізації стерильний ін'єкційний препарат, розкритий у даному документі, може також являти собою розчин або суспензію для ін'єкцій, приготовлені з відновленого ліофілізованого порошку у нетоксичному прийнятному для парентерального застосування розріджувачі або розчиннику, наприклад, у формі розчину у 1,3-бутан-діолі. Прийнятні основи та розчинники, які можна застосовувати, включають воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Додатково у відповідності із звичайною практикою можна застосовувати стерильні нелеткі масла як розчинник або суспендуюче середовище. Для цієї мети підходить будь-яке асептичне нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково у приготуванні ін'єкційних препаратів можна подібним чином застосовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

[00178] Склади, що підходять для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики та розчинні речовини, які роблять склад ізотонічним відносно крові передбачуваного реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі речовини та загусники. У деяких варіантах реалізації суспензія являє собою мікросуспензію. У деяких варіантах реалізації суспензія являє собою наносуспензію.

[00179] У деяких варіантах реалізації склади, що підходять для парентерального введення (наприклад, внутрішньом'язового (IM, BM) та підшкірного (SC, PK) введення) будуть включати одну або більше допоміжних речовин. Допоміжні речовини повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами складу та нешкідливі з фізіологічної точки зору для їхніх реципієнтів. Приклади підходящих допоміжних речовин добре відомі спеціалістам у галузі складів для парентерального введення, та їх можна знайти, наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Excipients (під ред. Rowe, Sheskey & Quinn), 6-е вид. 2009.

[00180] Приклади солюбілізуючих допоміжних речовин у складі для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення) включають наступні, але не обмежені ними: полісорбати (такі як полісорбат 20 або 80) та полоксамери (такі як полоксамер 338, 188 або 207). У деяких варіантах реалізації розкрите парентеральне введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), що включає сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та полоксамер,

зокрема, полуксамер 338. У деяких варіантах реалізації кількість полуксамеру (наприклад, полуксамеру 388) у парентеральному введенні, розкритому у даному документі, менше приблизно 5 %, наприклад, менше приблизно 3 %, приблизно 2 %, приблизно 1 % або приблизно 0,5 %.

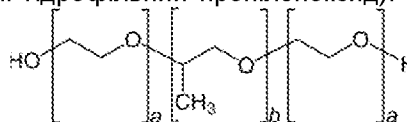
[00181] Приклади солубілізуючих допоміжних речовин у складі для парентерального введення (наприклад, у складі для підшкірного або внутрішньом'язового введення) включають наступні, але не обмежені ними: полісорбати (такі як полісорбат 20 або 80), полуксамери (такі як полуксамер 338, 188 або 207). У деяких варіантах реалізації розкрите парентеральне введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), що містить сполуку

Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та полуксамер.

[00182] У деяких варіантах реалізації допоміжні речовини включають N-метил-2-піролідон

(NMP), диметилсульфоксид, поліетиленгліколь та/або тетрагліколь/глікофурол.

[00183] У цілому, полуксамери являють собою синтетичні неіонні лінійні триблокові співполімери, що мають центральний гідрофобний ланцюг з поліоксипропілену, до якого примикають два гідрофільні поліпропіленоксиди, у деяких варіантах у масовому співвідношенні 4:2:4. Відповідно, у деяких варіантах реалізації композиції, розкриті у даному документі, включають сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та блок-співполімер, що складається з одного сегменту поліоксипропілену та двох гідрофільних сегментів поліпропіленоксиду. У деяких варіантах реалізації відношення сегменту поліоксипропілену до двох сегментів гідрофільного поліпропіленоксиду складає 4:2:4 (гідрофільний пропіленоксид: поліоксипропілен: гідрофільний пропіленоксид). Загальновідомо,



що полуксамери мають наступну структуру: $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})_a-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_b-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_a-\text{H}$, де a та b являють собою цілі числа (наприклад, a складає 2-130, а b складає 15-67). Наприклад, зрозуміло, що полуксамер 188 має молекулярну масу у діапазоні від приблизно 7680 до приблизно 9510 Дальтон (де a складає приблизно 80, а b складає приблизно 27). Міжнародний журнал PharmTech Research, Vol.1, No.2, стор. 299-303, квітень-червень 2009. У деяких випадках полуксамер 188 має середню молекулярну масу приблизно 8400 Дальтон. Аналогічним чином, полуксамер 338 має молекулярну масу у діапазоні від приблизно 12700 до приблизно 17400 Да (де a складає приблизно 141, а b складає приблизно 44).

[00184] Приклади допоміжних речовин у складі для парентерального введення (наприклад, препараті для підшкірного або внутрішньом'язового введення) можуть також включати поліетиленгліколь. У цілому поліетиленгліколь (ПЕГ, ПЕГ) являє собою полієфір загальної формули $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$. У деяких варіантах реалізації ПЕГ може бути "кепований" алкільною групою. У таких варіантах реалізації кепований ПЕГ має формулу алкіл- $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -алкіл (наприклад, $\text{CH}_3-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$). Фармацевтичні композиції відповідно до даного розкриття можуть включати ПЕГ, що має середню молекулярну масу від приблизно 100 до приблизно 1000. У деяких варіантах реалізації середня молекулярна маса ПЕГ у фармацевтичній композиції складає від приблизно 100 до приблизно 800. У деяких варіантах реалізації середня молекулярна маса ПЕГ у фармацевтичній композиції складає від приблизно 200 до приблизно 600. У деяких варіантах реалізації середня молекулярна маса ПЕГ у фармацевтичній композиції складає приблизно 400. У деяких варіантах реалізації середня молекулярна маса ПЕГ у фармацевтичній композиції складає приблизно 300. У деяких варіантах реалізації середня молекулярна маса ПЕГ у фармацевтичній композиції складає приблизно 200. У деяких варіантах реалізації фармацевтичної композиції можуть об'єднувати ПЕГ з різною молекулярною масою з одержанням бажаної властивості або властивостей (наприклад, в'язкості). Конкретні приклади ПЕГ включають ПЕГ 100, ПЕГ 200, ПЕГ 300, ПЕГ 400, ПЕГ 500, ПЕГ 600 і т. д., але не обмежуються ними. ПЕГ 100, наприклад, відноситься до поліетиленгліколю із середньою молекулярною масою, що дорівнює приблизно 100.

[00185] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та сольовий розчин. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольовий розчин та

полоксамер (такий як полоксамер 338, 188 або 207).

[00186] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та сольовий розчин. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольовий розчин та суспендуючий агент. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення (наприклад, склад для підшкірного або внутрішньом'язового введення), розкритий у даному документі, являє собою водну суспензію, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольовий розчин та полоксамер (такий як полоксамер 338, 188 або 207).

[00187] У деяких варіантах реалізації запропонована суспензія, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль у полоксамері та сольовому розчині. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у сольовому розчині складає від приблизно 0,1 до приблизно 20 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у сольовому розчині складає від приблизно 0,1 до приблизно 10 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у сольовому розчині складає приблизно 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % або приблизно 10 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у сольовому розчині складає приблизно 2 %. У деяких варіантах реалізації полоксамер являє собою полоксамер 188. У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку Формули (Ib). У деяких варіантах реалізації сполука являє собою натрієву сіль сполуки Формули (Ib).

[00188] У деяких варіантах реалізації запропонована суспензія, яка містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль, у полоксамері та манітолі. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у манітолі складає від приблизно 0,1 до приблизно 20 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у манітолі складає від приблизно 0,1 до приблизно 10 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у манітолі складає приблизно 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % або приблизно 10 %. У деяких варіантах реалізації концентрація полоксамеру у манітолі складає приблизно 2 %. У деяких варіантах реалізації полоксамер являє собою полоксамер 188. У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах реалізації сполука являє собою натрієву сіль сполуки Формули (Ib). У деяких варіантах реалізації сполука являє собою натрієву сіль сполуки Формули (Ib).

[00189] У деяких варіантах реалізації розкрита композиція у вигляді твердої лікарської форми, включаючи тверду ін'єкційну лікарську форму, таку як тверда депо-форма.

[00190] У деяких варіантах реалізації активний інгредієнт (наприклад, сполука Формули Ib) присутній у формі вільної кислоти. У деяких варіантах реалізації активний інгредієнт (наприклад, сполука Формули Ib) присутній у формі натрієвої солі.

[00191] У деяких варіантах реалізації розкрита у даному документі фармацевтична композиція являє собою склад для парентерального введення. У деяких варіантах реалізації склад вводять підшкірно суб'єкту, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації склад вводять внутрішньом'язово суб'єкту, який цього потребує.

[00192] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення містить N-метил-2-піролідон. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення складається по суті з N-метил-2-піролідону. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення містить диметилсульфоксид.

[00193] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль та воду. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення містить сполуку Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль та воду. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення додатково містить спирт. У деяких варіантах реалізації спирт являє собою етанол. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення додатково містить поліетиленгліколь. У деяких варіантах реалізації поліетиленгліколь має середню

молекулярну масу приблизно 200 г/моль (поліетиленгліколь 200). У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення додатково містить неорганічну основу. У деяких варіантах реалізації неорганічна основа являє собою гідроксид натрію. У деяких варіантах реалізації неорганічна основа являє собою етоксид натрію. У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,1 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,5 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 1,0 мольних еквівалентів до приблизно 1,2 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить приблизно 1,2 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt).

[00194] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення складається по суті зі сполуки Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, води, етанолу та поліетиленгліколю 200.

[00195] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення складається по суті зі сполуки Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, води, етанолу, поліетиленгліколю 200 (поліетиленгліколю із середньою молекулярною масою 200 г/моль) та NaOH. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення складається по суті зі сполуки Формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, води, етанолу, поліетиленгліколю 200 та NaOEt. У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,1 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів NaOH або NaOEt. У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,5 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів NaOH або NaOEt. У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 1,0 мольних еквівалентів до приблизно 1,2 мольних еквівалентів NaOH або NaOEt. У деяких варіантах реалізації склад містить приблизно 1,2 мольних еквівалентів NaOH або NaOEt.

[00196] У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення являє собою склад у формі розчину, що містить суміш етанолу, води та поліетиленгліколю. У деяких варіантах реалізації склад для парентерального введення являє собою склад у формі розчину, що містить суміш етанолу, води та ПЕГ 200. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину містить приблизно 5 %-20 % етанолу, приблизно від 5 % до 20 % води та приблизно від 60 % до 90 % ПЕГ 200. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину містить приблизно 10 %-15 % етанолу, приблизно 10 % - 15 % води та приблизно від 70 % до 80 % ПЕГ 200. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину містить приблизно 10 % етанолу, приблизно 12 % води та приблизно 78 % ПЕГ 200. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину додатково містить неорганічну основу. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину додатково містить гідроксид натрію або етоксид натрію. У деяких варіантах реалізації склад у формі розчину додатково містить гідроксид натрію. У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,1 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 0,5 мольних еквівалентів до приблизно 1,5 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить від приблизно 1,0 мольних еквівалентів до приблизно 1,2 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt). У деяких варіантах реалізації склад містить приблизно 1,2 мольних еквівалентів неорганічної основи (наприклад, NaOH або NaOEt).

[00197] У деяких варіантах реалізації запропоновані склади у формі розчинів, що містять 200 мг/мл Формули Ib з від приблизно 0,1 до приблизно 1,5 еквівалентів NaOH у приблизно 10 % етанолу, приблизно 12 % води та приблизно 77 % ПЕГ.

[00198] У деяких варіантах реалізації запропонований склад для перорального введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), що містить щонайменше одну допоміжну речовину. Допоміжні речовини можуть включати етанол, тригліцериди із ланцюгом середньої довжини (наприклад, MIGLYOL 810 (Migliol 810), MIGLYOL 821, MIGLYOL 840 і т.д.), вітамін E TPGS, (d- α -токоферилполіетиленгліколь), гліцерин та/або фармацевтично прийнятні масла (наприклад, кунжутне масло, касторове масло, сафлорове масло, рослинне масло, соєве масло і т. д.). Склади для перорального введення, розкриті у даному документі, можуть містити будь-яку комбінацію з однієї або більше допоміжних речовин. Допоміжні речовини у сукупності можуть складати >65 % за масою від всього складу для перорального введення, >70 % за масою від всього складу для перорального введення, >80 % за масою від всього складу для перорального введення або >95 % за масою від всього складу для перорального введення.

[00199] У деяких варіантах реалізації запропонований склад для перорального застосування

сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb). У деяких варіантах реалізації склад для перорального застосування містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), від приблизно 5 % до приблизно 20 % етанолу, від приблизно 10 % до приблизно 30 % вітаміну Е TPGS та від приблизно 50 % до приблизно 85 % MIGLYOL 812. У деяких варіантах реалізації склад для перорального застосування містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), від приблизно 8 % до приблизно 15 % етанолу, від приблизно 15 % до приблизно 25 % вітаміну Е TPGS та від приблизно 60 % до приблизно 77 % MIGLYOL 812. У деяких варіантах реалізації склад для перорального застосування містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) у приблизно 10 % етанолу, приблизно 20 % вітаміну Е TPGS та приблизно 70 % MIGLYOL 812. У деяких варіантах реалізації склад для перорального застосування виготовляють у твердих желатинових капсулах.

[00200] Кількість активного інгредієнту, яку можна об'єднувати з неактивними інгредієнтами для одержання лікарської форми, може варіюватися в залежності від передбачуваного суб'єкта лікування та конкретного шляху введення. Наприклад, у деяких варіантах реалізації лікарська форма для перорального введення людям може містити приблизно від 1 до 1000 мг активного матеріалу, об'єднаного з підходящою та зручною кількістю матеріалу - носія (наприклад, неактивного інгредієнту або допоміжного матеріалу). У деяких варіантах реалізації матеріал-носій варіюється від приблизно 5 до приблизно 95 % від всієї композиції (мас.:мас.).

[00201] Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, конкретно згаданих вище, композиції у відповідності з цим варіантом реалізації можуть включати інші агенти, звичайно застосовувані у даній галузі, в залежності від типу конкретної композиції, наприклад, композиції, що підходить для перорального застосування, можуть включати смакоароматичні речовини.

[00202] У деяких варіантах реалізації композиція, що містить розкритий у даному документі активний інгредієнт (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль) у одному варіанті не містить агенти, які впливають на швидкість, з якою метаболізується активний інгредієнт. Відповідно, зрозуміло, що композиції, що містять сполуку Формули (Ia) або (Ib), у деяких варіантах реалізації не містять агенти, які могли б вплинути (наприклад, уповільнити, ускладнити або затримати) на метаболізм сполуки Формули (Ia) або (Ib) або якого-небудь іншого активного інгредієнту, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою (Ia) або (Ib). Також зрозуміло, що будь-який зі способів, наборів, виробів і т. п., детально описаних у даних документах, у деяких варіантах реалізації не містить агенти, які могли б вплинути (наприклад, уповільнити, ускладнити або затримати) на метаболізм сполуки (Ia) або (Ib) або якого-небудь іншого активного інгредієнту, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою будь-якої Формули (Ia) або (Ib).

[00203] У деяких варіантах реалізації композиція, що містить розкритий у даному документі активний інгредієнт (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль) не містить агенти, які впливають на швидкість, з якою метаболізується активний інгредієнт. Відповідно, зрозуміло, що композиції, що містять сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), у деяких варіантах реалізації не містять агенти, які могли б вплинути (наприклад, уповільнити, ускладнити або затримати) на метаболізм сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або якого-небудь іншого активного інгредієнту, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb). Також зрозуміло, що будь-який зі способів, наборів, виробів і т. п., детально описаних у даних документах, у деяких варіантах реалізації не містить агенти, які могли б вплинути (наприклад, уповільнити, ускладнити або затримати) на метаболізм сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або якого-небудь іншого активного інгредієнту, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою будь-якої Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb).

Способи застосування

[00204] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту.

У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту.

У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб інгібування реплікації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або відстрочення початку СНІДу у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту.

[00205] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб інгібування реплікації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або відстрочення початку СНІДу у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі

цьому суб'єкту.

У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має ризик інфікування ВІЛом, як у випадку суб'єкта, що має один або більше відомих факторів ризику, пов'язаних з інфікуванням вірусом ВІЛ.

[00206] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту. У деяких варіантах реалізації суб'єкт має ризик інфікування ВІЛ, як у випадку суб'єкта, що має один або більше відомих факторів ризику, пов'язаних з інфікуванням вірусом ВІЛ.

[00207] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту.

У деяких варіантах реалізації запропонований спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення сполуки Формули (Ia), (Ib) (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі цьому суб'єкту.

[00208] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсида, речовин, що покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для ВІЛ, а також їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білку ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс ізомераз А, інгібіторів дисульфідізомераз, антагоністів рецептору комплементу C5a, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів модулятору гену vif ВІЛ, інгібіторів димеризації Vif, інгібіторів фактору вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білку TAT, модуляторів білку Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білку Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротеїну, модуляторів фактору сплайсингу, модуляторів домен COMM-вмісного білку 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білку GAG ВІЛ, інгібіторів білку POL ВІЛ, модуляторів фактору комплементу H, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів циклін-залежної кінази, стимуляторів пропротеїнкінвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій.

[00209] У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох)

додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду, речовин, що покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для ВІЛ, а також їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації розкритий спосіб лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини), що включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю (наприклад, одного, двох, трьох або чотирьох, або одного або двох, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білку ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс ізомерази А, інгібіторів дисульфідізомерази, антагоністів рецептору комплементу C5a, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів модулятору гену vif ВІЛ, інгібіторів димеризації Vif, інгібіторів фактору вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білку TAT, модуляторів білку Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білку Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротейну, модуляторів фактору сплайсингу, модуляторів домен COMM-вмісного білку 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білку GAG ВІЛ, інгібіторів білку POL ВІЛ, модуляторів фактору комплементу H, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів циклін-залежної кінази, стимуляторів пропротеїнконвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ, або будь-яких їх комбінацій.

У деяких варіантах реалізації розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у медичній терапії ВІЛ-інфекції (наприклад, ВІЛ-1) або реплікації вірусу ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1) або СНІД або відтермінування початку СНІД у суб'єкта (наприклад, людини)).

[00210] У деяких варіантах реалізації розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у медичній терапії ВІЛ-інфекції (наприклад, ВІЛ-1 або реплікації вірусу ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1) або СНІД або відтермінування початку СНІД у суб'єкта (наприклад, людини)).

У деяких варіантах реалізації розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у виготовленні лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції або реплікації вірусу ВІЛ, або СНІД, або відтермінування початку СНІД у суб'єкта (наприклад, людини). Один варіант реалізації відноситься до сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції або СНІД, або для застосування у терапевтичному лікуванні або для затримки початку СНІД.

[00211] У деяких варіантах реалізації розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у виготовленні лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції або реплікації вірусу ВІЛ або СНІД, або відтермінування початку СНІД у суб'єкта (наприклад, людини). Один варіант реалізації відноситься до сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції або СНІД, або для застосування у терапевтичному лікуванні або для затримки початку СНІД.

У деяких варіантах реалізації розкриті застосування сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини). У деяких варіантах реалізації розкрита сполука будь-якої Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції.

[00212] У деяких варіантах реалізації розкрито застосування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для ВІЛ-інфекції у суб'єкта (наприклад, людини). У деяких варіантах реалізації розкрита сполука будь-якої Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції.

[00213] У деяких варіантах реалізації у способах застосування здійснюють введення суб'єкту (наприклад, людині), який потребує лікування. У деяких варіантах реалізації у способах застосування здійснюють введення суб'єкту (наприклад, людині), що має ризик розвинення СНІДу.

У даному документі розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапії. У одному варіанті реалізації сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль призначені для застосування у способі лікування ВІЛ-інфекції або реплікації вірусу ВІЛ, або СНІДу, або відтермінування початку СНІДу у суб'єкта (наприклад, людини).

[00214] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування у терапії. У деяких варіантах реалізації сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування у способі лікування ВІЛ-інфекції або реплікації вірусу ВІЛ або СНІД або відтермінування початку СНІДу у суб'єкта (наприклад, людини).

Також у даному документі розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людину, інфіковану ВІЛ. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людину, інфіковану ВІЛ, у якої ще не розвився СНІД. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою суб'єкта, що має ризик розвинення СНІДу. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людину, інфіковану ВІЛ, у якої вже розвився СНІД.

[00215] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції, у суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації запропонована сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людину, інфіковану ВІЛ. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людини, інфікованого ВІЛ, у якого ще не розвився СНІД. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою суб'єкта, що має ризик розвитку СНІД. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, який цього потребує, являє собою людину, інфіковану ВІЛ, у якої вже розвився СНІД.

[00216] У одному варіанті реалізації запропонована сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль у комбінації з одним або більше (наприклад, одним двома, трьома або чотирма, або одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами, описаними у даному документі, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У одному варіанті реалізації зазначені додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білку ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс ізомераз А, інгібіторів дисульфідізомераз, антагоністів рецептору комплементу C5a, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів модулятору гену vif ВІЛ, інгібіторів димеризації Vif, інгібіторів фактору вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білку TAT, модуляторів білку Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білку Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротеїну, модуляторів фактору сплайсингу, модуляторів домен СОММ-вмісного білку 1, інгібіторів рибонуклеази Н ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів

CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білку GAG ВІЛ, інгібіторів білку POL ВІЛ, модуляторів фактору комплементу Н, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів циклін-залежної кінази, стимуляторів пропротейнконвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій. У одному варіанті реалізації зазначені додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсида, речовин, які покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для ВІЛ, а також їх комбінацій.

[00217] У деяких варіантах реалізації запропонована сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним двома, трьома або чотирма, або одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами, описаними у даному документі, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У одному варіанті реалізації зазначені додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, які зв'язуються не у каталітичному сайті (або алостеричних) інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які обертають латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білку ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс ізомераз А, інгібіторів дисульфідізомераз, антагоністів рецептору комплементу C5a, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів модулятору гену vif ВІЛ, інгібіторів димеризації Vif, інгібіторів фактору вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білку TAT, модуляторів білку Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білку Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротейну, модуляторів фактору сплайсингу, модуляторів домен СОММ-вмісного білку 1, інгібіторів рибонуклеази Н ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білку GAG ВІЛ, інгібіторів білку POL ВІЛ, модуляторів фактору комплементу Н, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів циклін-залежної кінази, стимуляторів пропротейнконвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій. У одному варіанті реалізації зазначені додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсида, речовин, які покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для ВІЛ, а також їх комбінацій.

У одному варіанті реалізації запропонована сполука Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль у комбінації з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру алафенаміду fumarату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У конкретному варіанті реалізації запропонована сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль, у комбінації з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру дизопроксилу fumarату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, тенофовіру дизопроксилу, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує.

[00218] У деяких варіантах реалізації запропонована сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, у комбінації з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру алафенаміду fumarату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує. У конкретному варіанті реалізації запропонована сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, у комбінації з першим додатковим фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру дизопроксилу fumarату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, тенофовіру дизопроксилу, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому зазначений другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін, для застосування у способі лікування або попередження ВІЛ-інфекції у суб'єкта, який цього потребує.

[00219] У конкретному варіанті реалізації запропоновані сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування для попередження інфікування, у випадку коли індивідуум контактує з вірусом, та/або для попередження встановлення постійної інфекції вірусом, та/або для попередження появи симптомів захворювання та/або для попередження досягнення детектуємих рівнів вірусу у крові, наприклад, для передекспозиційної (доконтактної) профілактики (PrEP, ПрЕП, ДКП) або постекспозиційної (постконтактної) профілактики (PEP, ПЕП, ПКП). Відповідно, у деяких варіантах реалізації запропоновані способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2). Наприклад, способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з одним або більше інших терапевтичних агентів. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[00220] У деяких варіантах реалізації запропоновані сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження інфікування, у випадку коли індивідуум контактує з вірусом, та/або для попередження встановлення постійної інфекції вірусом, та/або для попередження появи симптомів захворювання та/або для попередження досягнення детектуємих рівнів вірусу у крові, наприклад, для передекспозиційної (доконтактної) профілактики (PrEP, ПрЕП, ДКП) або постекспозиційної (постконтактної) профілактики (PEP, ПЕП, ПКП). Відповідно, у деяких варіантах реалізації запропоновані способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2). Наприклад, способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з одним або більше інших терапевтичних агентів. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[00221] У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з більш безпечною статеву поведінкою. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення індивідууму, що має ризик зараження ВІЛ. Приклади індивідуумів з високим ризиком зараження ВІЛ включають, без обмеження, індивідуумів, що мають ризик зараження ВІЛ статевим шляхом.

[00222] У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з більш безпечною статеву поведінкою. У деяких варіантах реалізації способи зниження ризику зараження ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення індивідууму, що має ризик зараження ВІЛ. Приклади індивідуумів з високим ризиком зараження ВІЛ включають, без обмеження, індивідуумів, що мають ризик зараження ВІЛ статевим шляхом.

[00223] У деяких варіантах реалізації зниження ризику зараження ВІЛ складає щонайменше приблизно 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або 95 %. У деяких варіантах реалізації зниження ризику зараження ВІЛ складає щонайменше приблизно 75 %. У деяких варіантах реалізації зниження ризику зараження ВІЛ складає приблизно 80 %, 85 % або 90 %.

5 [00224] У іншому варіанті реалізації розкриті застосування сполуки Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у людини з інфекцією або ризиком інфекції.

[00225] У деяких варіантах реалізації розкриті застосування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у людини з інфекцією або ризиком інфекції.

10 [00226] Також у даному документі розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування у терапевтичному лікуванні або для затримки початку СНІДу.

[00227] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування у терапевтичному лікуванні або для затримки початку СНІДу.

15 [00228] Також у даному документі розкрита сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції.

20 [00229] У деяких варіантах реалізації у даному документі розкрита сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні ВІЛ-інфекції.

[00230] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати як дослідницький інструмент (наприклад, для дослідження інгібування зворотної транскриптази ВІЛ у суб'єкта або in vitro).

25 [00231] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль, можна застосовувати як дослідницький інструмент (наприклад, для дослідження інгібування зворотної транскриптази ВІЛ у суб'єкта або in vitro).

Шляхи введення

30 [00232] Сполуку формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль (які у даному тексті також називаються активним інгредієнтом) можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) та т. п. Зрозуміло, що кращий шлях може варіюватися в залежності від, наприклад, стану реципієнта. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки біодоступні при пероральному введенні та їх можна вводити перорально.

35 [00233] У деяких варіантах реалізації сполуку формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль (які у даному тексті також називаються активним інгредієнтом) можна вводити будь-яким шляхом, що підходить для стану, який лікують. Підходящі шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, топічний (включаючи букальний та під'язичний), трансдермальний, вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) та т. п. Зрозуміло, що кращий шлях може варіюватися в залежності від, наприклад, стану реципієнта. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити парентерально. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки можна вводити внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах реалізації розкриті сполуки біодоступні при пероральному введенні та їх можна вводити перорально.

40 [00234] У деяких варіантах реалізації сполуку формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити за допомогою шприцу, що підходить для введення сполуки. У деяких варіантах реалізації шприц є одноразовим. У деяких варіантах реалізації шприц є багаторазовим. У деяких варіантах реалізації шприц попередньо заповнений сполукою формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 [00235] У деяких варіантах реалізації сполуку формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити за допомогою пристрою для самостійних ін'єкцій, що містить шприц. У деяких варіантах реалізації шприц є одноразовим. У деяких варіантах реалізації шприц є багаторазовим. У деяких варіантах реалізації шприц попередньо

заповнений сполукою формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Режим введення

[00236] Сполуку, таку як сполука Формули (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, можна вводити суб'єкту у відповідності з ефективним режимом введення впродовж необхідного періоду часу або терміну, такого як щонайменше приблизно один день, щонайменше приблизно один тиждень, щонайменше приблизно один місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 6 місяців або щонайменше приблизно 12 місяців або довше. У одному варіанті сполуку вводять за схемою з щоденним введенням або з інтервалами. У одному варіанті сполуку вводять за схемою з щомісячним введенням. У одному варіанті сполуку вводять кожні два місяці. У одному варіанті сполуку вводять кожні три місяці. У одному варіанті сполуку вводять кожні чотири місяці. У одному варіанті сполуку вводять кожні п'ять місяців. У одному варіанті сполуку вводять кожні 6 місяців.

[00237] У деяких варіантах реалізації сполуку, таку як сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту у відповідності з ефективним режимом введення впродовж необхідного періоду часу або терміну, такого як щонайменше приблизно один день, щонайменше приблизно один тиждень, щонайменше приблизно один місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 6 місяців або щонайменше приблизно 12 місяців або довше. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять за схемою із щоденним введенням або з інтервалами. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять за схемою із щомісячним введенням. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні два місяці. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні три місяці. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні чотири місяці. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні п'ять місяців. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні 6 місяців.

[00238] У деяких варіантах реалізації сполуку, таку як сполука Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити суб'єкту щонайменше приблизно один місяць, щонайменше приблизно 4 місяці або щонайменше приблизно 6 місяців. У деяких варіантах реалізації сполуку (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль) можна підшкірно вводити суб'єкту щонайменше приблизно один місяць. У деяких варіантах реалізації сполуку (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль) можна вводити підшкірно або внутрішньом'язово суб'єкту щонайменше приблизно 4 місяці або щонайменше приблизно 6 місяців. У деяких варіантах реалізації сполуку (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль) можна вводити підшкірно суб'єкту щонайменше приблизно один місяць. У деяких варіантах реалізації сполуку (наприклад, сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb), або її фармацевтично прийнятна сіль) можна вводити підшкірно або внутрішньом'язово суб'єкту щонайменше приблизно кожні 3 місяці.

[00239] Дозування або частоту введення сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі можна регулювати у ході курсу лікування на підставі думки лікаря, який здійснює введення.

[00240] У деяких варіантах реалізації дозування або частоту введення сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі можна регулювати у ході курсу лікування на підставі думки лікаря, який здійснює введення.

[00241] Сполуку можна вводити суб'єкту (наприклад, людині) у ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять один раз на день.

У деяких варіантах реалізації сполуку можна вводити суб'єкту (наприклад, людині) у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять один раз на день. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять щомісячно. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні три місяці. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні чотири місяці. У деяких варіантах реалізації сполуку вводять кожні шість місяців.

[00242] Сполуку, розкриту у даному документі (наприклад, сполуку Формули (Ia) або (Ib)), або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити при розмірі дози, яка є ефективною. Наприклад, величина дозування може складати від 1 мг до 1000 мг сполуки. У деяких варіантах реалізації величина дози складає приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 або 150 мг сполуки. У деяких варіантах реалізації величина дози складає приблизно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 або 1000 мг.

[00243] У деяких варіантах реалізації сполуку, розкриту у даному документі (наприклад,

сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb)), або її фармацевтично прийнятну сіль можна вводити при розмірі дози, яка є ефективною. Наприклад, величина дозування може складати від 1 мг до 1000 мг сполуки. У деяких варіантах реалізації величина дози складає приблизно 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 або 150 мг сполуки. У деяких

5 варіантах реалізації величина дози складає приблизно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 або 1000 мг.

[00244] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі для прийому один раз на день. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну

10 сіль вводять у дозі для прийому один раз на день, що складає приблизно 1 мг.

[00245] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять щомісячно. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять щомісячно у дозі приблизно 100 мг.

15 [00246] У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять кожні 6 місяців. У деяких варіантах реалізації сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять кожні 6 місяців у дозі приблизно 600 мг.

Набори та вироби

20 [00247] Дане розкриття відноситься до набору, що містить сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль. У одному варіанті реалізації набір може включати один або більше інших терапевтичних агентів, описаних вище у даному документі. Набір може додатково містити інструкції щодо застосування, наприклад, для застосування у інгібуванні зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, для застосування у лікуванні ВІЛ-інфекції або СНІДу або як

25 дослідницький інструмент. Інструкції щодо застосування звичайно являють собою інструкції у письмовій формі, хоча електронні носії для зберігання даних (наприклад, магнітна дискета або оптичний диск) також прийнятні.

[00248] У деяких варіантах реалізації дане розкриття також відноситься до набору, що містить сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль. У

30 одному варіанті реалізації набір може містити один або більше інших терапевтичних агентів, описаних вище у даному документі. Набір може додатково містити інструкції щодо застосування, наприклад, для застосування у інгібуванні зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, для застосування у лікуванні ВІЛ-інфекції або СНІДу або як дослідницький інструмент. Інструкції щодо застосування звичайно являють собою інструкції у письмовій формі,

35 хоча електронні носії для зберігання даних (наприклад, магнітна дискета або оптичний диск) також прийнятні.

[00249] Даний винахід також відноситься до фармацевтичного набору, що містить один або більше контейнерів, що містять сполуку Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль. Необов'язково до такого контейнеру (контейнерів) може додаватися повідомлення у формі, схваленій державним органом, що регулює виготовлення, застосування та продаж фармацевтичних засобів, яке відображує схвалення зазначеного органу для виготовлення, застосування або продажу для застосування у людини. Кожен компонент (у випадку присутності більше ніж одного компоненту) може бути запакований у окремий контейнер, або деякі компоненти можуть бути об'єднуватися у одному контейнері, якщо це допустимо з точки зору

45 перехресної реактивності та терміну зберігання. Набори можуть бути представлені у вигляді дозованих лікарських форм, упаковок без розділення на дози (наприклад, у багатодозових упаковках) або у дозах менше стандартної. Набори також можуть включати декілька одиничних доз сполук та інструкції щодо застосування, та можуть бути запаковані у кількостях, достатніх для зберігання та застосування у аптеках (наприклад, аптеках при лікарнях або аптеках з

50 рецептурним відділом).

[00250] Дане розкриття також відноситься до фармацевтичного набору, що містить один або більше контейнерів, які містять сполуку Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятну сіль. Необов'язково до такого контейнеру (контейнерів) може додаватися повідомлення у формі, схваленій державним органом, що регулює виготовлення, застосування та продаж фармацевтичних засобів, яке відображує схвалення зазначеного органу для виготовлення, застосування або продажу для застосування у людини. Кожен компонент (у випадку присутності більше ніж одного компоненту) може бути запакований у окремий контейнер, або деякі компоненти можуть бути об'єднуватися у одному контейнері, якщо це допустимо з точки зору перехресної реактивності та терміну зберігання. Набори можуть бути

60 представлені у вигляді дозованих лікарських форм, упаковок без розділення на дози

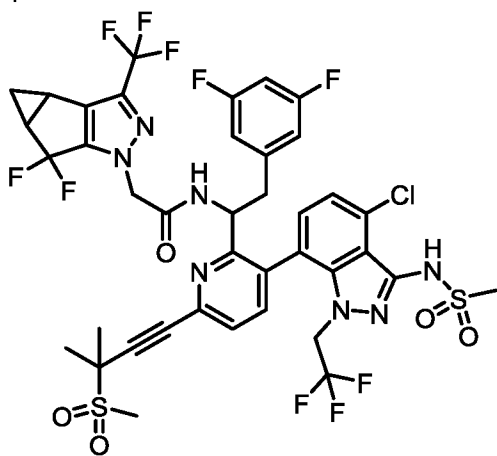
(наприклад, у багатодозових упаковках) або у дозах менше стандартної. Набори також можуть включати декілька одиничних доз сполук та інструкції щодо застосування, та можуть бути запаковані у кількостях, достатніх для зберігання та застосування у аптеках (наприклад, аптеках при лікарнях або аптеках з рецептурним відділом).

5 [00251] Також розкритий виріб, що містить одиницю дозування сполуки Формули (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі у підходящому упакованні для застосування у способах, описаних у даному документі. Підходяще упаковання відоме у даній галузі та включає, наприклад, склянки, посудини, ампули, пляшки, банки, гнучке упаковання і т. д. Виріб також може бути стерилізований та/або герметизований.

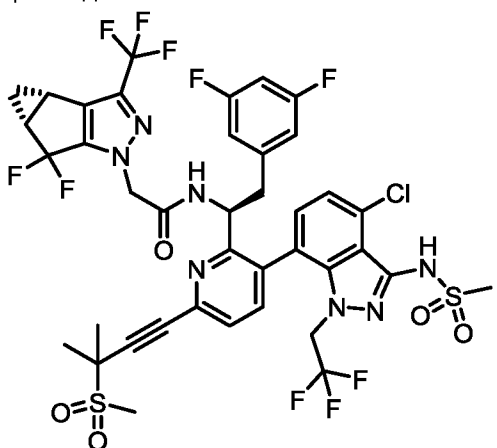
10 У деяких варіантах реалізації у даному документі розкриті вироби, які містять одиницю дозування сполуки Формули (Ia), (Ib), (IIa) та/або (IIb) або її фармацевтично прийнятної солі у підходящому упакованні для застосування у способах, описаних у даному документі. Підходяще упаковання відоме у даній галузі та включає, наприклад, склянки, посудини, ампули, пляшки, банки, гнучке упаковання і т. д. Виріб також може бути стерилізований та/або герметизований.

15 Номенклатура

[00252] Назви сполук Формули (Ia) та (Ib) відповідно до даного розкриття згенеровані з використанням ChemBioDraw Ultra 11.



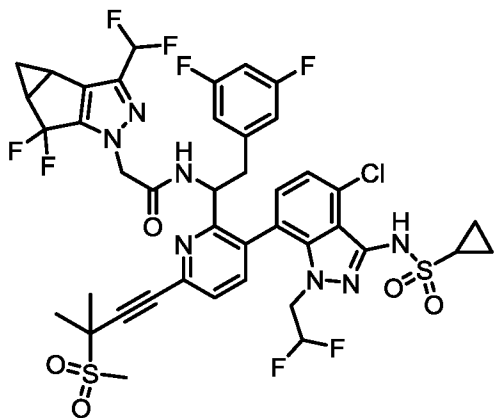
20 являє собою N-(1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамідо)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-2-(5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід.



25 являє собою N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамідо)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифтор-феніл)етил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід.

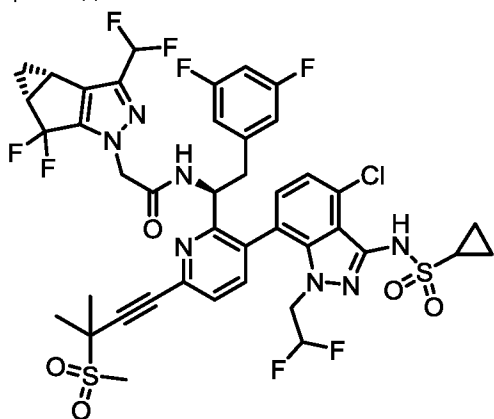
[00253] Назви сполук Формули (IIa) та (IIb) відповідно до даного розкриття згенеровані з використанням ChemBioDraw Ultra 14.

30



являє собою N-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід.

5



являє собою N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетамід.

10

Синтез сполук Формули (Ia), (Ib), (IIa) та (IIb)

[00254] Дане розкриття також відноситься до способів та проміжних сполук (інтермедіатів), які можна застосовувати для одержання розкритих сполук або їх фармацевтично прийнятних солей.

15

[00255] Якщо не зазначене інше, способи та методики даного розкриття здійснюються у цілому у відповідності із звичайними методами, добре відомими та описаними у різних загальних та більш спеціальних джерелах, та обговорюваних у даному описі. Див., наприклад, Loudon, Organic Chemistry, 5^е видання, Нью-Йорк, США: Oxford University Press, 2009, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7^е видання, Wiley-Interscience, 2013.

20

[00256] У деяких випадках розкриті у даному документі способи включають етап утворення солі сполуки відповідно до даного розкриття.

[00257] У деяких варіантах запропоновані проміжні сполуки, які можна застосовувати у одержанні сполук Формули (Ia) або (Ib) відповідно до даного розкриття. Наприклад, ці проміжні сполуки включають будь-яку одну з або комбінацію сполук 1 - 23 або їх солей. У деяких варіантах реалізації проміжні сполуки вибрані зі сполук 8a, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23 та/або 23b, їх комбінацій або їх солей.

25

[00258] У деяких варіантах реалізації запропоновані проміжні сполуки, які можна застосовувати у одержанні сполук Формули (IIa) або (IIb) відповідно до даного розкриття. Наприклад, ці проміжні сполуки включають будь-яку одну з або комбінацію сполук 1, 10, 20 та 25-37 або їх солей. У деяких варіантах реалізації проміжні сполуки вибрані зі сполук 20, 32, 34, 35, 36, та/або 37, їх комбінацій або їх солей.

30

[00259] Описані у даному документі сполуки можуть бути очищені за будь-якими засобами, відомими у даній галузі, включаючи хроматографічні засоби, такі як вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), препаративна тонкошарова хроматографія, колонкова флеш-

35

хроматографія, надкритична флюїдна хроматографія (НФХ) та іонообмінна хроматографія. Можна застосовувати будь-яку стаціонарну фазу, включаючи нормальну та зворотну фази, а також іонні смоли. Частіше всього розкриті сполуки очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та/або оксиді алюмінію. Див., наприклад, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2e вид., під ред. L. R. Snyder, J. J. Kirkland, вид-во John Wiley and Sons, 1979; та *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (вид.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, 1969.

[00260] У ході будь-якого зі способів одержання розкритих сполук може бути необхідно та/або бажано захистити чутливі або реактивні групи на будь-якій із молекул, що приймають участь. Це можна здійснити за допомогою звичайних захисних груп як описано у класичних роботах, таких як T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^e вид., Wiley, Нью-Йорк, 2006. Захисні групи можуть бути видалені на зручній наступній стадії з використанням способів, відомих у даній галузі.

[00261] Приклади хімічних сполук, які можна застосовувати у способах відповідно до варіантів реалізації, будуть описані нижче шляхом типових схем синтезу для загального одержання та наступними конкретними прикладами. Спеціаліст у даній галузі зрозуміє, що перетворення, показані на приведених нижче схемах, можна здійснювати у будь-якому порядку, який суміщається з функціональністю конкретних бічних груп. Кожну з реакцій, показаних на загальних схемах, у кращому варіанті проводять при температурі від приблизно 0 °C до температури дефлегмації (reflux temperature) застосовуваного органічного розчинника.

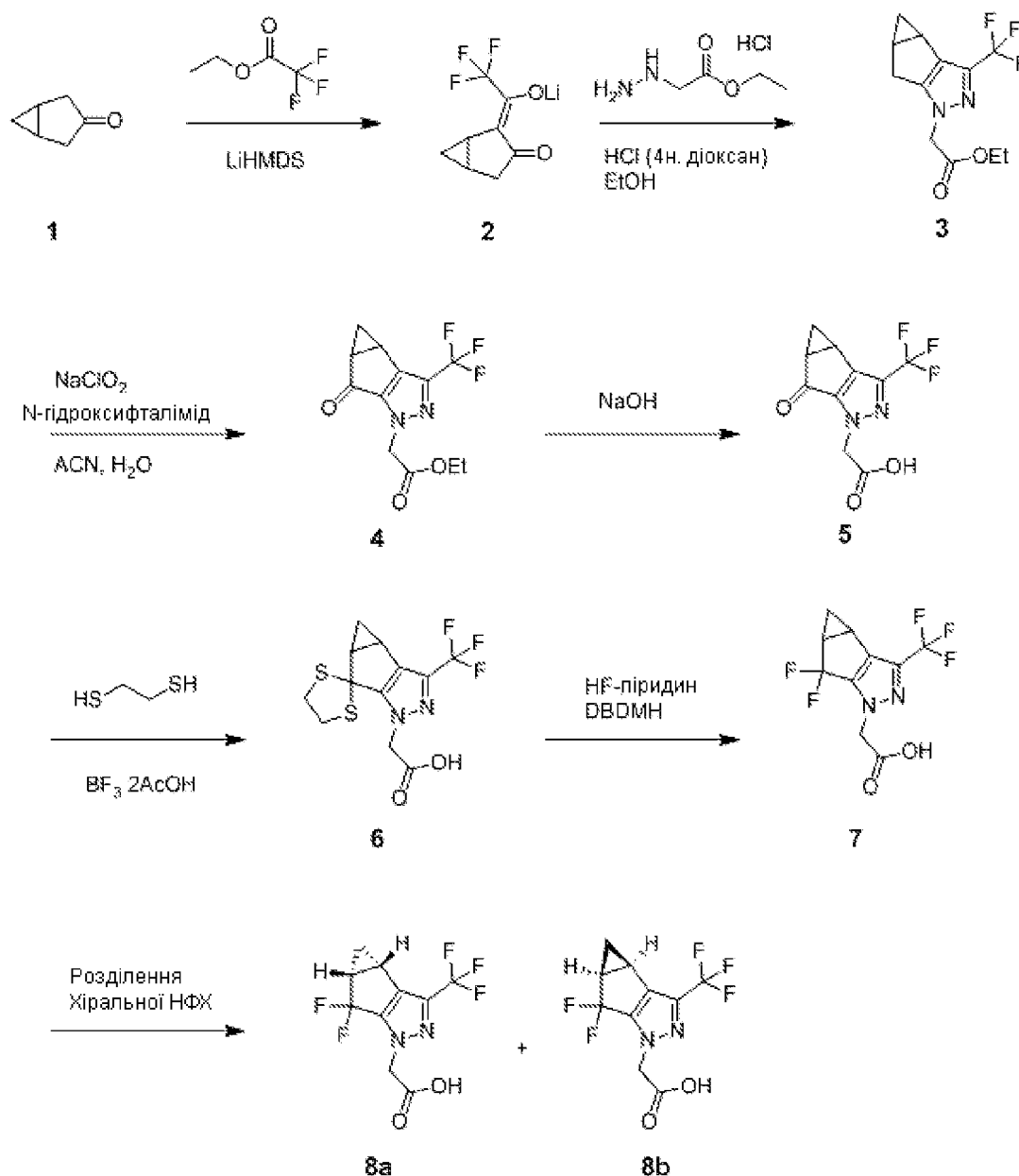
[00262] Сполуки, розкриті у даному документі, можуть проявляти атропоізомерію, обумовлену стеричними ускладненнями, які впливають на швидкість осьового обертання навколо одинарного зв'язку. Кожен з утворюваних конформаційних ізомерів можна спостерігати як окремий об'єкт при дослідженні такими методами як ЯМР та ВЕРХ. Сполуки, розкриті у даному документі, можуть існувати у вигляді суміші атропоізомерів. Однак, детектування атропоізомерів залежить від таких факторів як температура, розчинник, умови очищення та часових параметрів спектроскопічної методики. Швидкість взаємних перетворень при кімнатній температурі характеризується часом напівжиття від хвилин до годин, від годин до днів або від днів до років. Співвідношення атропоізомерів у рівноважному стані може бути різним. Характеристичні дані, представлені у даному документі, можуть не відповідати рівноважному стану в залежності від умов виділення та дослідження, які можуть включати обертання, застосовувані розчинники та температуру, але не обмежуються перерахованими.

[00263] Типові приклади синтезу сполук відповідно до даного розкриття приведені на схемах нижче, та у наступних конкретних прикладах. Приведені нижче приклади є чисто ілюстративними, та ніяким чином не призначені для обмеження даного розкриття.

Одержання 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (8a) та 2-((3bR,4aS)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (8b):

Приклад 1

Одержання сполук 8a та 8b



Синтез 2,2,2-трифтор-1-(3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2-іліден)етан-1-олату літію (2):

У реактор завантажували біцикло[3.1.0]гексан-3-он (95,6 г, 0,99 моль) та етил-2,2,2-трифторацетат (113,2 мл, 0,95 моль) та ТГФ (50 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. LiHMDS (біс(триметилсиліл)амід літію) (1 л 1,0 М розчину у ТГФ, 1 моль) додавали через лійку для додавання з такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру ≤ 1 °С. Після завершення додавання рівним струменем через лійку для додавання додавали гексани (235 мл) та перемішували впродовж 15 хвил. Отримані тверді речовини збирали фільтрацією, промивали гексанами (3 x 400 мл) та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку.

Синтез етил- 2-(3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]цикло-пента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (3):

У реактор завантажували 2,2,2-трифтор-1-(3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2-іліден)етан-1-олат літію (177,2 г, 0,89 моль) та EtOH (етанол) (779 мл). Температуру доводили до 0 °С та підтримували на цьому рівні. Через лійку для додавання додавали HCl у діоксані (4,0 н, 443 мл), після чого додавали твердий етилгідразіноацетат у формі солі HCl (138,4 г, 0,90 моль). Температуру реакційної суміші доводили до 35 °С. Через 1 год. об'єм реакційної суміші знижували на ~40 % шляхом дистиляції при зниженому тиску. Додавали воду (1,3 л) при інтенсивному перемішуванні та доводили температуру до 15 °С. Отримані тверді речовини збирали фільтрацією, промивали водою (3 x 500 мл), гексанами (3 x 400 мл) та сушили, у

результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 275,1 [M+H]⁺.

Синтез етил-2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (4):

5 У реактор завантажували етил-2-(3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетат (291,2 г, 1,06 моль), ацетонітрил (1,65 л) та воду (825 мл), до яких додавали N-гідроксифталімід (17,4 г, 0,103 моль) та NaClO₂ (41,0 г, 0,45 моль, ~20 % загальної кількості, яку додають). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C та додавали решту NaClO₂ (163,0 г, 1,80 моль) п'ятьма порціями впродовж 2 год. Після вичерпування вихідного матеріалу доводили температуру до 20 °C та додавали водний бісульфіт натрію (40 % мас./мас., 350 мл) через лійку для додавання. Додавали етилацетат (1,75 л) та розділяли шари. Здійснювали зворотну екстракцію водного шару етилацетатом (етилацетат) (500 мл). Органічні шари об'єднували та промивали насиченим водним NaHCO₃ (500 мл) та сумішшю 1:1 вода/сольовий розчин (500 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску та випарювали разом з IPAc (ізопропілацетатом) (300 мл). Неочищену тверду речовину кристалізували з суміші IPAc/гептан. Отримані тверді речовини збирали фільтрацією, промивали з гептаном та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 289,0 [M+H]⁺.

20 Синтез 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти (5):

До розчину етил 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (80,40 г, 278,95 ммоль) у 2-МеТГФ (2-метилтетрагідрофурані) (167 мл) додавали 2М водний гідроксид натрію (167 мл). Після 25 хвилин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розводили 2-метилтетрагідрофураном та повільно підкислювали, додаючи краплями концентровану HCl. Органічний шар виділяли та екстрагували водний шар додатковою порцією 2-МеТГФ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним хлоридом натрію, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Отримане масло розводили у етилацетаті. Додавали гексани при інтенсивному перемішуванні до видимого утворення твердої речовини. Тверду речовину виділяли фільтрацією та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 259,00 [M-H]⁻.

Синтез 2-(3-(трифторметил)-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-1(3bH)-іл)оцтової кислоти (6):

35 До розчину 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти (3,0 г, 11,5 ммоль) у ДХМ (дихлорметані) (25 мл) додавали 1,2-етандитіол (1,07 мл, 12,68 ммоль), а потім комплекс трифторид бора-оцтова кислоти (4,0 мл, 28,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До реакційної суміші додавали воду (60 мл) та 2-МеТГФ (60 мл). Органічний шар виділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розчиняли у етилацетаті (2 мл) та розводили розчин гексанами (12 мл) при інтенсивному перемішуванні з одержанням твердої речовини. Цю тверду речовину виділяли фільтрацією та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 337,12 [M+H]⁺.

45 Синтез 2-(5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти (7):

До суспензії 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (12,75 г, 44,6 ммоль) у ДХМ (35 мл) додавали піридин гідрофторид (5,0 мл) при 0 °C. Суспензію перемішували при 0 °C впродовж 10 хвилин. До суспензії додавали розчин 2-(3-(трифторметил)-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-1(3bH)-іл)оцтової 50 кислоти (5,00 г, 14,9 ммоль) краплями. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж ще 15 хвилин. Реакційну суміш вливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію (300 мл) при інтенсивному перемішуванні. Органічний шар видаляли, а водний шар підкислювали до pH ~1 концентрованою HCl. Водну фазу екстрагували трьома порціями МТВЕ (метил-трет-бутилового ефіру). Об'єднані органічні шари сушили за допомогою сульфату натрію, фільтрували та концентрували. Отриману тверду речовину розводили у МТВЕ 55 (16 мл) та фільтрували для повного видалення отриманої твердої речовини. Потім розчин екстрагували 2 нормальним NaOH (16 мл). Водний шар розводили водою (16 мл) при інтенсивному перемішуванні та перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Отриману тверду речовину видаляли фільтрацією. Водний шар підкислювали шляхом 60 повільного, краплями, додавання концентрованої HCl до pH ~1 при інтенсивному перемішуванні

з одержанням твердого залишку. Тверду речовину виділяли фільтрацією, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 281,12 [M+H]⁺.

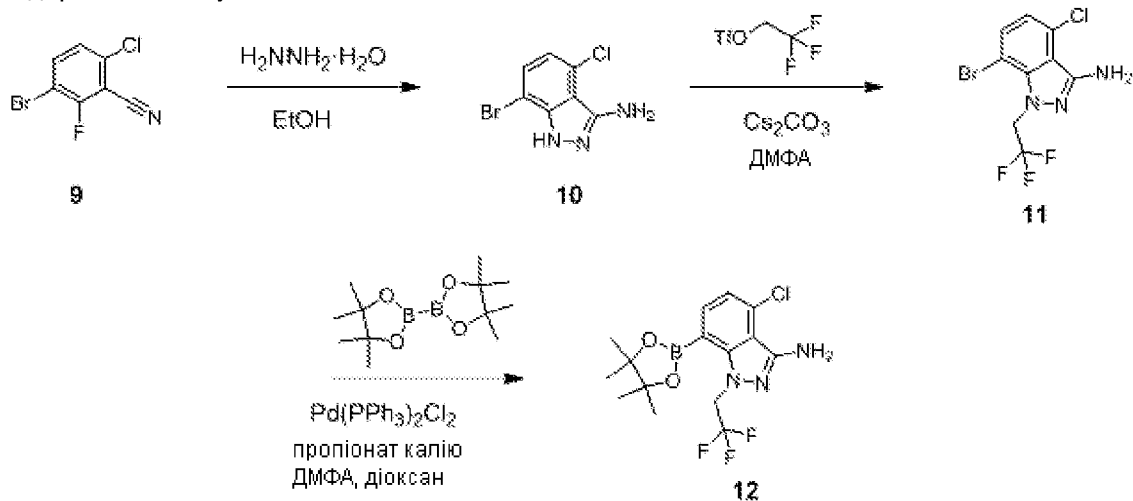
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (8a) та 2-((3bR,4aS)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (8b):

2-(5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтову кислоту розділяли на енантіомерні складові, зазначені у заголовку, шляхом хіральної НФХ за наступних умов: Інструмент: Thar 350 для препаративної СФХ; Колонка: ChiralPak IC-10 мк, 300×50мм (внутр. діам); Рухома фаза: 35 % ізопропанол (0,1 % NH₃·H₂O) та CO₂; швидкість потоку: 200 мл/хвил.; температура колонки: 38 °С; УФ-детекція: 220 нм; Підготовка зразку: Сполуку розчиняли у ізопропанолі до ~ 45 мг/мл; Ін'єкція: 6,5 мл на ін'єкцію. Аналітична НФХ [рухома фаза: А для CO₂ та В для ізопропанолу (0,05 % діетаноламіну); градієнт: В 20 %; А; Швидкість потоку: 2,35 мл/хвил.; колонка: Chiralpak IC-3, 150×4,6 мм, 3 мкм; довжина хвилі: 254 нм] 8a: t_r = 3,39 хвил., 8b: t_r = 2,17 хвил.

Сполука 8a - ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,93 (s, 2H), 2,52 – 2,43 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Приклад 2

Одержання сполуки 12



Синтез 7-бром-4-хлор-1H-індазол-3-аміну (10):

До 3-бром-6-хлор-2-фторбензонітрилу (13,9 г, 59,3 ммоль) у EtOH (етанолі) (60 мл) додавали гідразин моногідрат (5,77 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж 3 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали EtOH (20 мл) та залишали перемішуватися. Тверді речовини відділяли фільтрацією, промивали холодним EtOH та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 247,9 [M+H]⁺.

Синтез 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-3-аміну (11):

У реактор завантажували 7-бром-4-хлор-1H-індазол-3-амін (397,2 г, 1,6 моль) та Cs₂CO₃ (1052 г, 3,2 моль), потім розводили ДМФА (диметилформамідом) (4000 мл). До цієї суміші через крапельну лійку повільно додавали 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (463,2 г, 1,9 моль). Після завершення додавання реакційну суміш залишали перемішуватися впродовж 1 год., після чого повільно додавали H₂O (16 л). Після завершення додавання суміш залишали перемішуватися впродовж 12 год. при 15 °С. Суспензію фільтрували та суспендували зібрані тверді речовини у ДМФА (800 мл). До цієї суміші додавали H₂O (4800 мл) та збирали отримані тверді речовини фільтрацією та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 330,1 [M+H]⁺.

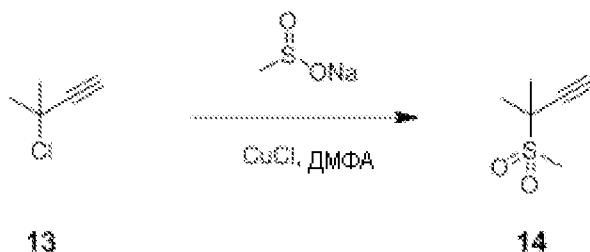
Синтез 4-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-3-аміну (12):

У реакційну посудину завантажували 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-3-амін (15,00 г, 45,66 ммоль), біс(пінаколато)дибор (17,39 г, 68,49 ммоль), пропіонат калію (15,36 г, 136,98 ммоль), діоксан (90 мл) та ДМФА (диметилформамід) (30 мл). Додавали біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (0,64 г, 0,91 ммоль) та дегазували реакційний розчин шляхом барботування аргону впродовж 2 хвил. Реакційну суміш нагрівали до 105 °С впродовж 4 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш

фільтрували через шар целіту та силікагелю, промиваючи етилацетатом. Фільтрат промивали 5 % розчином LiCl та сольовим розчином. Органічні шари відділяли, сушили та концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли сумішшю IPAс/гептан (1/10) при 60 °С, потім охолоджували до навколишньої температури та перемішували впродовж 15 с. Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. MS (m/z) 376,7 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

Приклад 3

Одержання сполуки 14

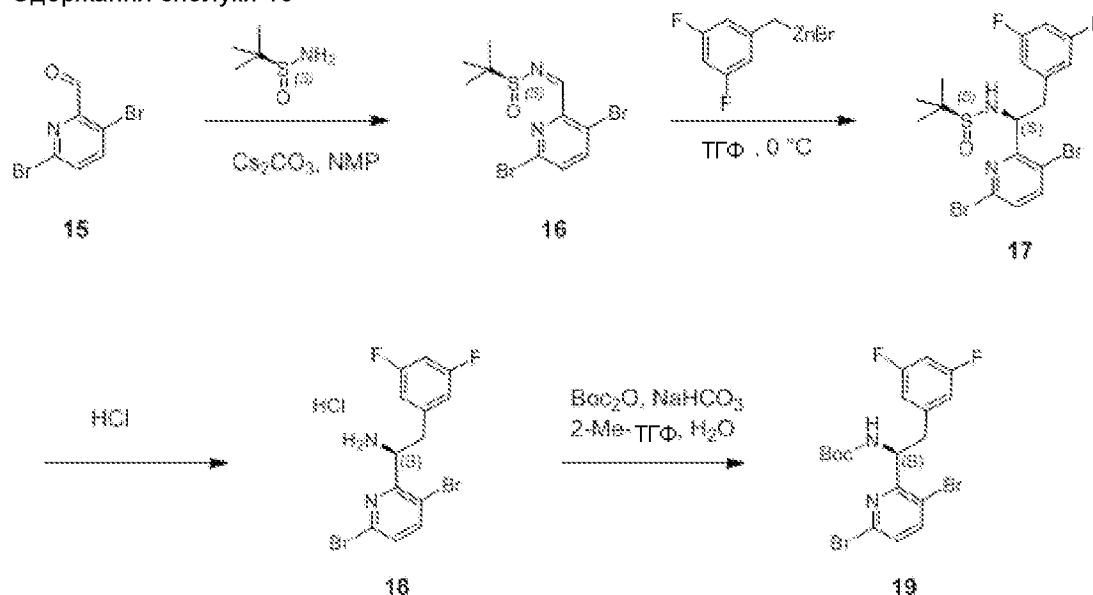


Синтез 3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ину (14):

До перемішуваної суспензії метансульфіналу натрію (18,47 г, 175,5 ммоль) та хлориду міді (I) (1,45 г, 14,6 ммоль) у ДМФА (диметилформамід) (50 мл) краплями додавали 3-хлор-3-метилбут-1-ин (15,00 г, 146,3 ммоль, 16,4 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали до 40 °С та перемішували впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розводили етилацетатом. Розчин промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар збирали та сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували. Розчин концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. Тпл.: 114,8–115,5 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Приклад 4

Одержання сполуки 19



Синтез (S)-N-((3,6-дибромпіридин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (16):

3,6-дибромпірідин-2-альдегід (76,0 г, 0,287 моль) та (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (36,51 г, 0,301 моль) об'єднували у NMP (N-метил-2-піролідоні) (200 мл). До реакційної суміші однією порцією додавали твердий Cs₂CO₃ (41,94 г, 0,316 моль). Реакційну суміш перемішували 2 год., потім охолоджували до 5 °С. До реакційної суміші додавали воду (1,3 л). Отриману суспензію перемішували впродовж 1 год., відділяли тверді речовини фільтрацією, промивали водою

(5x100 мл) та сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 368,9 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (17):

5 У реакційну посудину завантажували (S)-N-((3,6-дибромпіридин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (65,5 г, 177,95 ммоль), а потім ДМФА (диметилформамід) (260 мл). цю суміш перемішували впродовж 5 хвилин до гомогенності та охолоджували розчин до 8 °С. До реакційної суміші краплями додавали (3,5-дифторбензил)цинку бромід (0,5 М у ТГФ (тетрагідрофуран), 516,04 мл) впродовж 90 хвил. Цю суміш перемішували впродовж ще 2,5 год.

10 До реакційної суміші додавали % АсОН (оцтову кислоту) у воді (640 мл) впродовж 10 хвил., а потім однією порцією СРМЕ (циклопентилметиловий ефір) (320 мл). Цю суміш перемішували впродовж 5 хвил., нагрівали до кімнатної температури та розділяли шари. Органічний шар промивали 5 %ою АсОН (320 мл), потім обробляли 0,5М NaOH (330 мл) та промивали сольовим розчином. Органічний шар збирали, сушили за допомогою Na₂SO₄ та фільтрували. До

15 неочищеної суміші додавали MeOH (метанол) (33 мл). До перемішуваної суміші додавали краплями 3М HCl у СРМЕ (128 мл) впродовж 15 хвил. Після перемішування впродовж 1 год. осад видаляли фільтрацією. Фільтрат розводили гексаном (300 мл) та екстрагували продукт водою (450 мл). Водний шар підлужували 8 молярним NaOH та екстрагували циклопентилметиловим ефіром (375 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином,

20 сушили за допомогою Na₂SO₄ та фільтрували, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у розчині, яку використовували безпосередньо у наступній реакції. МС (m/z) 497,0 [M+H]⁺.

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етан-1-аміну (18):

Отриманий розчин (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід розводили циклопентилметиловим ефіром до об'єму 700 мл, та

25 додавали до цієї суміші ацетонітрil (350 мл). У перемішувану суміш додавали концентровану HCl (37 %, 16,4 мл) краплями впродовж 10 хвил. при кімнатній температурі. Густу суспензію енергійно перемішували впродовж 4 год. Тверді речовини фільтрували та промивали сумішшю 2:1 СРМЕ (циклопропілметиловий ефір):ацетонітрil, у результаті чого отримували зазначену у

30 заголовку сполуку. МС (m/z) 393,3 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил-(S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етилкарбамату (19):

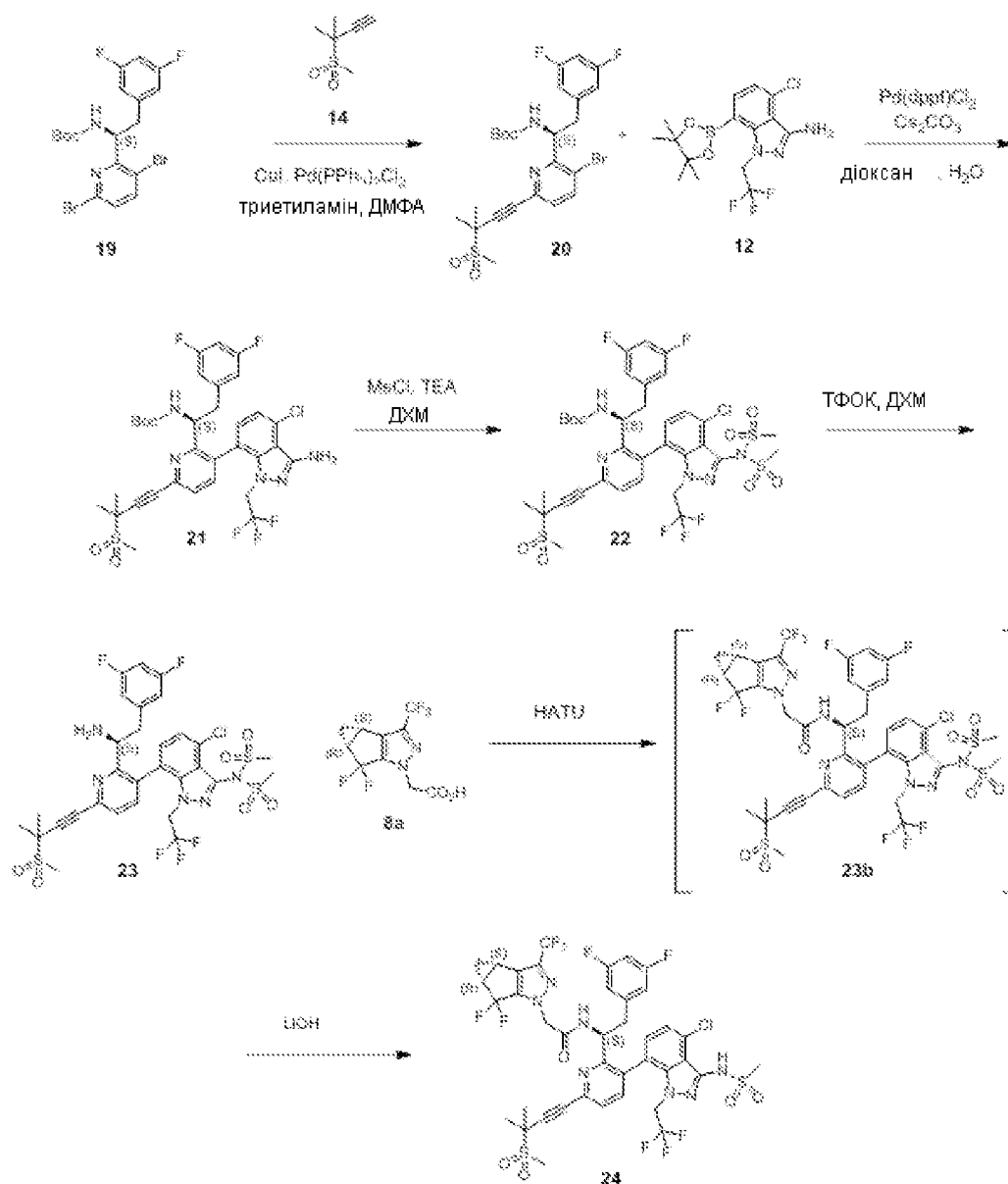
У реакційну посудину завантажували 2-МеТГФ (190 мл), воду (190 мл) та (S)-1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етан-1-амін (46,9 г, 0,11 моль), а потім порціями

35 додавали NaHCO₃ (30,34 г, 0,36 моль). Реакційну суміш охолоджували до 5 °С та додавали ди-трет-бутил дикарбонат (27,47 г, 0,13 моль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 2 год. та при температурі навколишнього середовища впродовж 2 год. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували МТВЕ (метил-трет-бутиловим ефіром). Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили та концентрували. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС

40 (m/z) 492,8 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,85 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 3H), 5,33 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,36 (s, 9H).

Приклад 5

Одержання Формули (Ib) (сполука 24)



Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (20)

У реактор завантажували трет-бутил-(S)-(1-(3,6-дибромпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (50,00 г, 101,8 ммоль), 3-метил-3-метилсульфоніл-бут-1-ин (17,86 г, 122,2 ммоль), ДМФА (диметилформамід) (90 мл) та Et_3N (триметиламін) (42,5 мл, 305,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Біс(трифенілфосфін)паладію (II) дихлорид (2,14 г, 3,1 ммоль) та додавали йодид міді (I) (0,58 г, 3,1 ммоль). Через 30 хвил. реакційну суміш розводили ацетонітрилом (MeCN) (200 мл), а потім додавали краплями 7% водний NH_4Cl (200 мл). Утворилася кашка, температуру якої доводили до температури навколишнього середовища. Через 3 год. збирали тверді речовини фільтрацією. Залишок на фільтрі двічі промивали сумішшю MeCN /вода (1:1, 75 мл) та МТВЕ (метил-трет-бутиловим ефіром) (75 мл). Тверду речовину сушили, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,57 – 5,45 (m, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 4H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,40* (s, 7H), 1,30* (s, 2H). *позначає присутність атропізомерів у співвідношенні 4,6:1.

Синтез трет-бутил (S)-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамату (21):

Трет-бутил-(S)-(1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-

дифторфеніл)етил)карбамат (1000,0 мг, 1,79 ммоль), 4-хлор-7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-3-амін (808,5 мг, 2,15 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (65,6 мг, 0,09 ммоль) та карбонат цезію (876,7 мг, 2,69 ммоль) завантажували у круглодонну колбу та поміщали у атмосферу аргону. Додавали діоксан (10 мл) та воду (2 мл) та дегазували суспензію шляхом барботування аргону впродовж 60 секунд. Після дегазування реакційну колбу оснащували зворотним холодильником та нагрівали до 80 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та видаляли водний шар. Органічний шар концентрували під вакуумом, а отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 726.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 – 7,55 (m), 7,55 – 7,42 (m), 7,16 – 7,06 (m), 7,07 – 6,96 (m), 6,89 (d), 6,60 (tt), 6,44 (dd), 6,20 (d), 6,16 (d), 6,08 (s), 5,69 – 5,53 (m), 5,29 (s), 5,26 (d), 4,95 – 4,85 (m), 4,64 (q), 4,59 – 4,46 (m), 4,36 – 4,19 (m), 3,94 – 3,76 (m), 3,64 – 3,54 (m), 3,18 (s), 3,17 (s), 3,01 – 2,84 (m), 2,78 – 2,68 (m), 1,86 – 1,82 (m), 1,38 (s), 1,34 (s), 1,26 (s), 1,23 (s), 1,15 (s).

Синтез трет-бутил (S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(метилсульфоніл)метилсульфонамід)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (22):

Трет-бутил (S)-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамат (37,89 г, 52,18 ммоль) розчиняли у метиленхлориді (380 мл) при перемішуванні при температурі навколишнього середовища. До цього додавали триетиламін (21,82 мл, 156,54 ммоль), після чого повільно додавали метансульфонілхлорид (8,08 мл, 104,36 ммоль). Коли реакція завершалась, додавали воду (200 мл) та перемішували впродовж 0,5 год. Відділяли органічний шар та один раз екстрагували водний шар метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували до маленького об'єму. Додавали гексани. Рідку суспензію декантували. Тверду речовину, що залишилася, сушили при зниженому тиску, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 882,69 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,87 (d), 7,83 (d), 7,76 (s), 7,74 (s), 7,69 (s), 7,67 (s), 7,65 (s), 7,52 – 7,47 (m), 7,46 (s), 7,37 (d), 7,33 (d), 7,11 – 7,03 (m), 4,79 – 4,55 (m), 4,51 (t), 4,36 (dt), 4,20 – 4,05 (m), 3,64 (s), 3,62 (s), 3,60 (s), 3,59 (s), 3,23 (s), 3,04 (d), 3,01 (d), 2,95 – 2,83 (m), 1,81 (s), 1,34 (s), 1,29 (s), 0,98 (s).

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)-бут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-3-іл)-N-(метилсульфоніл)метансульфонамід (23):

До трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(метилсульфоніл)метилсульфонамід)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (39 г, 44 ммоль), розчиненого у метиленхлориді (120 мл), додавали трифтороцтову кислоту (80 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 50 хвилин. Реакційну суміш розводили метиленхлоридом та повільно вливали у льодяний насичений розчин NaHCO₃. Органічний шар відділяли, промивали водою та сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували досуха, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 782,84 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (d), 7,54 – 7,44 (m), 7,40 (d), 7,33 (d), 7,20 (d), 6,66 – 6,57 (m), 6,44 (d), 6,33 (d), 6,17 (d), 4,64 (s), 3,68 (s), 3,64 (s), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,19 (s), 3,05 (dd), 2,85 – 2,72 (m), 1,86 (s), 1,62 (s).

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамід)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-етил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетамід (24):

(S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-індазол-3-іл)-N-(метилсульфоніл)-метансульфонамід (1757 мг, 2,25 ммоль), 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтову кислоту (666 мг, 2,36 ммоль) та НАТУ (1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній 3-оксид гексафторфосфат) (854 мг, 2,25 ммоль) завантажували у круглодонну колбу та розчиняли у ДМФА (диметилформаміді) (10,0 мл). До розчину швидко краплями додавали N,N-діізопропілетиламін (0,80 мл, 4,49 ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин з одержанням проміжної сполуки 23b, яку не виділяли (МС (m/z) 1046,65 [M+H]⁺). До розчину додавали 2н. вод. розчин гідроксиду натрію (5,0 мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин.

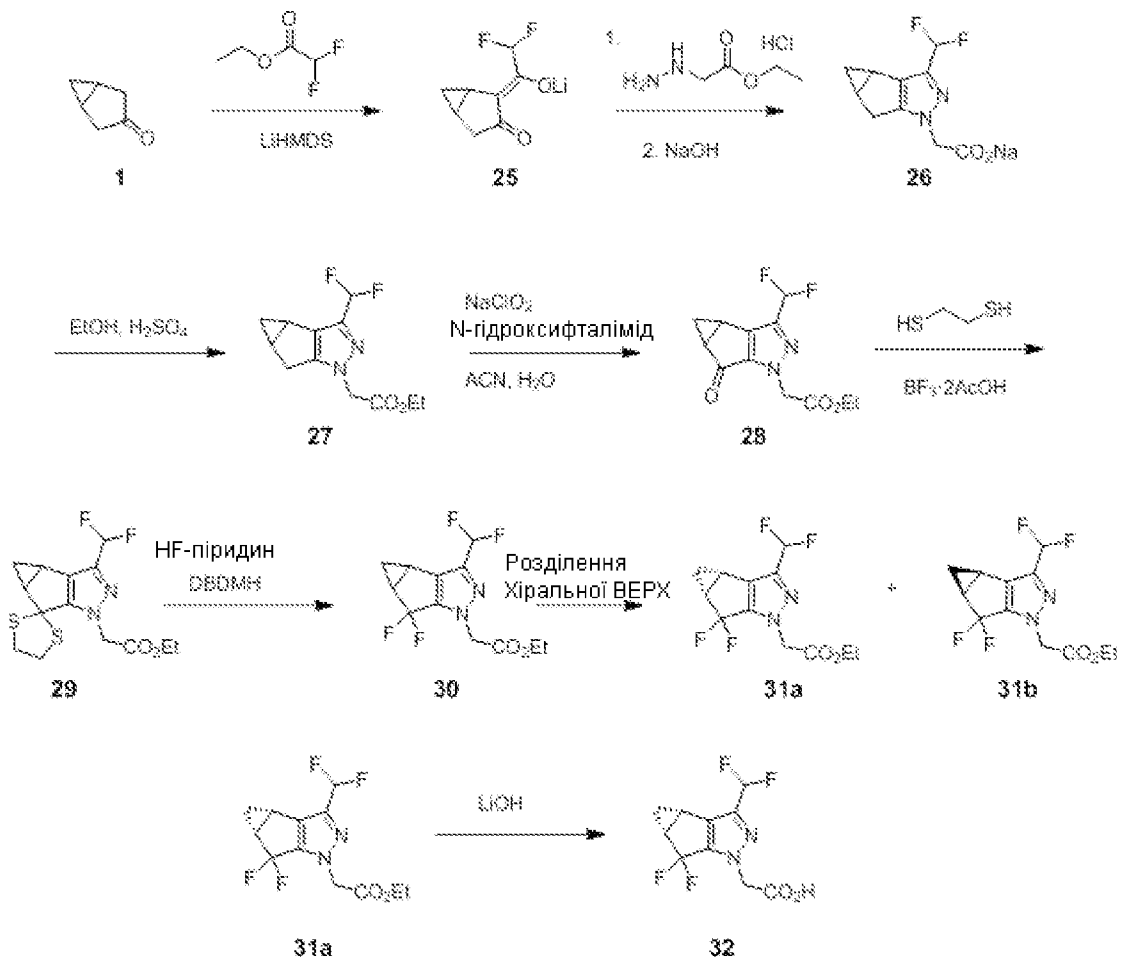
Реакційну суміш розділяли між водою та етилацетатом. Органічний шар збирали та промивали двома порціями 5 % розчину хлориду літію, а потім сольовий розчином. Органічний шар виділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді аморфної твердої речовини. МС (m/z) 968,24 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,87 – 7,57 (m), 7,33 – 7,09 (m), 6,80 – 6,70 (m), 6,54 (d), 6,47 (d), 6,37 – 6,19 (m), 5,02–4,94(m), 4,90 – 4,70 (m), 4,70 – 4,51 (m), 3,94 (dq), 3,32–3,28 (m), 3,23 (d), 3,07 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Гц), 2,93 (dd), 2,68 – 2,35 (m), 1,81 (s), 1,41 (q), 1,12 – 1,00 (m), ^{19}F -ЯМР (377 МГц, Метанол- d_4) δ –63,65, –71,78 (t), –72,35 (t), –82,75 (dd), –105,70 (ddd), –111,73 – –113,10 (m).

Щоб більш повно охарактеризувати 23b, цю сполуку виділяли. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (d), 8,99 (d), 7,96 (d), 7,83 (d), 7,80 (d), 7,76 (d), 7,45 (d), 7,41 (d), 7,31 (d), 7,02 (tt), 6,92 (m), 6,91 (d), 6,48 (m), 4,92 (m), 4,88 (d), 4,79 (d), 4,73 (d), 4,71 (m), 4,69 (m), 4,62 (m), 4,60 (m), 4,38 (dq), 4,12 (dq), 3,68 (s), 3,66 (s), 3,63 (s), 3,58 (s), 3,26 (s), 3,12 (dd), 3,05 (dd), 2,97 (dd), 2,78 (dd), 2,59 (m), 2,53 (m), 1,75 (s), 1,39 (m), 0,98 (m).

Одержання 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтової кислоти (32)

Приклад 6

Одержання сполуки 32



Синтез 2,2-дифтор-1-(3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2-іліден)етан-1-олату літію (25):

Зазначену у заголовку сполуку отримували у відповідності зі способом, представленим для синтезу сполуки 2, із застосуванням етил-2,2-дифторацетату. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,17 (t, $J = 53,6$ Гц, 1H), 2,78–2,73 (m, 1H), 2,44–2,39 (m, 1H), 2,25–2,24 (m, 1H), 1,70–1,69 (m, 1H), 1,22–1,14 (m, 1H), 0,31–0,27 (m, 1H).

Синтез 2-(3-(диформетил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату натрію (26):

Me-ТГФ (1,32 л) додавали у 4-літровий реактор, після чого додавали 2,2-дифтор-1-(3-оксобіцикло[3.1.0]гексан-2-іліден)етан-1-олат літію (247 г, 1,32 моль). До цієї суміші повільно додавали HCl (4н. у діоксані) (0,685 л, 2,74 моль), підтримуючи внутрішню температуру близько 20 °С. Після додавання етилгідразиноацетату гідрохлориду (212,05 г, 1,372 моль) отриману суміш перемішували при 20 °С впродовж 4 год. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С впродовж ночі. До реакційної суміші повільно додавали 10 н. водний NaOH (0,548 л, 5,48 моль) та підтримували внутрішню температуру на рівні 20 °С. Після додавання додавали 300 мл MeТГФ та перемішували отриману суспензію при 20 °С впродовж 3 год. Суспензію відділяли від рідини та фільтрували. Залишок на фільтрі промивали гексаном (1 л) та сушили у вакуумній печі при 56 °С, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку, яку використовували безпосередньо на наступному етапі. МС (m/z) 229,1 [M-Na+H]⁺.

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (27):

Етил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетат з попереднього етапу завантажували у реактор об'ємом 4 л, після чого додавали EtOH (3,5 л) та концентровану H₂SO₄ (152 мл, 2,74 моль). Отриману суміш перемішували із зворотним холодильником впродовж 2 год. Знижували кількість EtOH до 150 мл під вакуумом. Повільно додавали H₂O (500 мл). Тверді речовини збирали та промивали водою та NaHCO₃, а потім гексаном (500 мл). Тверду речовину сушили у печі при 45 °С, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 257,1 [M+H]⁺.

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (28):

Зазначену у заголовку сполуку отримували у відповідності зі способом, представленим для синтезу сполуки 4, із застосуванням етил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату. МС (m/z) 271,1 [M+H]⁺.

Синтез етил 2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-1(3bH)-іл)ацетату (29):

До етил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (148,5 г, 0,55 моль) у ДХМ (2,0 л) однією порцією додавали етан-1,2-дитіол (88,0 г, 0,94 моль), а потім BF₃·2AcOH (175,8 г, 0,94 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Систему охолоджували до 0 °С та нейтралізували насиченим водним NaHCO₃ (1000 мл). Відділяли органічний шар, промивали сольовим розчином (500 мл) та сушили за допомогою Na₂SO₄. Розчинники видаляли під вакуумом та очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 347,1 [M+H]⁺.

Синтез етил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (30):

Розчин DBDMH (99 г, 0,35 моль) у ДХМ (120 мл) охолоджували до -8 °С у тефлоновому флаконі. Краплями додавали HF/Py (120 мл) впродовж періоду тривалістю 30 хвил. Реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 30 хвил. Краплями додавали розчин етил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигідроспіро[циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-5,2'-[1,3]дитіолан]-1(3bH)-іл)ацетату (40 г, 0,12 моль) у ДХМ (80 мл) впродовж періоду тривалістю 15 хвил. при -78 °С. Отриману суміш перемішували впродовж 30 хвил., потім повільно нагрівали до -30 °С та перемішували впродовж 1,5 год. Реакційну суміш повільно вливали у вод. NaHCO₃ (500 мл) та екстрагували етилацетатом (500 мл x3). Об'єднаний органічний шар промивали 10 % водним Na₂S₂O₃ (500 мл), сольовим розчином (500 мл) та сушили за допомогою Na₂SO₄. Розчинники видаляли під вакуумом, у результаті чого отримували неочищений продукт, який потім очищали колонковою хроматографією, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 293,2 [M+H]⁺.

Розчин етил-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (31a) та етил-2-((3bR,4aS)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетату (31b):

Етил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетат розділяли на складові зазначені у заголовку енантіомери хіральної ВЕРХ за наступних умов: колонка: ChiralPak AD; рухома фаза: Hex/3C EtOH = 95/5; кімнатна температура; УФ-детекція: 250 нм. Аналітична ВЕРХ [рухома фаза: гекс/3C EtOH = 95/5; швидкість потоку: 0,75 мл/хвил.; колонка: Chiralpak AD-H, 150×4,6 мм, 5 мкм; довжина хвилі: 220 нм] 31a: t_r = 5,30 хвил., 31b: t_r = 7,00 хвил.

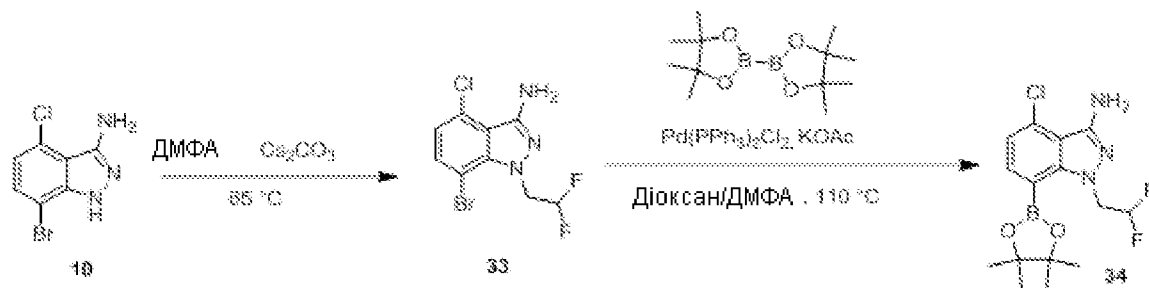
Сполука 31a - ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,63 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,13-1,12 (m, 1H).

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)оцтової кислоти (32):

До розчину етил-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]піразол-1-іл)ацетату (26 г, 89,0 ммоль) у ТГФ (180 мл), MeOH (90 мл) та воді (90 мл) додавали LiOH (5,13 г, 213,5 ммоль). Цю суміш перемішували впродовж 4 год. Цю суміш концентрували з видаленням більшої частини ТГФ та MeOH, водну фазу підкислювали 1-нормальною HCl до pH 2-3, потім екстрагували етилацетатом (600 мл x2). Органічну фазу відділяли та об'єднували, сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. MS (m/z) 265,0 [M+H]⁺.

Приклад 7

Одержання сполуки 34



Синтез 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-3-аміну (33):

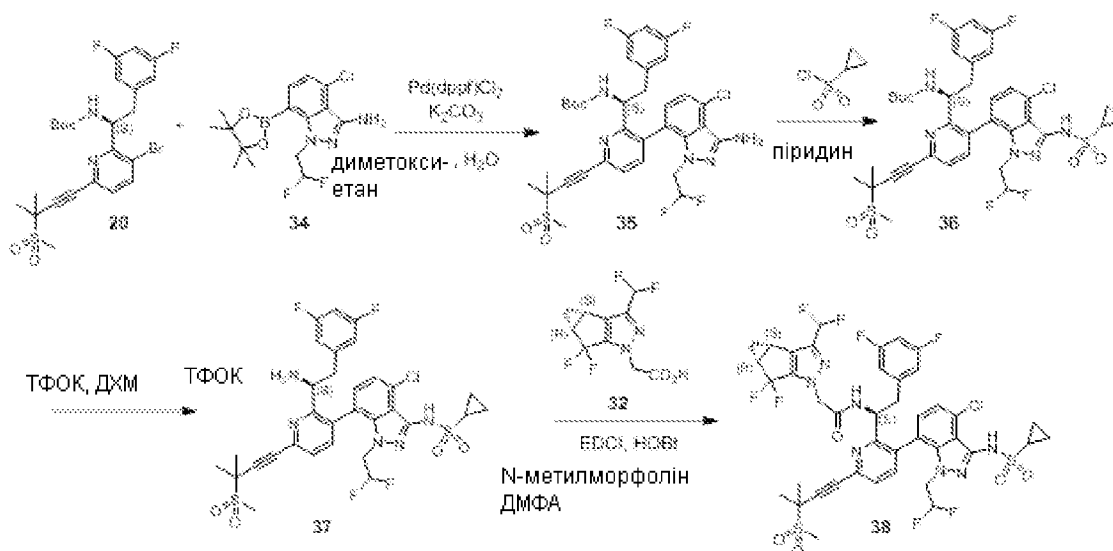
У 2000-мл 4-горлу круглодонну колбу поміщали 7-бром-4-хлор-1H-індазол-3-амін (130 г, 527,40 ммоль, 1,00 еквів.), N,N-диметилформамід (1300 мл), Cs₂CO₃ (260 г, 797,99 ммоль, 1,50 еквів.) при перемішуванні впродовж 20 хвил., після чого додавали 1,1-дифтор-2-йодоетан (122 г, 635,59 ммоль, 1,20 еквів.). Отриману суміш перемішували впродовж ночі при 65 °C, потім охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували шляхом додавання 3 л суміші вода/лід, екстрагували 3x1,5 л етилацетату. Об'єднаний органічний шар промивали 1x1,5 л H₂O, 1x1,5 л сольового розчину, сушили за допомогою безводного сульфату натрію, концентрували під вакуумом та перекристалізовували з етанолу, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. MS (m/z) 312,1 [M+H]⁺.

Синтез 4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-аміну (34):

У 3000-мл 4-горлу круглодонну колбу, продуту азотом та підтримувану у нейтральній атмосфері азоту, поміщали 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-3-амін (80 г, 257,63 ммоль, 1,00 еквів.), 1,4-діоксан (800 мл), N,N-диметилформамід (800 мл), KOAc (76 г, 774,40 ммоль, 3,00 еквів.), 4,4,5,5-третраметил-2-(третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (197 г, 775,78 ммоль, 3,00 еквів.) та Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 г, 11,40 ммоль, 0,04 еквів.). Суміш перемішували впродовж 4 год. при 110 °C, потім охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували шляхом додавання 5 л суміші вода/лід, екстрагували 2x2 л етилацетату. Об'єднаний органічний шар промивали 1x1 л води, 1x1 л сольового розчину, сушили за допомогою безводного сульфату натрію та концентрували під вакуумом. Залишок наносили на колонку з силікагелем, наносили на колонку з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат/петролейний ефір (1:10), у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. MS (m/z): 358 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (DMCO-d₆, 300МГц, ppm): δ7,63-7,66 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, d), 6,06-6,43 (1H, t), 5,46 (2H, s), 4,90-5,01 (2H, t), 1,34 (12H, s).

Приклад 8

Одержання Формули (IIb) (сполука 38)



Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-карбамату (35):

Трет-бутил-(S)-(1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (300 мг, 0,53 ммоль), 4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол-3-амін (250 мг, 0,7 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (14 мг, 0,016 ммоль) та карбонат калію (186 мг, 1,35 ммоль) завантажували у пробірку для мікрохвильової обробки та поміщали у атмосферу аргону. Додавали диметоксиетан (2,5 мл) та воду (0,3 мл) та нагрівали реакційну суміш до 130 °C у мікрохвильовому реакторі (Biotage® Initiator+) впродовж 7 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розділяли між EtOAc та 0,1 н. HCl. Водний шар видаляли, органічний шар концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z) 708,20 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,91 – 7,50 (m), 7,28 – 6,89 (m), 6,88 – 6,65 (m), 6,56 (dd), 6,46 – 6,17 (m), 6,08 – 5,60 (m), 4,76 – 4,47 (m), 4,04 – 3,73 (m), 3,73 – 3,41 (m), 3,22 (s), 3,17 – 2,69 (m), 1,80 (s), 1,29 (d), 0,98 (d).

Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (36):

Трет-бутил (S)-(1-(3-(3-аміно-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамат (700 мг, 0,99 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (24 мг, 0,2 ммоль) розчиняли у піридині (2 мл) при перемішуванні при температурі навколишнього середовища. До цієї суміші додавали циклопропан-1-сульфонілхлорид (222 мкл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C до завершення реакції. Додавали воду та перемішували впродовж 1 год. та збирали отриманий осад вакуумною фільтрацією, потім розчиняли у метиленхлориді, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 812,44 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,93 – 7,58 (m), 7,50 – 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 – 6,51 (m), 6,47 – 6,29 (m), 6,18 – 5,65 (m), 4,77 – 4,43 (m), 4,31 – 4,08 (m), 3,99 – 3,63 (m), 3,22 (s), 3,18 – 2,71 (m), 1,80 (s), 1,28 (s), 1,20 – 0,76 (m).

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-3-іл)циклопропан-сульфонаміду (37):

До розчину трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)карбамату (705 мг, 0,87 ммоль) у метиленхлориді (5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год., потім повільно вливали у насичений розчин бікарбонату натрію. Його екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку. МС (m/z): 712,34 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,93 – 7,58 (m), 7,50 – 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 – 6,51 (m),

6,47 - 6,29 (m), 6,18 - 5,65 (m), 4,77 - 4,43 (m), 4,31 - 4,08 (m), 3,99 - 3,63 (m), 3,22 (d), 3,18 - 2,71 (m), 1,80 (d), 1,28 (s), 1,20 - 0,76 (m).

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамідо)-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-7-іл)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)ацетаміду (38):

(S)-N-(7-(2-(1-аміно-2-(3,5-дифторфеніл)етил)-6-(3-метил-3-(метилсульфоніл)бут-1-ин-1-іл)піридин-3-іл)-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-індазол-3-іл)циклопропан-сульфонамід (514 мг, 0,72 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагідро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]піразол-1-іл)оцтову кислоту (191 мг, 0,72 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (49 мг, 0,36 ммоль) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (180 мг, 0,94 ммоль) завантажували у круглодонну колбу та розчиняли у ДМФА (10 мл). Додавали N-метилморфолін (0,20 мл, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища впродовж 30 хвилин. Додавали воду та перемішували впродовж 1 год. Утворений осад збирали вакуумною фільтрацією, потім розчиняли у метиленхлориді, сушили за допомогою $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою ВЕРХ, у результаті чого отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді солі ТФОК. МС (m/z) 958,88 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,90 – 7,56 (m), 7,30 – 7,07 (m), 6,91 – 6,54 (m), 6,54 – 6,39 (m), 6,37 – 6,21 (m), 6,16 – 5,70 (m), 4,85 – 4,57 (m), 4,34 – 4,12 (m), 3,87 – 3,41 (m), 3,23 (s), 3,17 – 3,02 (m), 3,00 – 2,77 (m), 2,57 – 2,37 (m), 1,81 (s), 1,50 – 0,84 (m).

Біологічні приклади

Приклад А

Тест А: Дослідження протівірусної активності на клітинах МТ4

Для дослідження протівірусної активності 0,4 мкл 189Х досліджуваної концентрації 3-кратно серійно розведеної у ДМСО сполуки додавали до 40 мкл середовища для вирощування клітин (RPMI 1640, 10 % ФБС, 1 % пеніцилін-стрептоміцин, 1 % L-глутамін, 1 % HEPES) у кожен лунку 384-лункового планшета (10 концентрацій) у чотирьох повторях.

Аліквоти клітин МТ4 об'ємом 1 мл попередньо інфікували впродовж 3 год. при 37 °С із застосуванням 25 мкл середовища для росту клітин (імітація інфікування) або свіжого 1:250 розведення маточного розчину HIV-IIIb (компанія ABI) (при значенні множинності зараження (m.o.i.) 0,004). Інфіковані та неінфіковані клітини розводили у середовищі для росту клітин та додавали 35 мкл (2000 клітин) у кожен лунку планшетів для аналізу.

Планшети для аналізу тримали у інкубаторі із зволоженням при 5 % CO₂ та при 37 °С. Після 5 інкубації у кожен лунку планшета для аналізу додавали 25 мкл 2Х концентрованого реагенту CellTiter-Glo™ Reagent (№ за каталогом G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI, США). Клітини лізували шляхом інкубації при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, після чого зчитували хемілюмінесценцію із застосуванням планшетного рідеру Envision (PerkinElmer). Розраховували значення EC₅₀ як концентрацію сполуки, яка викликає 50% зниження сигналу люмінесценції, що є мірою реплікації ВІЛ-1.

Приклад В

Тест В: Дослідження цитотоксичності

Цитотоксичність сполуки та відповідні значення CC₅₀ визначали, використовуючи протокол, описаний для тесту протівірусної активності (Тест А), за тим виключенням, що використовували неінфіковані клітини.

Як видно з таблиці нижче, сполука відповідно до даного винаходу демонструє протівірусну активність (Тест А) у порівнянні зі Сполукою А та Сполукою В.

Сполука	EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)
Сполука 24	0,185	30068
Сполука 38	0,399	55218
Сполука А	1,715	21839
Сполука В	2,991	14491

Приклад С

Тест С. Аналіз фармакокінетики після внутрішньовенного введення щурам, собакам породи бігль та яванським макакам

Досліджувані вироби та склад

Сполуку 24 та 38 для внутрішньовенного введення готували у 5 % етанолу, 20 % PG, 45 %

ПЕГ 300, 30 % води при pH 2 (0,01н. HCl) у кількості 0,5 мг/мл. Дози сполуки А та сполуки В для внутрішньовенної інфузії готували у стерильному розчині, що містить % етанолу, 45 % ПЕГ 400 та 50 % води (pH 2,0) у кількості 0,5 мг/мл. Усі склади для внутрішньовенного введення були виготовлені у формі розчину.

5 Використовувані тварини

Кожна група щурів для внутрішньовенного введення складалася із 3 самців щурів Спрег-Доулі. На момент введення маса щурів складала у цілому від 0,317 до 0,355 кг. Тваринам не давали їжі впродовж ночі перед введенням та до 4 год. після введення. Кожна група собак для внутрішньовенного введення складалася із 3 самців собак породи бігль, які не використовувалися раніше у експериментах. На момент введення маса тварин складала ~ 10-12 кг. Тваринам не давали їжі впродовж ночі перед введенням та до 2 год. після введення.

Кожна група яванських макак для внутрішньовенного введення складалася із 3 самців яванського макака, які не використовувалися раніше у експериментах. На момент введення маса тварин складала ~3,2-4 кг. Тваринам не давали їжі впродовж ночі перед введенням та до 2 год. після введення.

15 Введення

У випадку групи внутрішньовенної інфузії досліджувану сполуку вводили шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Швидкість інфузії підбирали у відповідності з масою тіла кожної тварини таким чином, щоб доставити дозу, що дорівнює 1 мг/кг при 2 мл/кг.

20 Збирання зразків

Брали серійні зразки крові (об'ємом приблизно 0,4 мл кожен для щурів та 1,0 мл для собак) у зазначені моменти часу після введення кожній тварині. Зразки крові збирали в пробірки Vacutainer™ (Becton-Discinson Corp, New Jersey, США), які містять ЕДТА як антикоагулянт та відразу поміщали на вологий лід до центрифугування з метою одержання плазми. Центрифугування починали впродовж 1 години після збирання. Усі зразки поміщали у 960 лункові пробірки та тримали на сухому льоді до розміщення на зберігання при температурі приблизно -70 °С.

25 Визначення концентрацій сполуки Формули (I) у плазмі

Для вимірювання концентрації досліджуваних сполук у плазмі використовували метод РХ/МС/МС.

30 Розрахунки

Некомпартментний аналіз фармакокінетики проводили за результатами визначення концентрації у плазмі від часу. Зведені фармакокінетичні параметри приведені у таблицях нижче.

Сполука	КЛ у щурів (л/год./кг)	V _{ss} у щурів (л/кг)	t _{1/2} у щурів (год.)	КЛ у собак (л/ч/кг)	V _{ss} у собак (л/кг)	t _{1/2} у собак (год.)	КЛ у макак (л/год./кг)	V _{ss} у макак (л/кг)	t _{1/2} у макак (год.)
Сполука 24	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Сполука 38	0,08	1,8	19	0,33	1,77	7	0,21	2,1	9,5
Сполука А	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Сполука В	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4
КЛ: спостережуваний кліренс; V _{ss} : об'єм розподілу у стаціонарному стані; t _{1/2} : кінцевий час напівжиття									

Сполука	C _{max} у щурів	AUC _{inf} (мкМ·год.) у собак	C _{max} у собак	AUC _{inf} (мкМ·год.) у собак	Яван. C _{max}	Яван. AUC _{inf} (мкМ·год.)
Сполука 24	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Сполука 38	2,4	13	1,6	3,3	1,3	4,9
Сполука А	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6
Сполука В	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9
AUC _{inf} : Площа під кривою t = 0 до нескінченності; C _{max} : максимальна концентрація у плазмі						

Приклад D

Тест D. Метаболічна стабільність у культурі гепатоцитів печінки людини

Радіомічені досліджувані сполуки, у структуру яких замість одного або більше атомів водню

введений тритій, отримували за способами, відомими у даній галузі.

Радіомічені сполуки інкубували у об'єднаних кріоконсервованих гепатоцитах при концентрації субстрату, рівній 0,25 мкМ, та концентрації радіоактивності, рівній 10 мкКі/мл. Кінцева концентрація гепатоцитів складала 1 мільйон клітин/мл. Реакційну суміш гепатоцити/сполука розчиняли у буфері InVitroGRO™ KHB (№ за каталогом Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD) при pH 7,4. Інкубацію здійснювали у двох повторах. Контроль без клітин та позитивний контроль включали у всі інкубації. Інкубації здійснювали при м'якому струшуванні при температурі у інкубаторі 37 °C та вологості атмосфери 95 % /5 % CO₂ (об./об.). Аліквоти (100 мл) брали через 0, 1, 3 та 6 год. та додавали у 200 мл нейтралізуючого розчину, який містив 0,1 % (об./об.) ТФОК у суміші 5 % вода/95 % ацетонітрил (об./об.). Зразки поміщали на шейкер на 10 хвил., після чого центрифугували при 3000 g впродовж 30 хвил. Зразки надосадової рідини досліджували на сцинтиляційному аналізаторі Dionex HPLC/PerkinElmer Flow Scintillation Analyzer як описано нижче.

Рідинна хроматографія - радіохроматографія

Кількісний аналіз здійснювали шляхом порівняння піків радіомічених метаболітів та вихідних сполук, визначених на аналізаторі Radiomatic 625TR Flow Scintillation Analyzer, з'єднаному з хроматографічною системою Dionex/Chromeleon. Використовували колонку Phenomenex Synergi fusion RP (150 x 4,6 мм, 4 мм), яку підтримували при 32 градусах Цельсія. Рухома фаза А складалася з 0,1 % (об./об.) ТФОК у суміші 99 % вода/1 % ацетонітрил (об./об.). Рухома фаза В складалася із 0,1 % (об./об.) ТФОК у суміші 5 % вода/95 % ацетонітрил (об./об.). Швидкість потоку складала 1 мл/хвил. при використуваному об'ємі ін'єкції 100 мл. Використовували наступний градієнт: рухому фазу В лінійно підвищували від до 75 % протягом 47 хвил., підтримували на рівні 75 % впродовж 3 хвил., знову міняли на 2 %, підтримували на рівні 2 % впродовж 10 хвил.

Метаболічну стабільність визначали шляхом вимірювання відносного вмісту метаболітів та вихідної сполуки в залежності від часу, та розрахунку на основі цих даних швидкості зникнення батьківської сполуки. Дані відносно стабільності застосовували для розрахунку значень очікуваного печінкового кліренсу у відповідності з методами, відомими у даній галузі. Значення очікуваного печінкового кліренсу у людини показані у приведеній нижче таблиці.

	Прогнозований печінковий кліренс у людини (л/год./кг)
Сполука 24	0,01
Сполука 38	0,02
Сполука А	0,09
Сполука В	0,04

З приведених вище порівняльних даних можна зробити наступні висновки:

Сполука 24 більш ефективна у тесті противірусної активності проти ВІЛ у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 9 та приблизно у 16 відповідно більш ефективна). Сполука 24 має більш тривалий кінцевий період напівжиття in vivo у щурів у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 14 та приблизно у 9 разів більш тривалий, відповідно). Сполука 24 характеризується більш низьким кліренсом in vivo у щурів, у порівнянні зі сполуками А та В (у приблизно 10 та у приблизно 8,6 разів більш низьким, відповідно). Сполука 24 має більш тривалий кінцевий період напівжиття in vivo у собак у порівнянні зі сполуками А та В (у приблизно 5 та у приблизно 4 рази більш тривалий, відповідно). Сполука 24 має більш низький кліренс in vivo у собак, ніж сполуки А та В (приблизно у 3 та приблизно у 4 рази більш низький, відповідно). Сполука 24 більш стабільна у гепатоцитах людини та має більш низький прогнозований печінковий кліренс у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 9 та приблизно у 4 у рази більш стабільна, відповідно).

Приведенні вище данні демонструють, що сполука 24 має покращену противірусну активність та фармакокінетичний профіль (на що вказує більш тривалий час напівжиття у щурів та собак та більш низький прогнозований кліренс у людини) у порівнянні зі сполуками А та В.

Крім того, сполука 38 більш ефективна у тесті противірусної активності проти ВІЛ у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 4 та приблизно у 8 разів більш ефективна, відповідно). Сполука 38 має більш тривалий кінцевий період напівжиття in vivo у щурів у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 9,5 та приблизно у 6,3 разів більш тривалий, відповідно). Сполука 38 характеризується більш низьким кліренсом in vivo у щурів у порівнянні зі сполуками А та В (у приблизно 6,3 та у приблизно 5,4 разів більш низький, відповідно). Сполука

38 має значення кліренсу in vivo та кінцевого часу напівжиття у собак, близькі до відповідних значень сполук А та В. Сполука 38 більш стабільна у гепатоцитах людини та має більш низький прогнозований печінковий кліренс у порівнянні зі сполуками А та В (приблизно у 4,5 та приблизно у 2 рази більш стабільна, відповідно).

Приведенні вище данні демонструють, що сполука 38 має підвищену противірусну активність та покращений фармакокінетичний профіль (на що вказує більш тривалий період напівжиття у щурів та собак та більш низький прогнозований кліренс у людини) у порівнянні зі сполуками А та В.

Конкретні спостережувані фармакологічні реакції можуть варіюватися у відповідності з та в залежності від конкретної вибраної активної сполуки та того, чи присутні фармацевтичні носії, а також застосовуваних типу лікарської форми та шляху введення, та здійснення даного винаходу передбачає такі очікувані варіації або відмінності результатів.

У розкритих у даному документі прикладах описаний синтез сполук, розкритих у даному документі, а також проміжні сполуки, застосовувані для одержання таких сполук. Мається на увазі, що окремі етапи, описанні у даному документі, можна комбінувати. Також мається на увазі, що можна об'єднати окремі партії сполуки, та потім використовувати далі на наступному етапі синтезу.

Приклад одержання складів (препаратів)

Сполуку 38 (приблизно 30 мг/кг) готували у формі водної суспензії у 2 % полоксамеру 338 у сольовому розчині (приблизно 150 мг/мл). Потім цей склад вводили однією підшкірною (SC, ПК) ін'єкцією щурам та визначали фармакокінетичний профіль (РК). Як можна побачити на ФІГ. 3, сполука 38 зберігає значення концентрації у плазмі значно вище раЕС95 впродовж > 10 тижнів після однократної підшкірної ін'єкції. Ці дані показують, що сполука 38 демонструє фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували суспензію сполуки Формули Ib у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині (200 мг/мл). Суспензію вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 4 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 4, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували суспензію сполуки Формули Ib у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині (100 мг/мл). Суспензію вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 5 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 5, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували суспензію натрієвої солі сполуки Формули Ib у 2 % полоксамеру 188 у сольовому розчині (200 мг/мл). Суспензію вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 6 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як показує ФІГ. 6, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували розчин сполуки Формули Ib у NMP (N-метилпіролідоні) (100мг/мл). Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 7 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 7, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували розчин сполуки Формули Ib у NMP (200мг/мл). Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 8 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 8, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували розчин натрієвої солі сполуки Формули Ib у NMP (200мг/мл). Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 9 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 9, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 70, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували препарат сполуки Формули Ib у суміші 10 % етанолу, 12 % води та 78 % ПЕГ 200 (200 мг/мл) у формі розчину. Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 10 показаний графік концентрації у плазмі сполуки

Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 10, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 28, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Готували склад, що містить 200мг/мл Формули Ib з 1,2 молярного еквіваленту NaOH з одержанням *in situ* натрієвої солі у суміші 10 % етанолу, 12 % води та 77 % ПЕГ, у формі розчину. Цей склад вводили суб'єктам перорально у дозі 6 мг/кг. Готували розчин сполуки Формули Ib у 10 % етанолу, 12 % води та 7 % ПЕГ 200 (200 мг/мл) з 1,2 молярного еквіваленту NaOH з одержанням *in situ* натрієвої солі. Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 11 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 11, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 28, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

Склад сполуки Формули Ib у 10 % етанолу, 13 % води та 77 % глікофуролу (200 мг/мл) з 1,2 молярного еквіваленту NaOH з одержанням *in situ* натрієвої солі у формі розчину. Розчин вводили собакам підшкірно у дозі 6 мг/кг та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 12 показаний графік концентрації у плазмі сполуки Формули Ib як функція від часу. Як видно з даних, показаних на ФІГ. 12, сполука Формули Ib зберігає вимірювані концентрації у плазмі у день 28, демонструючи фармакокінетичні властивості пролонгованого вивільнення.

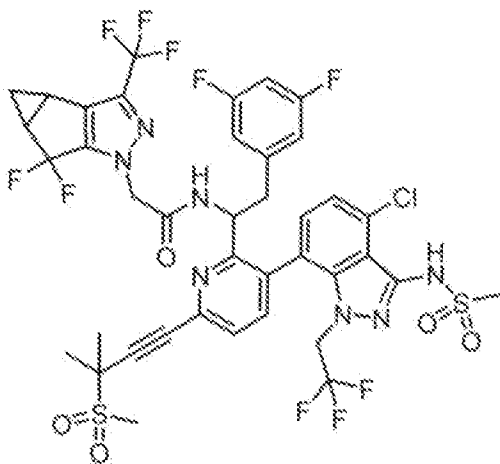
Приклад складу (препарату) для перорального введення

[00264] Готували препарат для перорального введення, що містить сполуку Формули Ib у 10 % етанолу, 20 % вітаміну E TPGS, та 70 % мігліолу 812 (MIGLYOL) у твердих желатинових капсулах. Собакам перорально давали фіксовану 7,5 мг дозу сполуки Формули Ib та визначали фармакокінетичний (ФК) профіль. На ФІГ. 13 показана зміна концентрації у плазмі із часом для сполуки Формули Ib.

Усі цитовані джерела, включаючи публікації, патенти та патентні документи, включені у даний опис шляхом посилання, як якщо б кожен з них був окремо включений шляхом посилання. У даному розкритті вказані різні варіанти реалізації та методики. Однак, слід розуміти, що можна внести множину змін та модифікацій, не виходячи за межі суті та обсягу даного розкриття.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

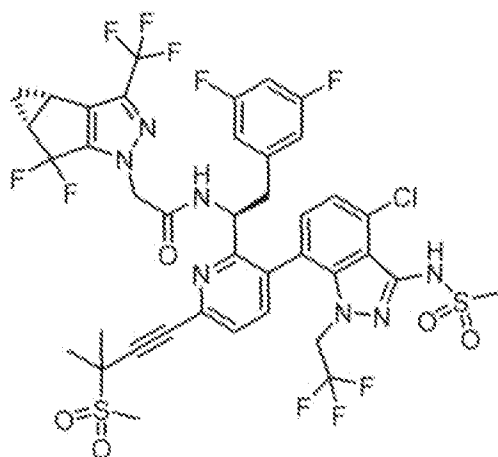
1. Сполука Формули (Ia)



(Ia)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

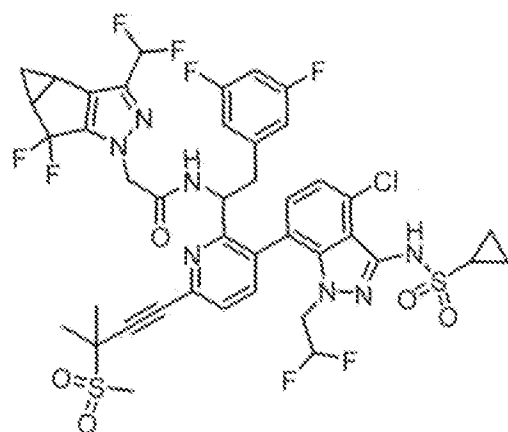
2. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку Формули (Ib):



, (Ib)

або її фармацевтично прийнятна сіль.
3. Сполука Формули (IIa)

5

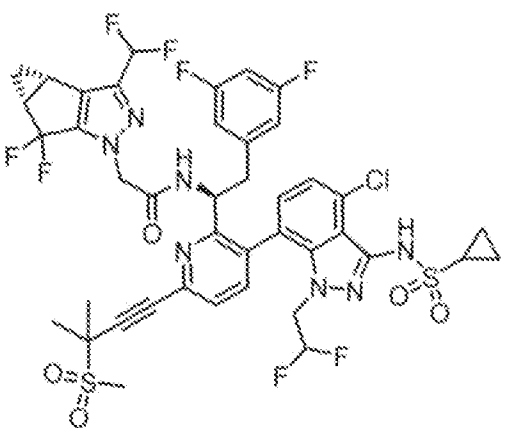


(IIa)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 3, яка являє собою сполуку Формули (IIb):

10



, (IIb)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, причому вказана фармацевтична композиція необов'язково додатково містить один, два, три або чотири додаткові терапевтичні агенти, де додаткові терапевтичні агенти необов'язково вибрані з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або

15

нуклеотидних інгібіторів зворотної транс-криптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які реверсують латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білка ВІЛ р17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази А, інгібіторів протеїн-дисульфідізомерази, антагоністів рецептора комплементу C5a, інгібітору ДНК-метилтрансферази, модуляторів гену vif ВІЛ, антагоністів димеризації Vif, інгібіторів фактора вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білка TAT, модуляторів Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білка Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротеїну, модуляторів фактора сплайсингу, модуляторів домену COMM-вмісного білка 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білка GAG ВІЛ, інгібіторів білка POL ВІЛ, модуляторів фактора комплементу H, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів цикліназалежної кінази, стимуляторів пропротеїнкінвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій; причому, необов'язково, додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду, речовин, що покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ або будь-яких їх комбінацій.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, у якій

i) фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 або п. 2, причому додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з GS-9131, GS-9148, абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, тенофовіру алафенаміду, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину та біктегравіру або його фармацевтично прийнятної солі, причому необов'язково додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з тенофовіру алафенаміду, тенофовіру алафенаміду фумарату та тенофовіру алафенаміду геміфумарату; або

ii) фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 3 або п. 4, причому додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з GS-9131, GS-9148, 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину, біктегравіру або його фармацевтично прийнятної солі, абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, тенофовіру алафенаміду, тенофовіру алафенаміду фумарату та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, причому необов'язково додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину, біктегравіру або його фармацевтично прийнятної солі, тенофовіру алафенаміду, тенофовіру алафенаміду фумарату та тенофовіру алафенаміду геміфумарату.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапії.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі лікування або попередження інфекції вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), що включає введення терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки суб'єкту, який цього потребує.

9. Сполука для застосування за п. 8, де зазначений спосіб включає введення одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних агентів, причому необов'язково

i) додаткові терапевтичні агенти вводять одночасно зі сполукою формули (Ia), (Ib), (IIa) або (IIb) або її фармацевтично прийнятною сіллю, необов'язково, коли сполуку формули (Ia), (Ib), (IIa) або (IIb) комбінують з додатковими терапевтичними агентами в єдиній лікарській формі для одночасного введення; або

ii) вводять сполуку формули (Ia), (Ib), (IIa) або (IIb) та додаткові терапевтичні агенти вводять потім.

10. Сполука для застосування за п. 9, де сполука являє собою сполуку за п. 1 або п. 2 та додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається з комбінованих лікарських

засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які реверсують латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білка ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази А, інгібіторів протеїн-дисульфідізомерази, антагоністів рецептора комплементу C5a, інгібітору ДНК-метилтрансферази, модуляторів гена vif ВІЛ, антагоністів димеризації Vif, інгібіторів фактора вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білка TAT, модуляторів білка Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білка Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротеїну, модуляторів фактора сплайсингу, модуляторів домену COMM-вмісного білка 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білка GAG ВІЛ, інгібіторів білка POL ВІЛ, модуляторів фактора комплементу H, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів цикліназалежної кінази, стимуляторів пропротеїнкінкертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-геліази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій;

причому, необов'язково, додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду, речовин, що покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ або будь-яких їх комбінацій,

необов'язково, коли вказану сполуку комбінують з

i) абакавіру сульфатом, тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру дизопроксилу геміфумаратом, тенофовіру алафенамідом або тенофовіру алафенаміду геміфумаратом; або

ii) 4'-етиніл-2'-фтор-2'-дезоксіденозином, біктегравіром або його фармацевтично прийнятною сіллю; або

iii) тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенаміду фумаратом або тенофовіру алафенаміду геміфумаратом; або

iv) тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксил фумаратом або тенофовіру дизопроксил геміфумаратом; або

v) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з емтрицитабіну та ламівудину; або

vi) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін; або

vii) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому другий додатковий терапевтичний агент являє собою являє собою емтрицитабін.

11. Сполука для застосування за п. 9, де сполука являє собою сполуку за п. 3 або п. 4 та додаткові терапевтичні агенти вибирають з групи, яка складається з комбінованих лікарських засобів для ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину, інгібіторів дозрівання ВІЛ, агентів, які реверсують латентний стан, сполук, націлених на капсид ВІЛ, імунотерапевтичних засобів, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл та "антитілоподібних" терапевтичних білків, інгібіторів матричного білка ВІЛ p17, антагоністів ІЛ-13, модуляторів пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази А, інгібіторів

протеїн-дисульфідізомерази, антагоністів рецептора комплементу C5a, інгібітору ДНК-метилтрансферази, модуляторів гена vif ВІЛ, антагоністів димеризації Vif, інгібіторів фактора вірусної інфекційності ВІЛ-1, інгібіторів білка TAT, модуляторів білка Nef ВІЛ-1, модуляторів тирозинкінази Hck, інгібіторів кінази змішаної лінії-3 (MLK-3), інгібіторів сплайсингу ВІЛ-1, інгібіторів білка Rev, антагоністів інтегрину, інгібіторів нуклеопротейну, модуляторів фактора сплайсингу, модуляторів домен COMM-вмісного білка 1, інгібіторів рибонуклеази H ВІЛ, модуляторів ретроцикліну, інгібіторів CDK-9, інгібіторів ICAM-3-зв'язуючого неінтегрину 1 дендритних клітин, інгібіторів білка GAG ВІЛ, інгібіторів білка POL ВІЛ, модуляторів фактора комплементу H, інгібіторів убіквітин-лігази, інгібіторів дезоксицитидинкінази, інгібіторів цикліназалежної кінази, стимуляторів пропротейнконвертази PC9, інгібіторів АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібіторів праймуючого комплексу зворотної транскриптази, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, речовин, що покращують фармакокінетику, засобів генної терапії ВІЛ та вакцин ВІЛ або будь-яких їх комбінацій;

причому, необов'язково, додаткові терапевтичні агенти вибрані з групи, яка складається зі сполук, які інгібують протеазу ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, ненуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів полімеризації капсиду, речовин, що покращують фармакокінетику, та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ або будь-яких їх комбінацій, необов'язково, коли вказану сполуку комбінують з:

i) 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозином, біктегравіром або його фармацевтично прийнятною сіллю, абакавіру сульфатом, тенофовіром, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу фумаратом, тенофовіру дизопроксилу геміфумаратом, тенофовіру алафенамідом або тенофовіру алафенаміду геміфумаратом; або

ii) 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозином, біктегравіром або його фармацевтично прийнятною сіллю, тенофовіру алафенамідом, тенофовіру алафенаміду фумаратом або тенофовіру алафенаміду геміфумаратом; або

iii) 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозином, біктегравіром або його фармацевтично прийнятною сіллю, тенофовіру дизопроксилем, тенофовіру дизопроксилу геміфумаратом або тенофовіру дизопроксилу фумаратом; або

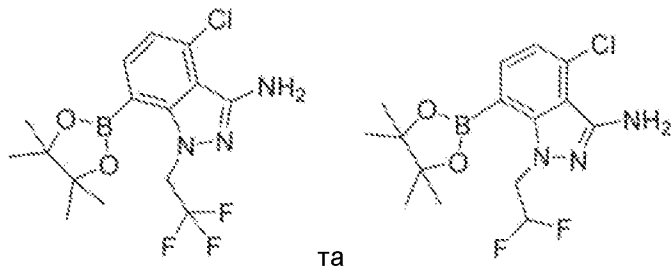
iv) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину, абакавіру сульфату, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, тенофовіру алафенаміду, та другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з емтрицитабіну та ламівудину; або

v) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду та тенофовіру алафенаміду геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін; або

vi) першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, яка складається з 4'-етиніл-2-фтор-2'-дезоксіаденозину, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру дизопроксилу геміфумарату, та другим додатковим терапевтичним агентом, причому другий додатковий терапевтичний агент являє собою емтрицитабін.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5-6, де композиція являє собою композицію для перорального застосування або композицію для парентерального застосування, причому необов'язково композицію для парентерального застосування вводять підшкірно або внутрішньом'язово суб'єкту, який цього потребує.

13. Сполука, яка вибрана з групи, яка складається з:



14. Фармацевтична композиція за п. 12, яка являє собою композицію для парентерального введення, яка містить:

5 i) сольовий розчин та ,необов'язково, додатково містить полоксамер, причому, необов'язково, вказаний полоксамер являє собою полоксамер 338 або полоксамер 188, необов'язково, при цьому вказаний полоксамер являє собою полоксамер 188, концентрація полоксамеру 188 у сольовому розчині становить від приблизно 1 % до приблизно 10 %, необов'язково від приблизно 1 % до приблизно 3 %, необов'язково приблизно 2 %; або

10 ii) N-метил-2-піролідон, при цьому, необов'язково, композиція по суті складається з N-метил-2-піролідону; або

10 iii) диметилсульфоксид, при цьому, необов'язково, композиція по суті складається з диметилсульфоксиду; або

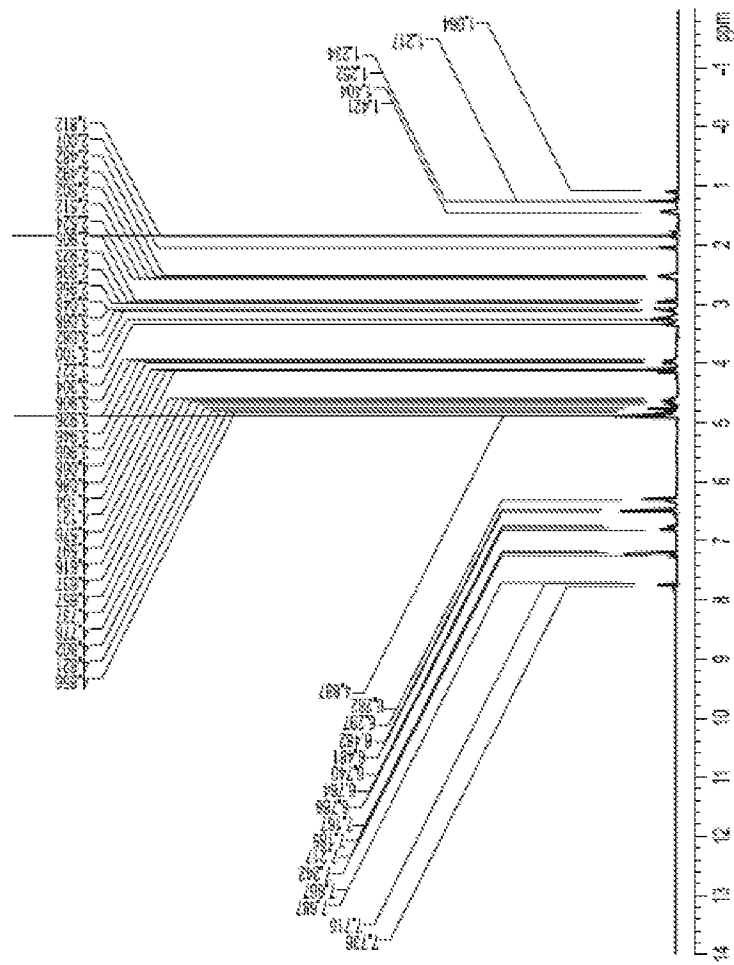
15 iv) воду і/або спирт, при цьому, необов'язково, згаданий спирт являє собою етанол, і/або поліетиленгліколь, при цьому необов'язково поліетиленгліколь має середню молекулярну масу приблизно 200 г/моль, і/або неорганічну основу, при цьому, необов'язково, згадана неорганічна основа являє собою гідроксид натрію.

15 15. Фармацевтична композиція за п. 12 або 14, яка являє собою композицію для парентерального введення, де компонент iv) містить від приблизно 5 % до приблизно 20 % етанолу, від приблизно 5 % до приблизно 20 % води та від приблизно 60 % до приблизно 90 % поліетиленгліколю 200; необов'язково включає

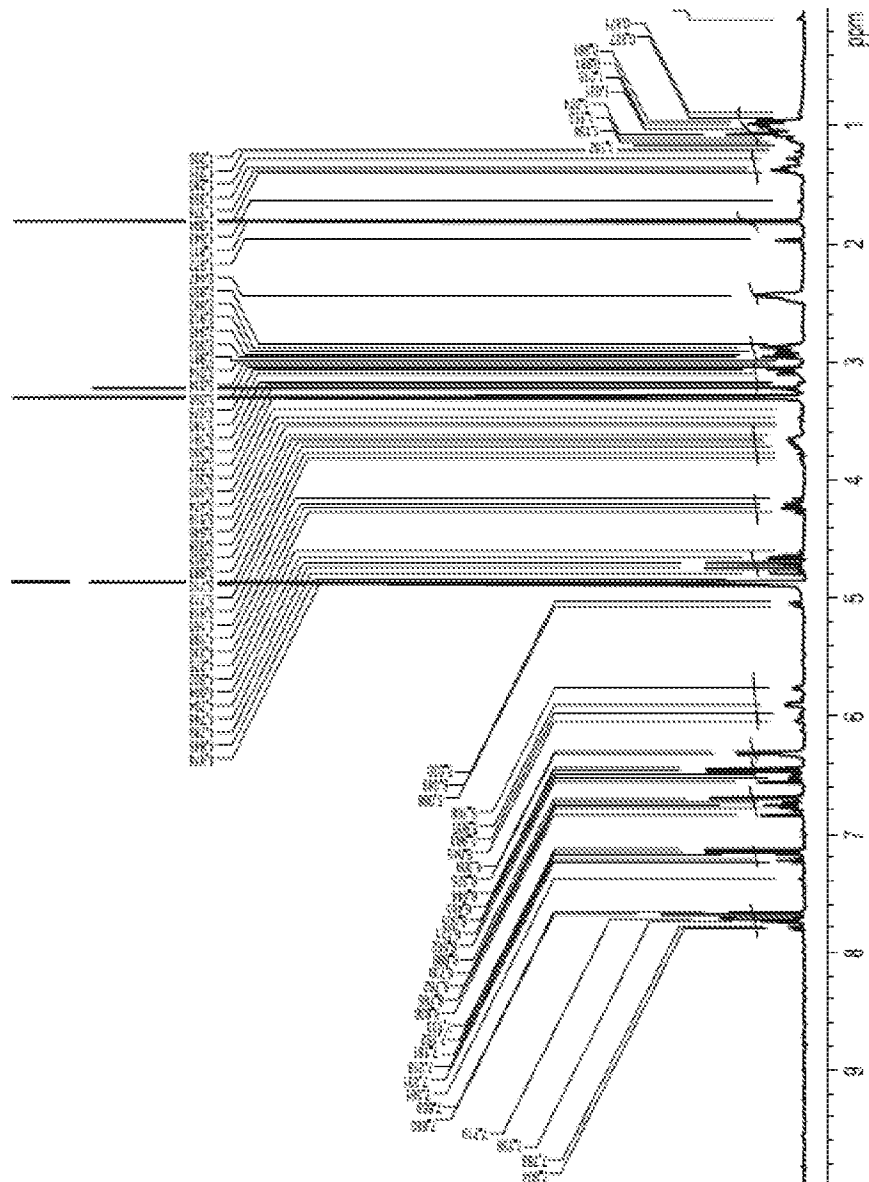
20 від приблизно 10 % до приблизно 15 % етанолу, від приблизно 10 % до приблизно 15 % води та від приблизно 70 % до приблизно 80 % поліетиленгліколю 200; необов'язково містить приблизно 10 % етанолу, приблизно 12 % води та приблизно 78 % поліетиленгліколю 200.

16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 12, 14 та 15, де сполука являє собою натрієву сіль.

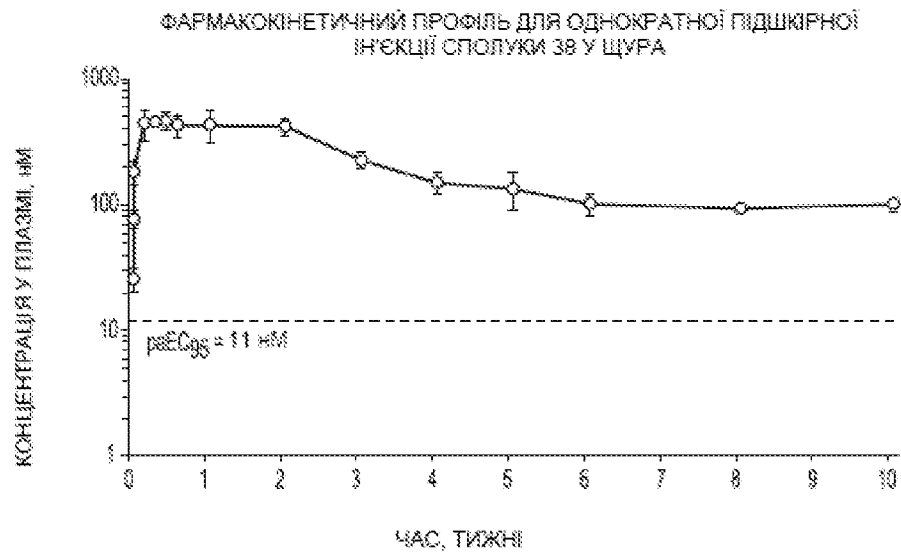
25



ФІГ. 1

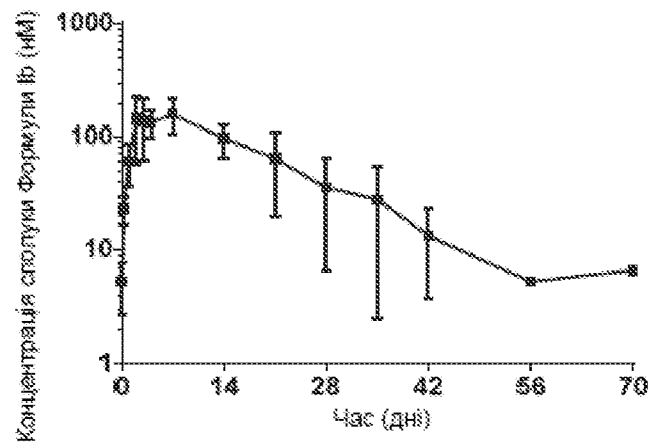


ФІГ. 2



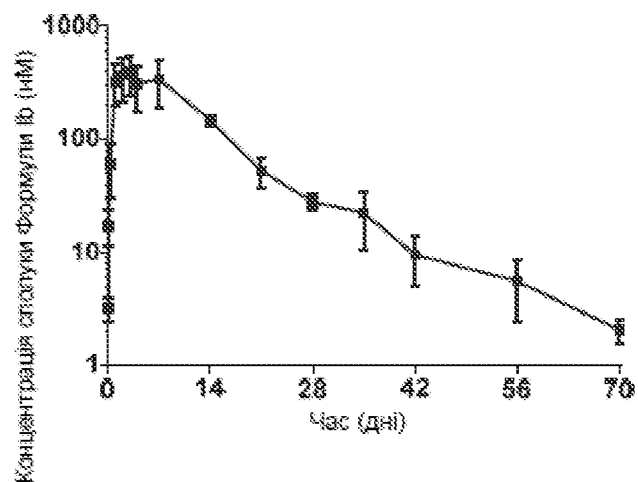
ФІГ. 3

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули ІВ у формі вільної кислоти, суспендованої у препараті фізрозчину з 2% Поліоксамеру 188, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



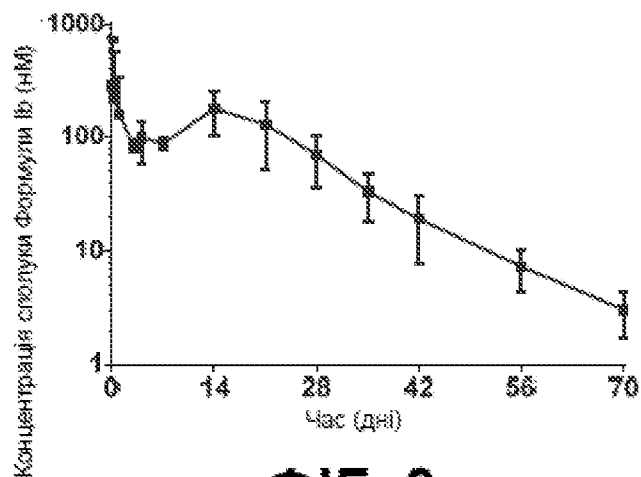
ФІГ. 4

Графік концентрації від часу для 100 мг/мл сполуки Формули ІВ у формі вільної кислоти, суспендованої у препараті фізрозчину з 2% Поліоксамеру 188, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



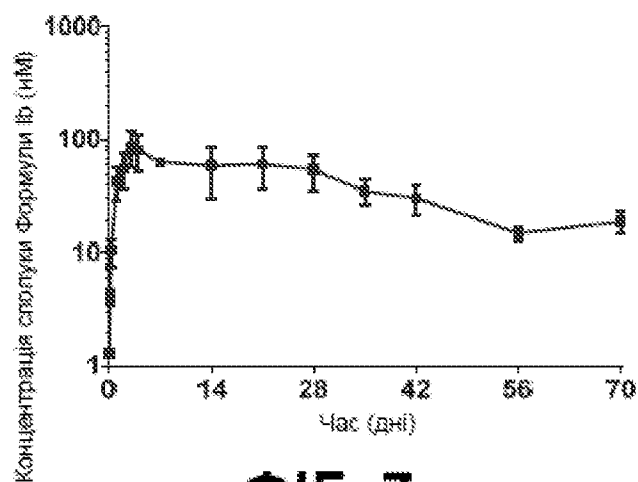
ФІГ. 5

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули ІВ у формі натрієвої солі, суспендованої у препараті фізрозчину з 2% Поліоксамеру 188, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



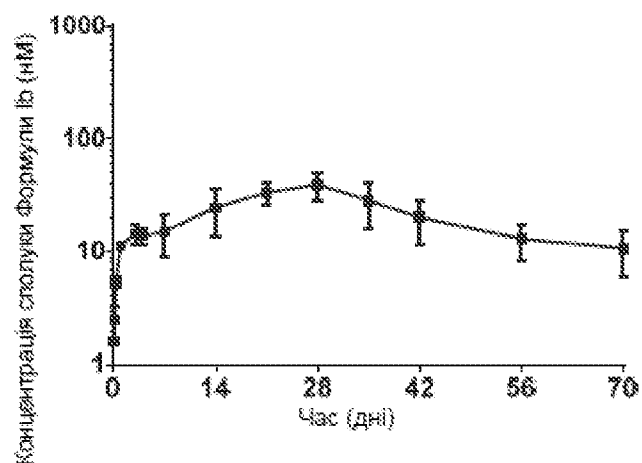
ФІГ. 6

Графік концентрації від часу для 100 мг/мл сполуки Формули Ів у формі вільної кислоти, розчиненої у N-метил-2-піролідоні, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



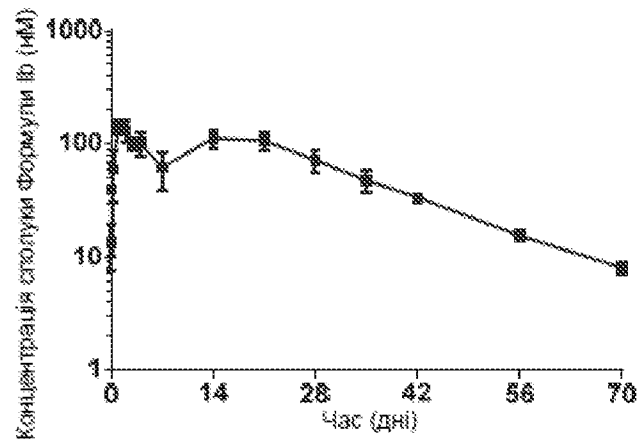
ФІГ. 7

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули Ів у формі вільної кислоти, розчиненої у N-метил-2-піролідоні, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



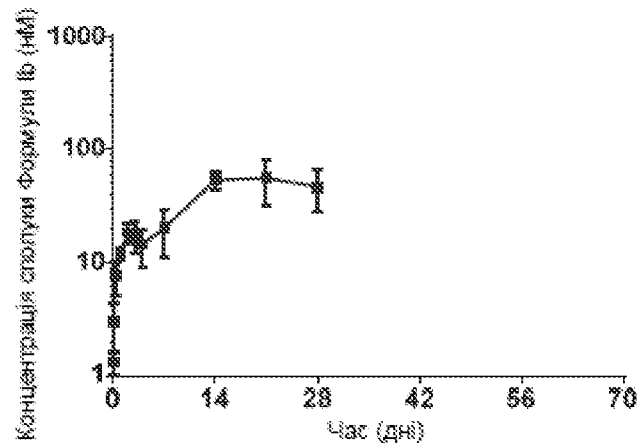
ФІГ. 8

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули Іb у формі натрієвої солі, суспендованої у N-метил-2- піролідоні, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



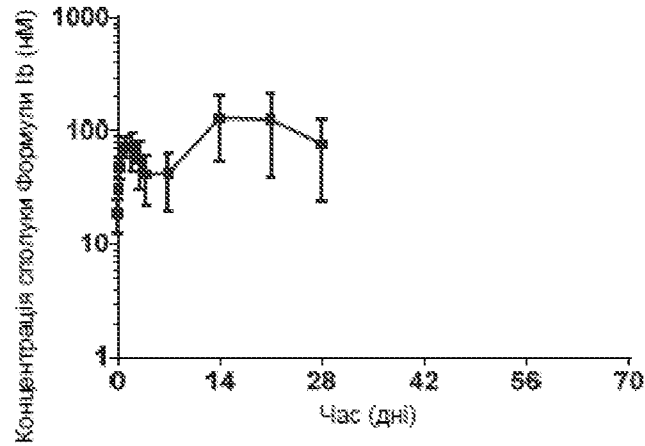
ФІГ. 9

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули Іb у формі вільної кислоти, розчиненої у суміші 10% етанолу, 12% води та 78% ПЕГ 200, після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



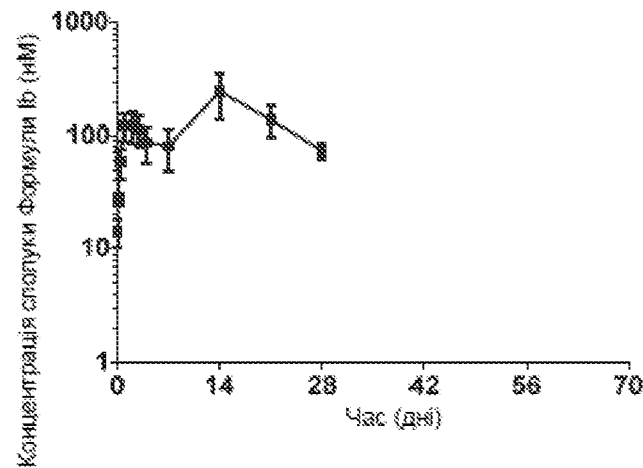
ФІГ. 10

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули ІВ, розчиненого у суміші 10% етанолу, 12% води и 77% ПЕГ 200, з 1,2 мол.екв. гідроксиду натрію після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



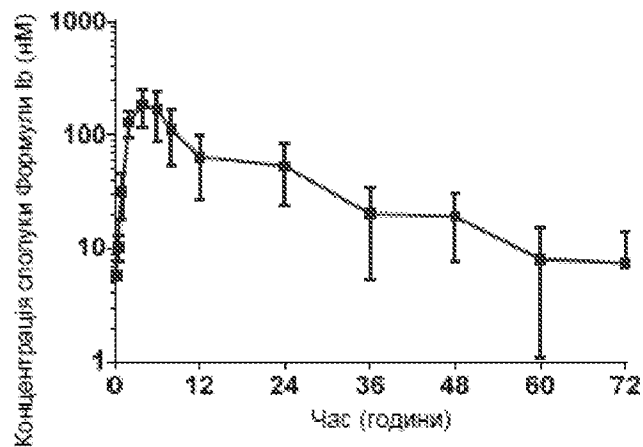
ФІГ. 11

Графік концентрації від часу для 200 мг/мл сполуки Формули ІВ, розчиненої у суміші 10% етанолу, 13% води и 77% глікофуролу, з 1,2 мол.екв. NaOH після підшкірного введення собакам у дозі 6 мг/кг



ФІГ. 12

Графік концентрації від часу для фіксованої 7,5 мг пероральної дози сполуки Формули Іb у формі вільної кислоти, розчиненої у суміші 10% етанолу, 20% вітаміну Е ТPGS, 70% Мігліолу 812, після перорального введення собакам



ФІГ. 13

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601