

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018130181, 02.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2016 US 62/291,298

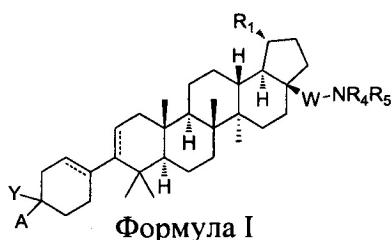
(43) Дата публикации заявки: 05.03.2020 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.09.2018(86) Заявка РСТ:
IB 2017/050568 (02.02.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/134596 (10.08.2017)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"(71) Заявитель(и):
ВАЙВ ХЕЛТКЕР ЮКей (N5) ЛИМИТЕД
(GB)(72) Автор(ы):
ЧЭНЬ Цэе (US),
ЧЕН Ян (US),
ДИКЕР Ира Б. (US),
ХАРЦ Ричард А. (US),
МИНВЭЛЛ Николас А. (US),
НОВИКА-САНС Беата (US),
РЕГЭЙРО-РЭН Алисия (US),
СИТ Син-Юэн (US),
СИН Ни (US),
СВИДОРСКИ Джейкоб (US),
ВЕНАБЛС Брайан Ли (US)

(54) С-3 и С-17 модифицированные тритерпеноиды в качестве ингибиторов ВИЧ-1

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I, включая его фармацевтически приемлемые соли

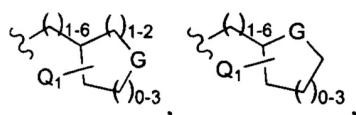
где R₁ представляет собой изопропенил или изопропил;A представляет собой -C₁₋₆алкил-OR₀,где R₀ представляет собой гетероарил-Q₀;Q₀ выбран из группы: -H, -CN, -C₁₋₆алкил, -COOH, -Ph, -OC₁₋₆алкил, -галоген, -CF₃;Y выбран из группы: -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂,
-тетразол и -CONHOH,

где n равно 1-6;

R₂ представляет собой -H, -C₁₋₆алкил, -алкилзамещенный C₁₋₆алкил или
-арилзамещенный C₁₋₆алкил;W отсутствует или представляет собой -CH₂- или -CO-;A
2018130181
RU

R U 2018130181 A

R_3 представляет собой $-H$, $-C_{1-6}$ алкил или $-$ алкилзамещенный C_{1-6} алкил;
 R_4 выбран из группы: $-H$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, $-C_{1-6}$ замещенный $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил- Q_1 , $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил- Q_1 , арил, гетероарил, замещенный гетероарил, $-COR_6$, $-SO_2R_7$, $-SO_2NR_2R_2$ и



где G выбран из группы: $-O-$, $-SO_2-$ и $-NR_{12}-$;

где Q_1 выбран из группы: $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ фторалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, галоген, $-CF_3$, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, $-CONR_8R_9$ и $-SO_2R_7$;

R_5 выбран из группы: $-H$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкилзамещенный алкил, $-C_{1-6}$ алкил- NR_8R_9 , $-COR_3$, $-SO_2R_7$ и $-SO_2NR_2R_2$;

при условии, что R_4 или R_5 не является собой $-COR_6$, когда W представляет собой $-CO-$;

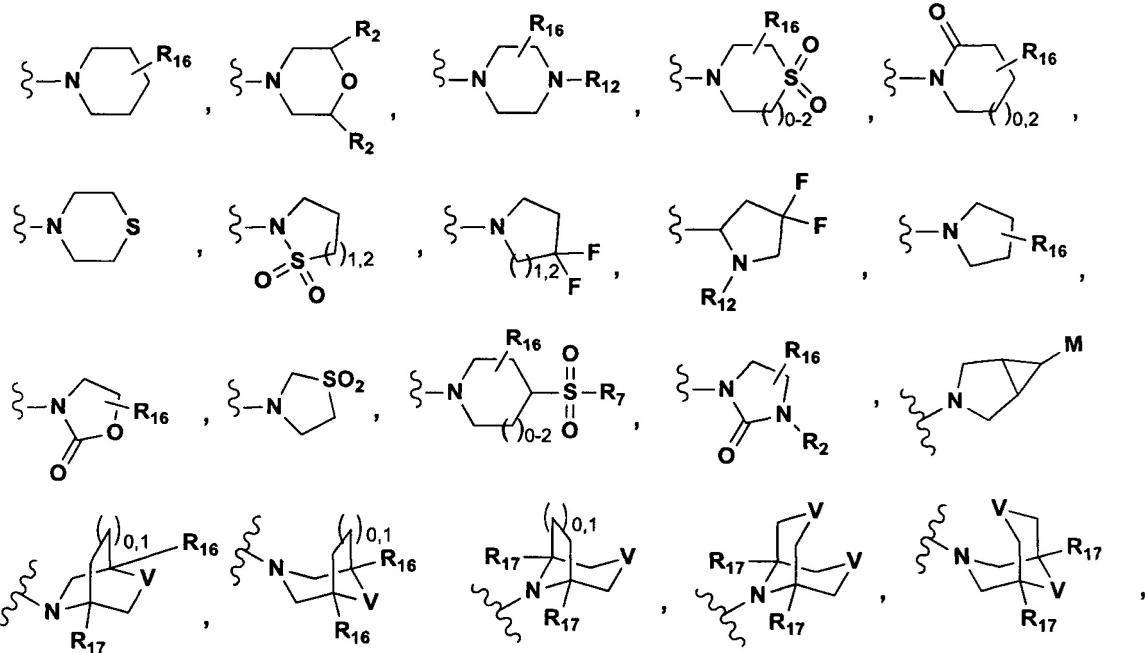
при дополнительном условии, что только один из R_4 или R_5 выбран из группы: $-COR_6$, $-COCOR_6$, $-SO_2R_7$ и $-SO_2NR_2R_2$;

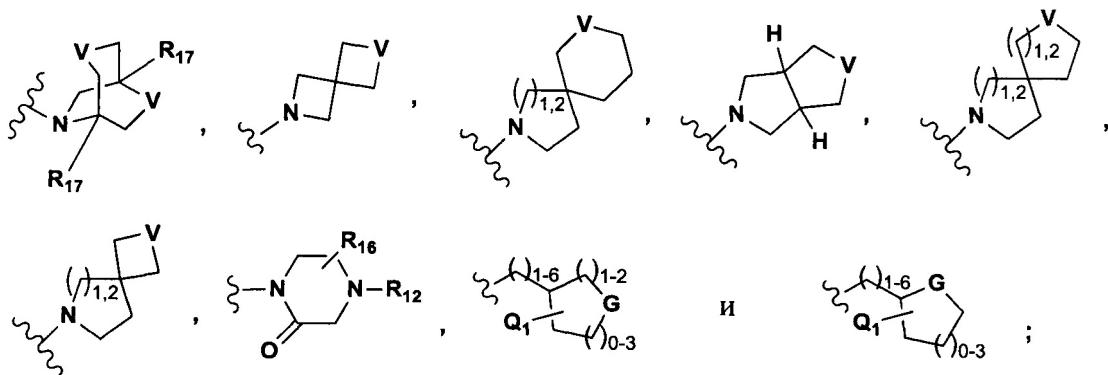
R_6 выбран из группы: $-H$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил-замещенный алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{3-6}$ замещенный циклоалкил- Q_2 , $-C_{1-6}$ алкил- Q_2 , $-C_{1-6}$ алкил-замещенный алкил- Q_2 , $-C_{3-6}$ циклоалкил- Q_2 , арил- Q_2 , $-NR_{13}R_{14}$ и $-OR_{15}$;

где Q_2 выбран из группы: арил, гетероарил, замещенный гетероарил, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, SO_2R_7 , $-CONHSO_2R_3$ и $-CONHSO_2NR_2R_2$;

R_7 выбран из группы: $-H$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ замещенный алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, $-CF_3$, арил и гетероарил;

R_8 и R_9 независимо выбраны из группы: $-H$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ замещенный алкил, арил, гетероарил, замещенный арил, замещенный гетероарил, $-C_{1-6}$ алкил- Q_2 и $-COOR_3$, или R_8 и R_9 вместе с соседним N образуют цикл, выбранный из группы:





М выбран из группы: $-R_{15}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-OH$ и $-NR_2R_{12}$;

V выбран из группы: $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$ и $-\text{NR}_{12}-$;

при условии, что только один из R_8 или R_9 может представлять собой $-COOR_3$;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из группы: -H, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆замещенный алкил и -C₃₋₆циклоалкил;

R_{12} выбран из группы: -H, $-C_{1-6}$ алкил, -алкилзамещенный C_{1-6} алкил, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$ и $-SO_2NR_2R_2$;

R_{13} и R_{14} независимо выбраны из группы: -H, -C₁₋₆алкил, -C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₆замещенный алкил, -C₁₋₆алкил-Q₃, -C₁₋₆алкил-C₃₋₆циклоалкил-Q₃ и C₁₋₆замещенный алкил-Q₃;

Q₃ выбран из группы: гетероарил, замещенный гетероарил, -NR₂R₁₂, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂ и -SO₂R₃;

R_{15} выбран из группы: $-C_{1-6}\text{алкил}$, $-C_{3-6}\text{циклоалкил}$, $-C_{1-6}\text{замещенный алкил}$, $-C_{1-6}\text{алкил}-Q_3$, $-C_{1-6}\text{алкил}-C_{3-6}\text{циклоалкил}-Q_3$ и $-C_{1-6}\text{незамещенный алкил}-Q_3$;

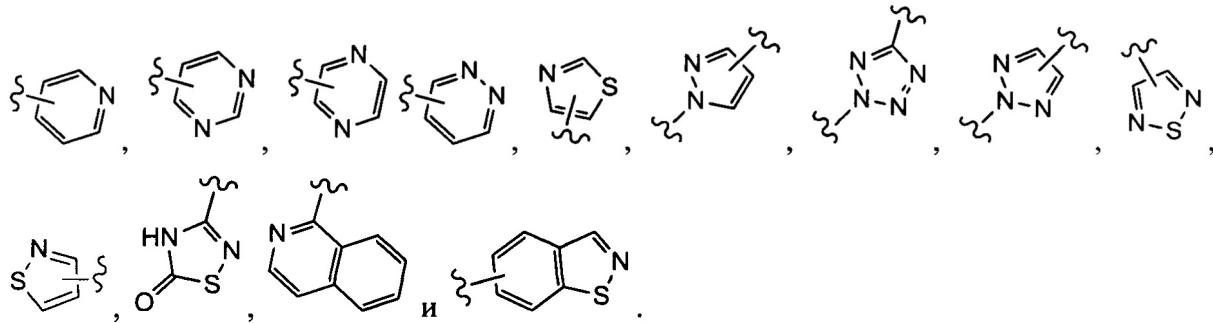
R_{16} выбран из группы: -H, $-C_{1-6}H_{2n+1}$, $-NR_2R_2$ и $-COOR_2$;

при условии, что когда V представляет собой $-NR_{12}-$, тогда R_{16} не является $-NR_2R_2-$;

И

R_{17} выбран из группы: -H, -C₁₋₆алкил, -COOR₃ и арил.

2. Соединение по п. 1, где в группе R_0 гетероарильная группировка выбрана из группы



3. Соединение по п. 2, где R_1 представляет собой изопропенил.

4. Соединение по п. 3, где Y представляет собой -COOR_2 .

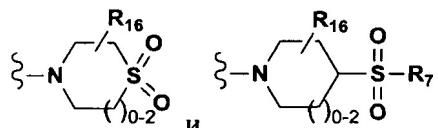
5. Соединение по п. 4, где R_2 представляет собой -H.

6. Соединение по п. 1, где R_4 представляет собой $-C_{1-6}\text{алкил}-Q_1$.

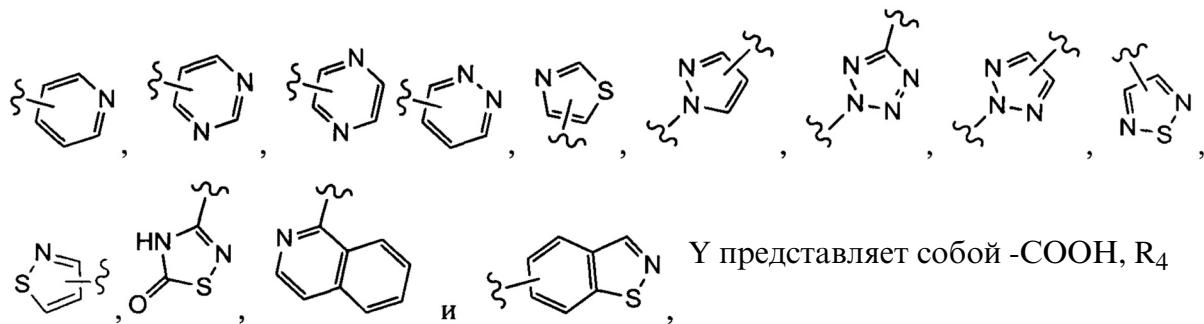
7. Соединение по п. 6, где Q_1 представляет собой $-NR_8R_9$.

8. Соединение по п. 7, где, когда R_8 и R_9 вместе с соседним $-N$ образуют цикл, тогда

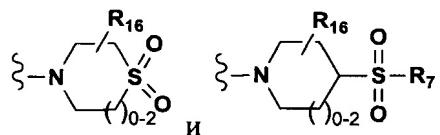
этот цикл выбран из группы



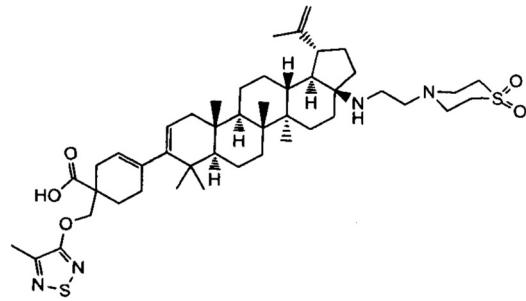
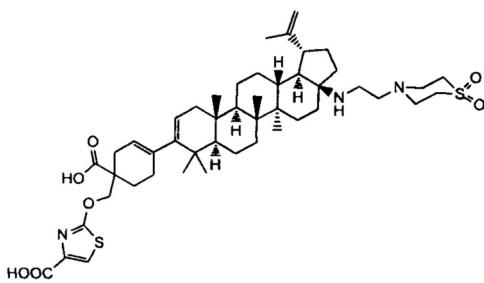
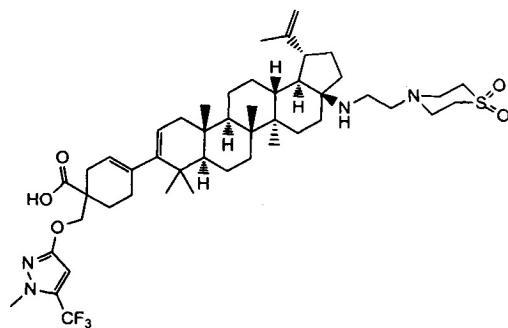
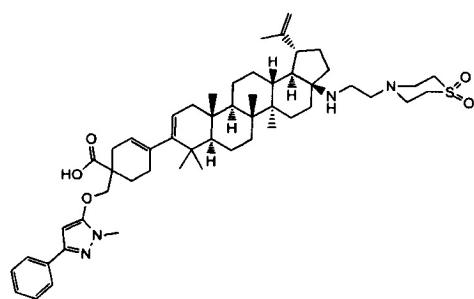
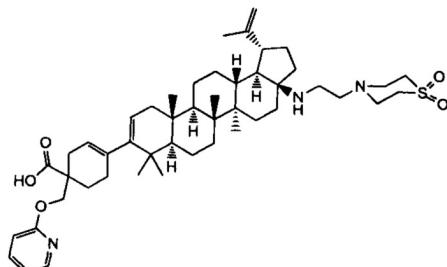
9. Соединение по п. 8, где каждый из R_7 и R_{16} выбран из группы: $-H$ и $-C_{1-6}$ алкил.
10. Соединение по п. 1, где Q_0 представляет собой $-CN$.
11. Соединение по п. 1, где R_1 представляет собой изопропенил, и в группе R_0 "гетероарильная" группировка выбрана из группы



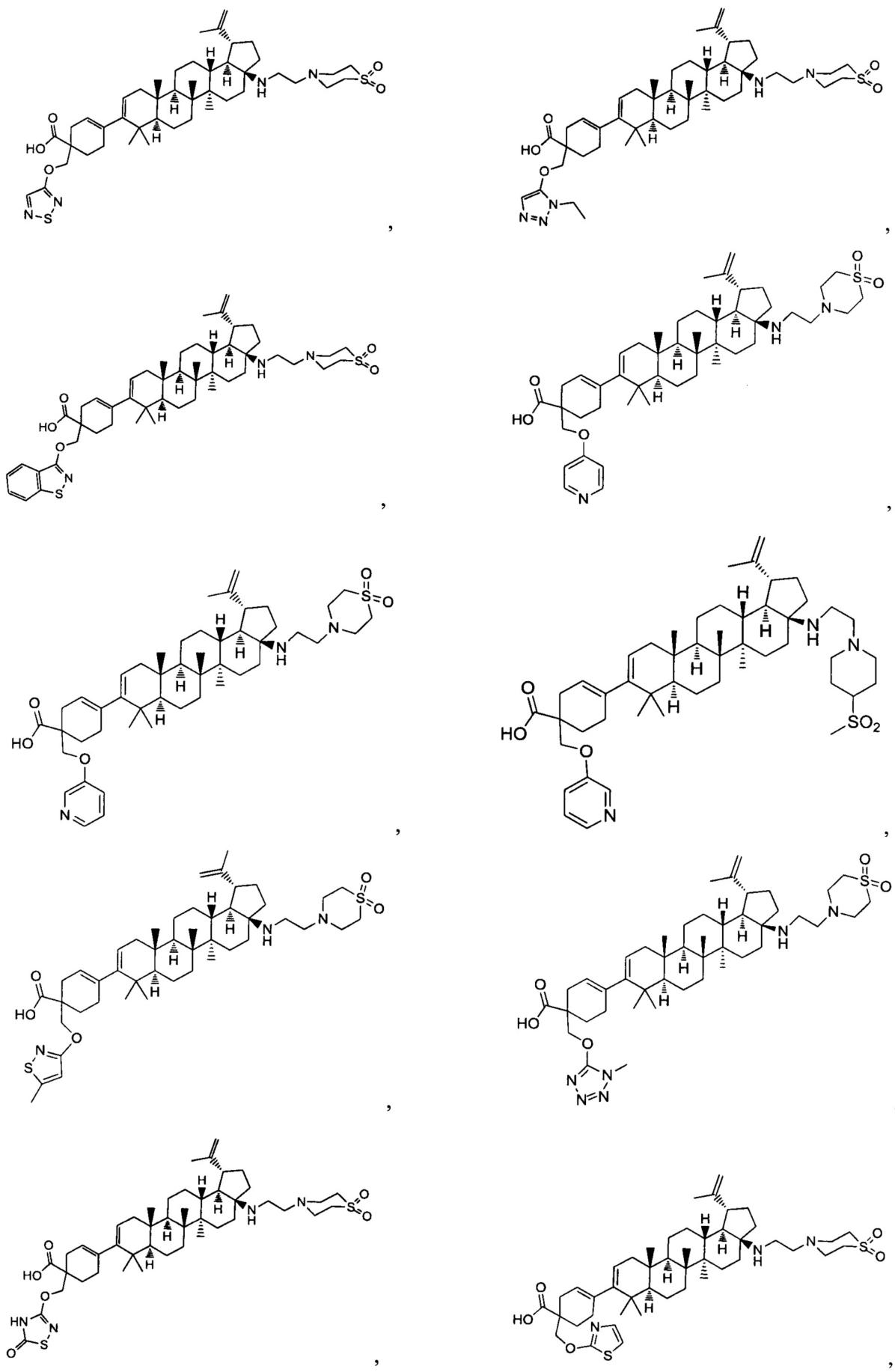
представляет собой $-C_{1-6}alkyl-Q_1$, Q_1 представляет собой $-NR_8R_9$, и R_8 и R_9 вместе с соседним $-N$ образуют цикл, который выбран из группы:



12. Соединение, включая его фармацевтически приемлемые соли, по п. 1, которое



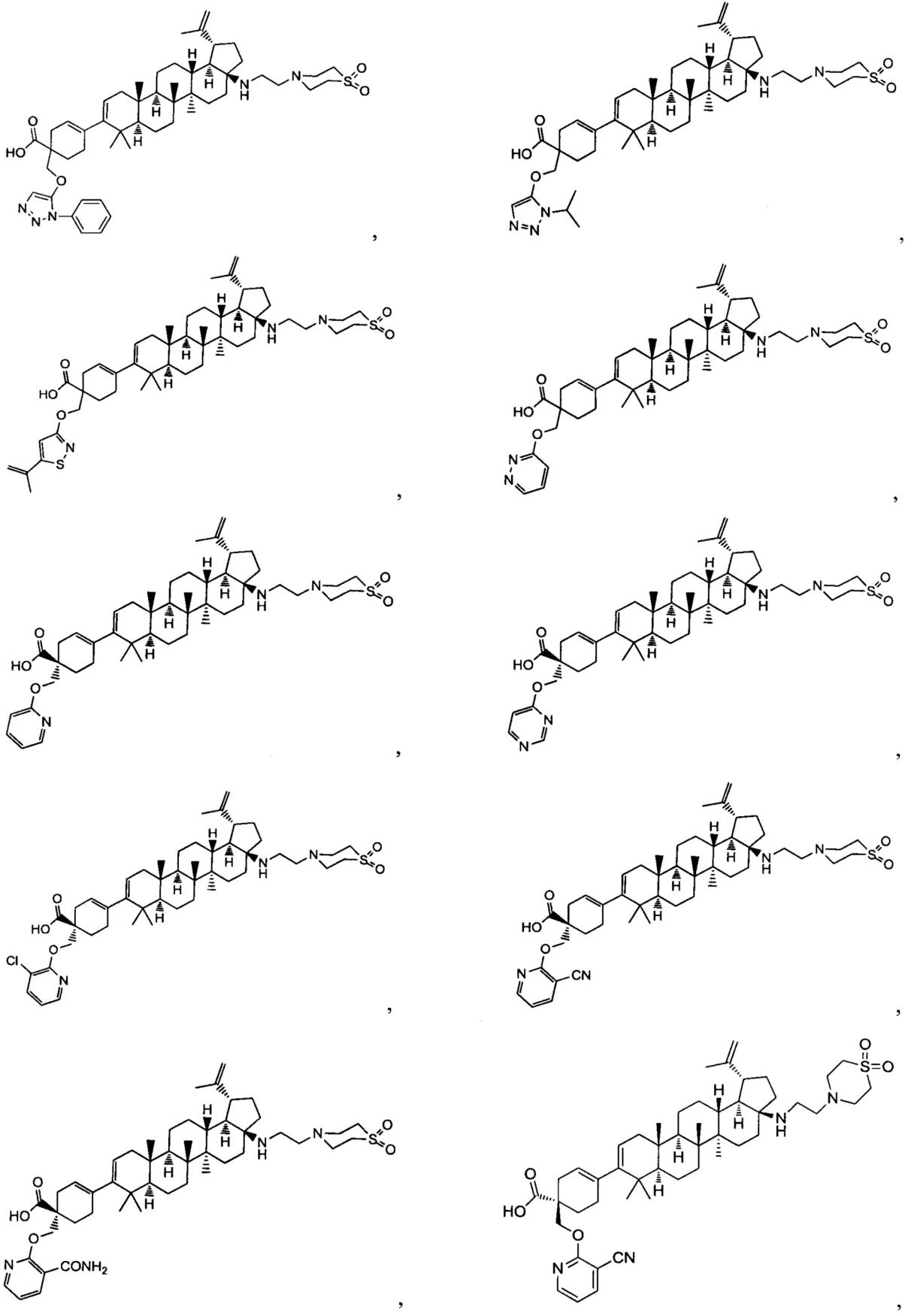
RU 2018130181 A



RU 2018130181 A

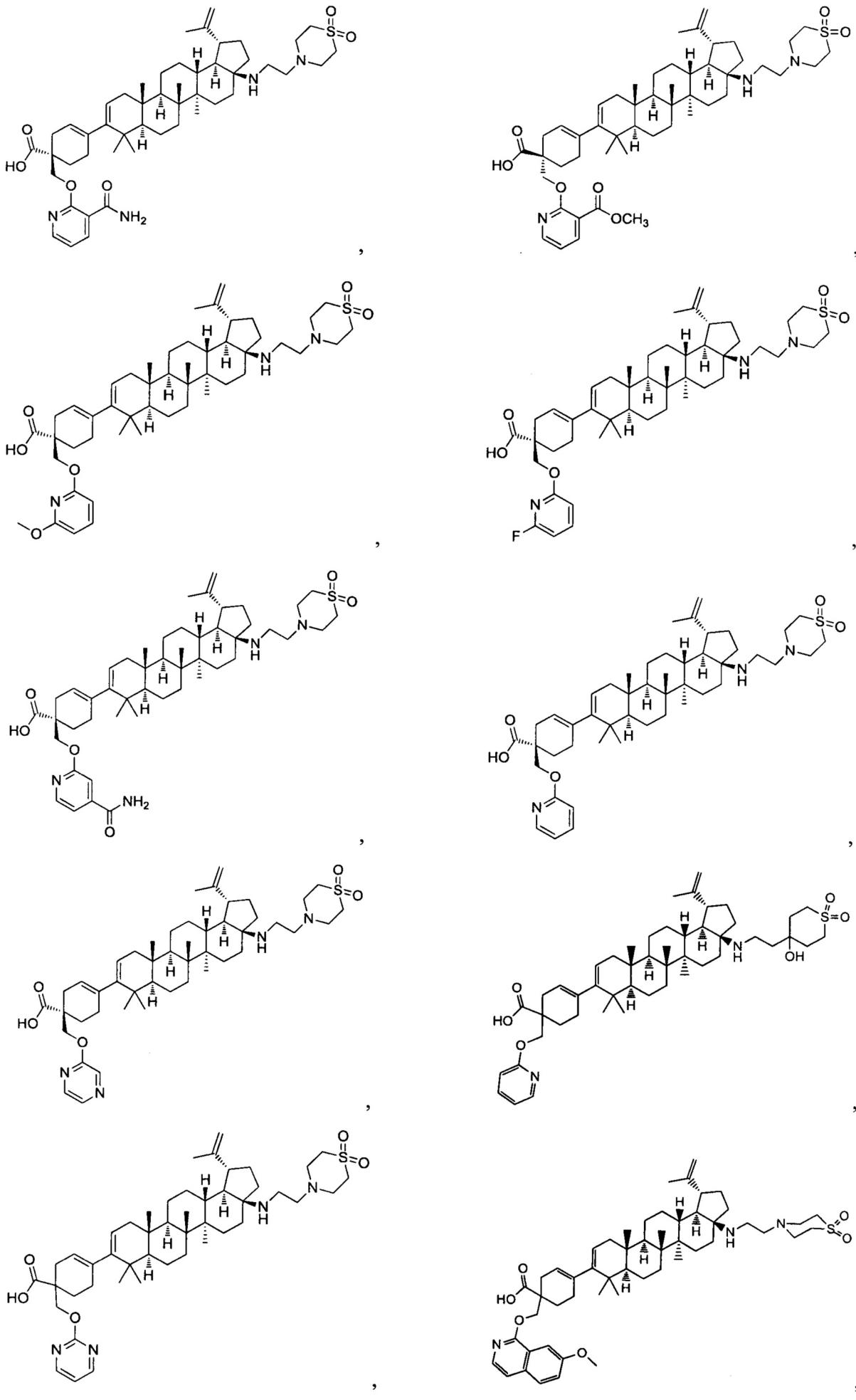
R U 2 0 1 8 1 3 0 1 8 1 A

R U 2 0 1 8 1 3 0 1 8 1 A



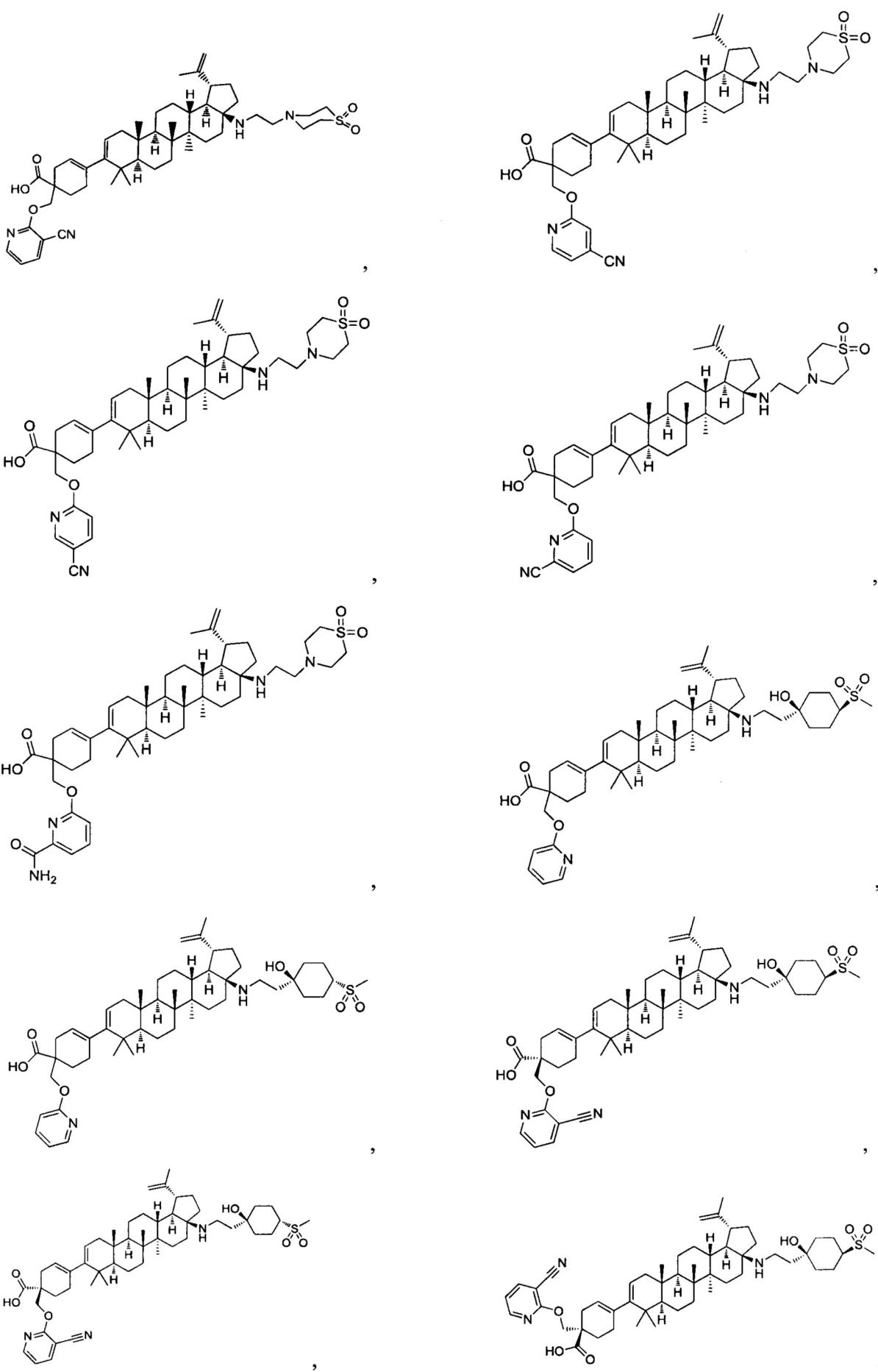
R U 2 0 1 8 1 3 0 1 8 1 A

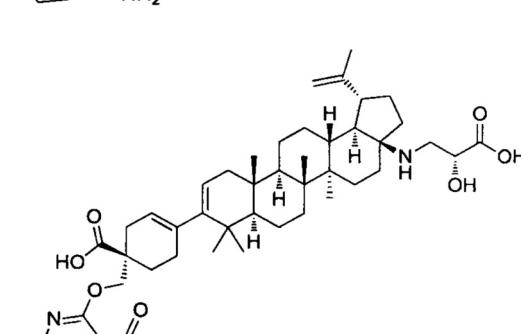
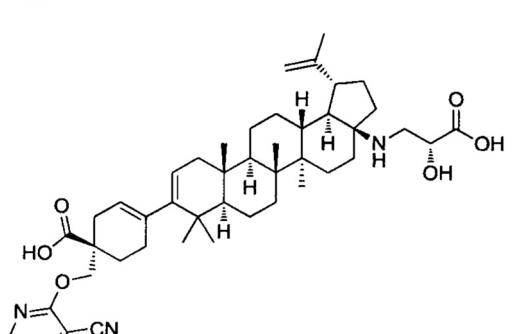
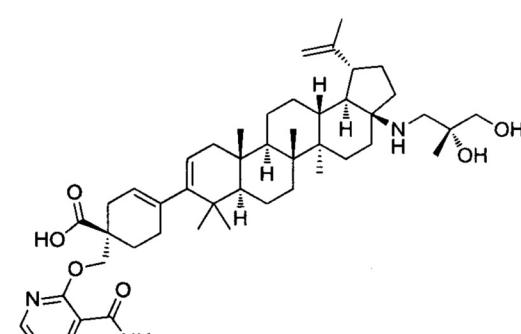
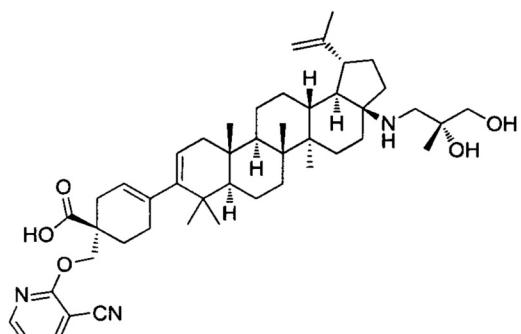
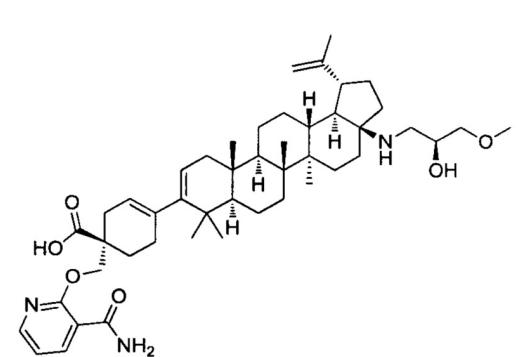
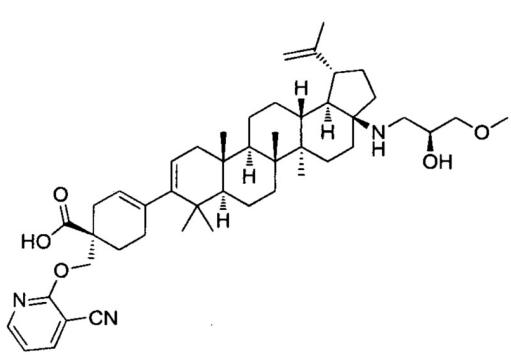
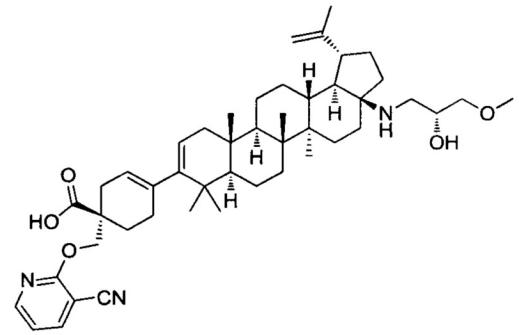
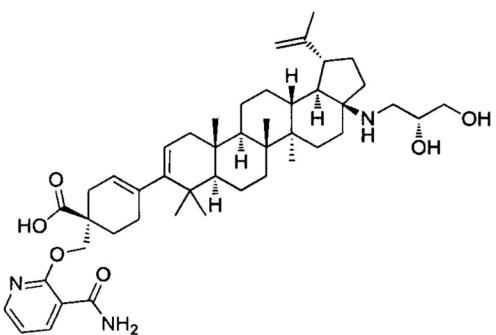
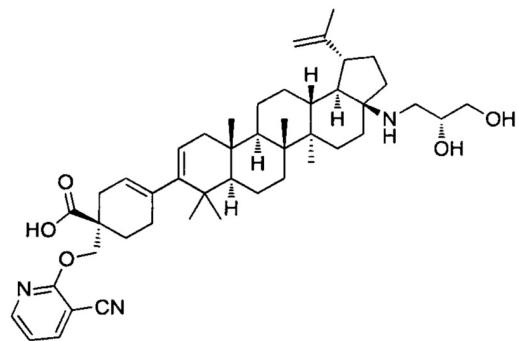
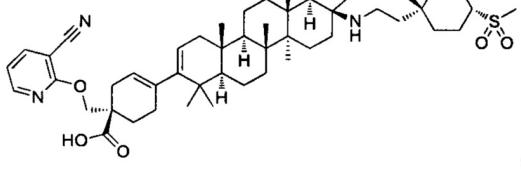
R U 2 0 1 8 1 3 0 1 8 1 A

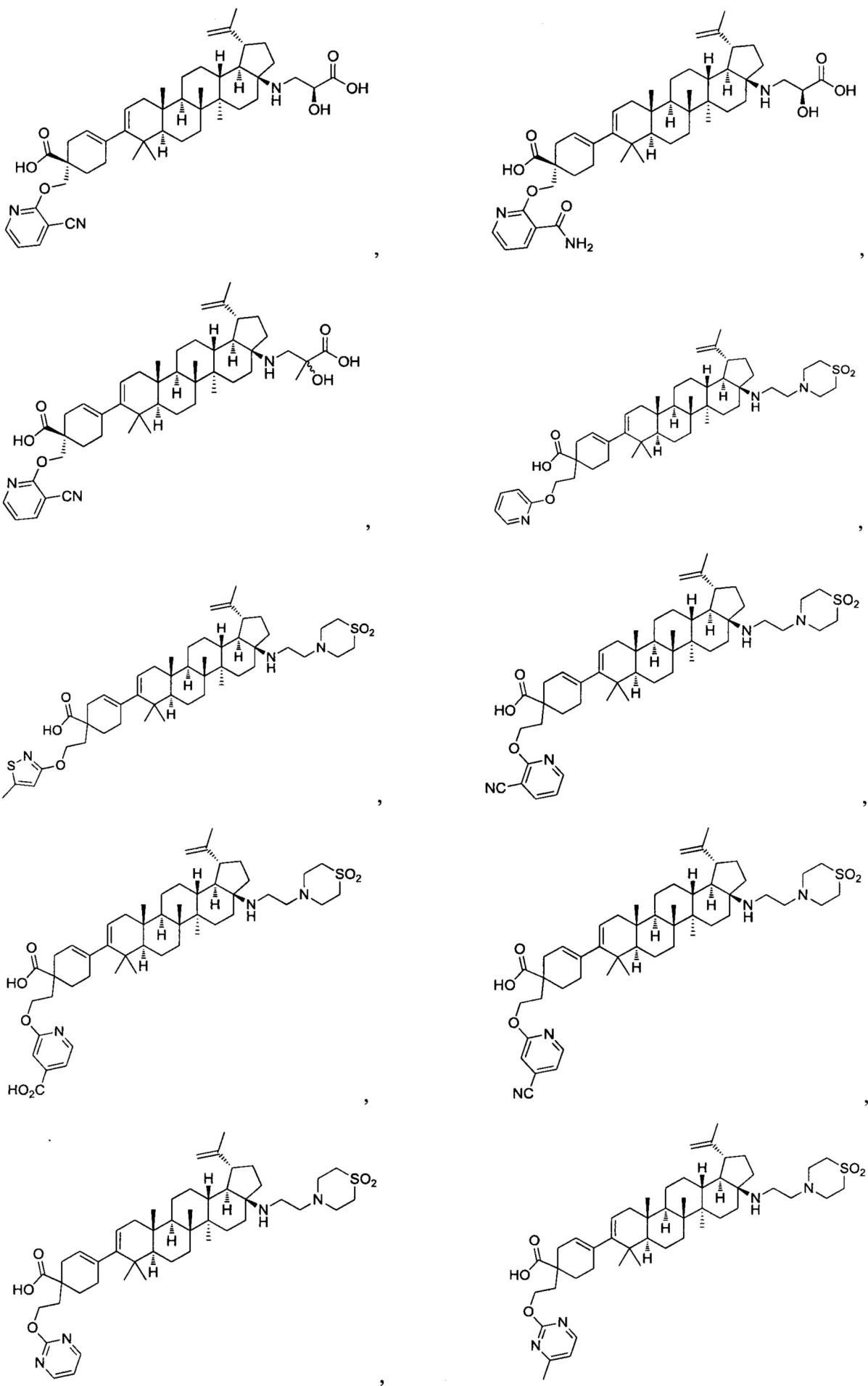


RU 2018130181 A

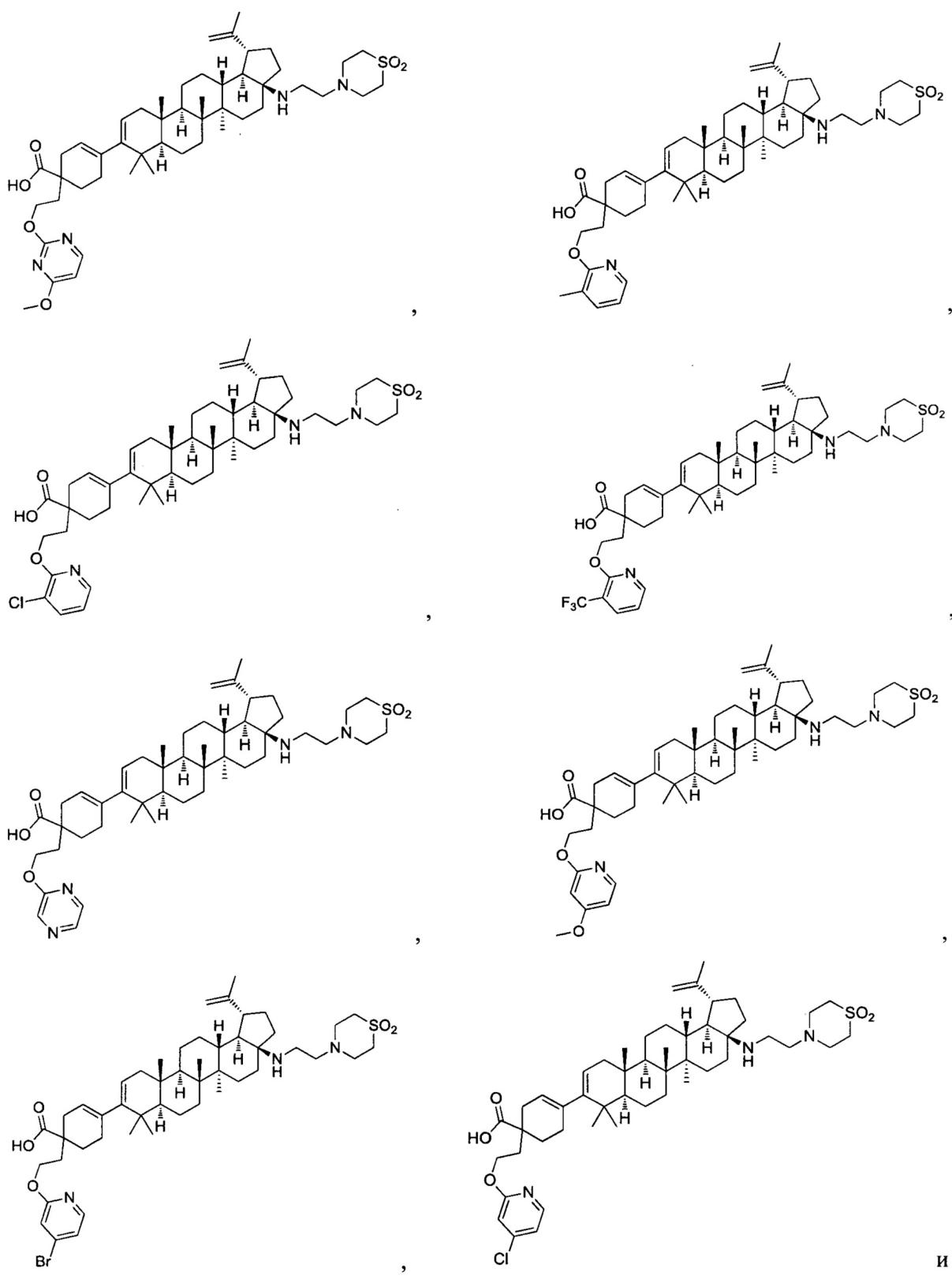
RU 2018130181 A

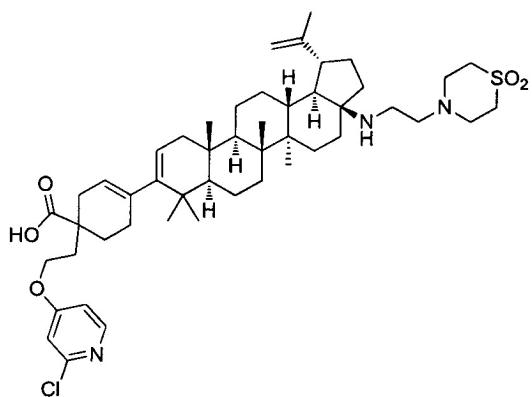




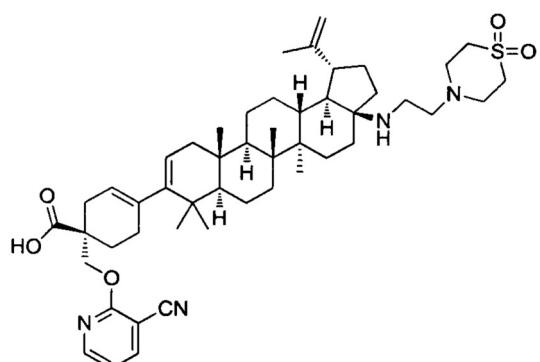
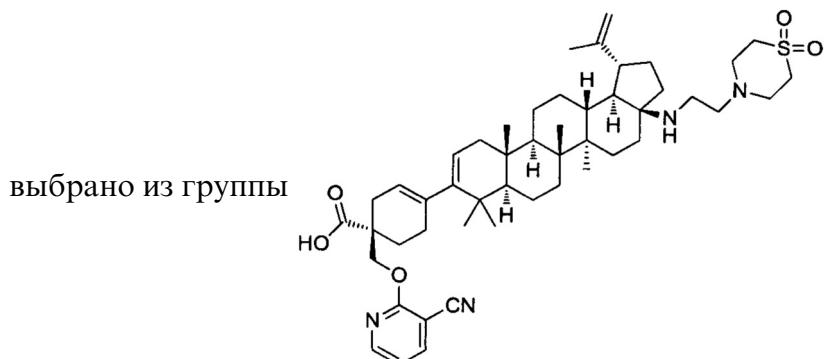


R U 2018130181 A

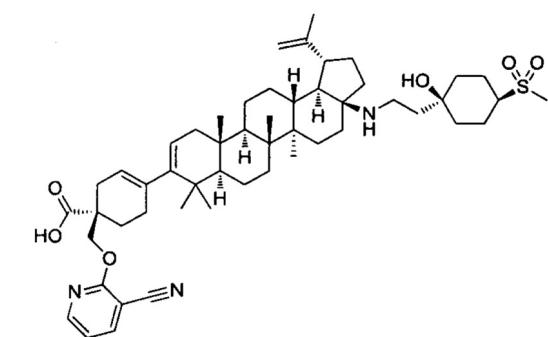




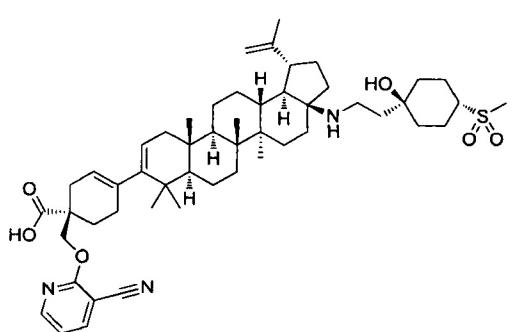
13. Соединение, включая его фармацевтически приемлемые соли, по п. 1, которое



,



и



14. Композиция, содержащая снижающее интенсивность симптомов ВИЧ количество одного или более соединений по любому из пп. 1, 11, 12 или 13 вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами и/или разбавителями.

15. Способ лечения млекопитающего, инфицированного вирусом ВИЧ, включающий введение указанному млекопитающему снижающего интенсивность симптомов ВИЧ количества соединения по любому из пп. 1, 12 или 13 вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами и/или разбавителями.

16. Тройной мутантный белок, идентифицированный как T332S/V362I/pr R41G.