I664966

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I664966 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：106127987 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4439 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2016/08/19 美國 62/377,312
2017/02/10 美國 62/457,555

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：葛羅 麥可 GRAUPE, MICHAEL (AT)；亨利 史蒂芬 J HENRY, STEVEN J. (US)；林克 約翰 O LINK, JOHN O. (US)；羅伊 查理斯 威廉 ROWE, CHARLES WILLIAM (US)；齋藤 大輔 SAITO, ROLAND D. (US)；施若德爾 史考特 D SCHROEDER, SCOTT D. (US)；史蒂芬帝 迪米特里 STEFANIDIS, DIMITRIOS (CA)；謝 浚鉻 TSE, WINSTON C. (US)；張 弱非 ZHANG, JENNIFER R. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
US 2014/0303164A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：85 項 圖式數：13 共 159 頁

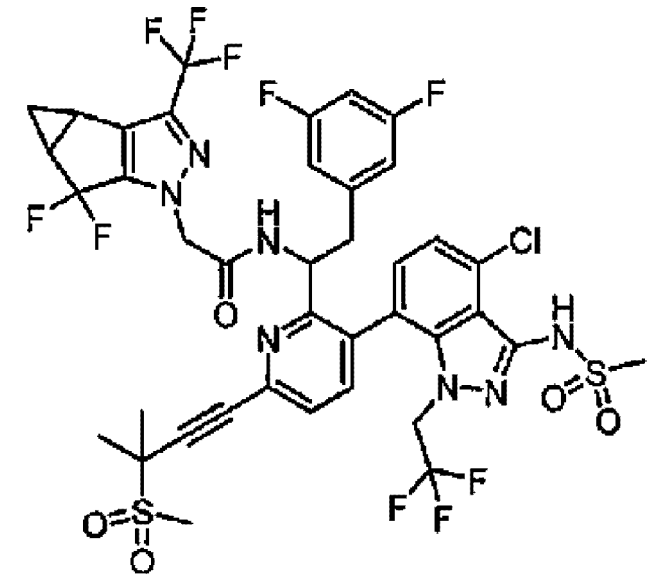
(54)名稱

治療性化合物

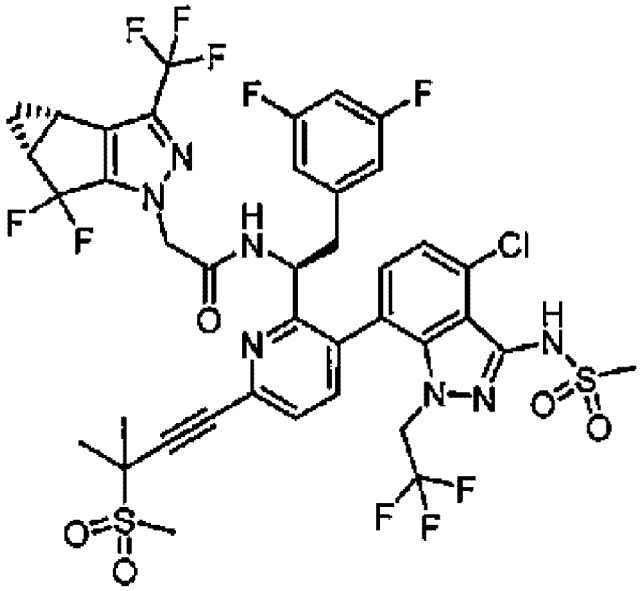
THERAPEUTIC COMPOUNDS

(57)摘要

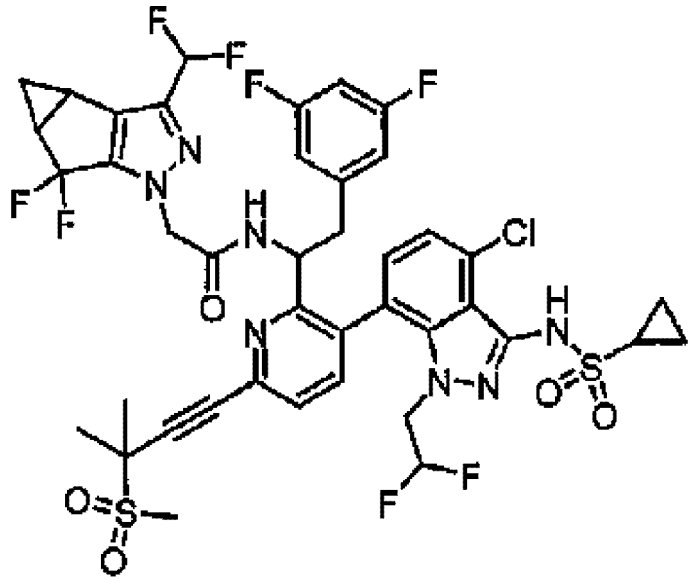
本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及(IIb)化合物，



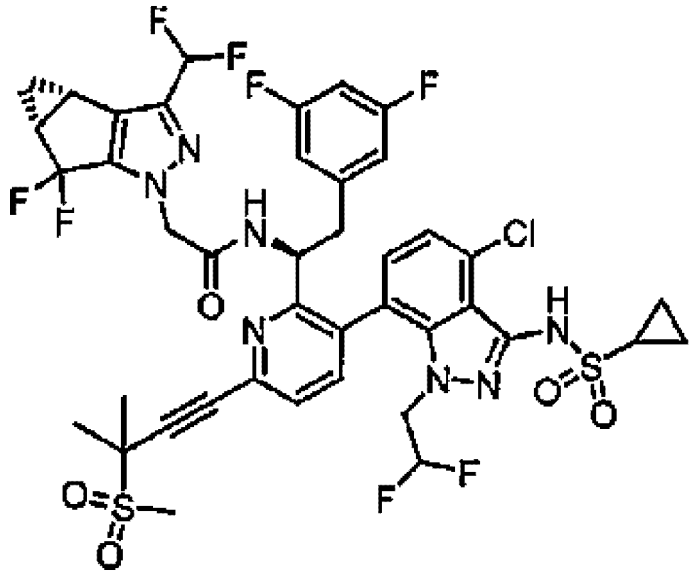
(Ia)



(Ib)



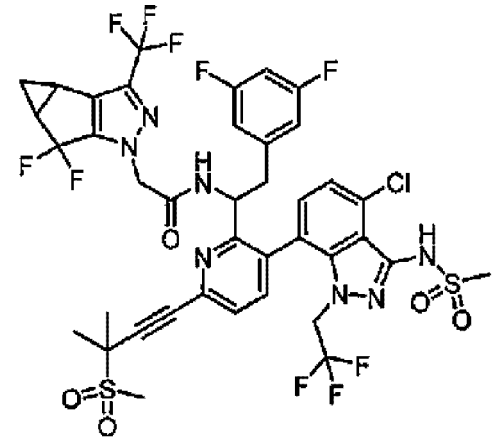
(IIa)



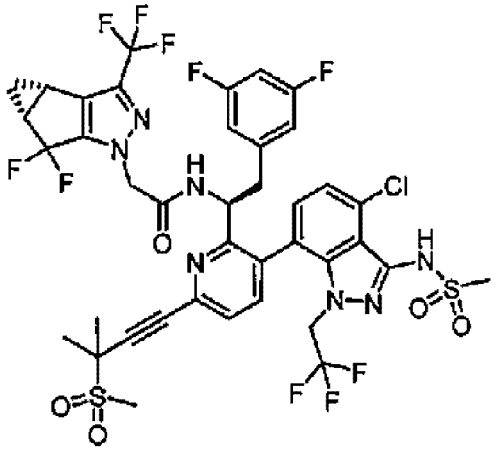
(IIb)

其可用於治療反轉錄病毒科病毒感染，包括由 HIV 病毒引起之感染。

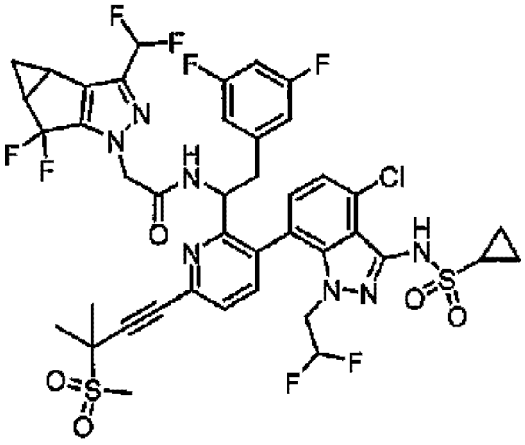
The present disclosure relates to a compound of formula (Ia), (Ib), (IIa), and (IIb):



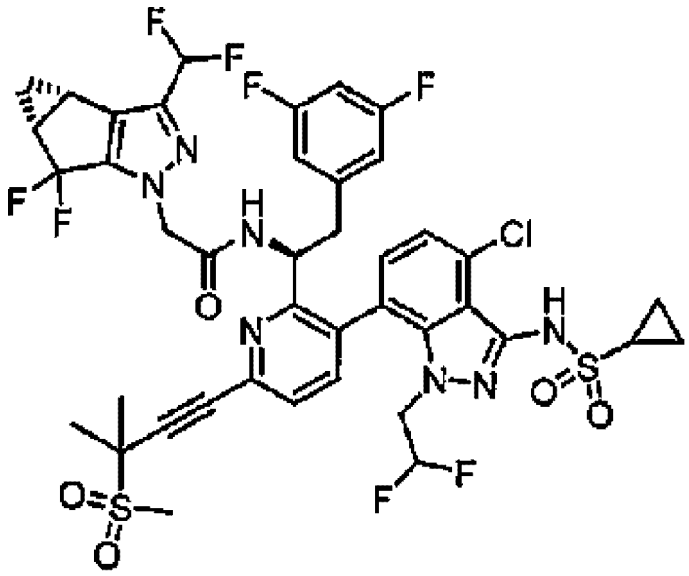
(Ia)



(Ib)



(IIa)

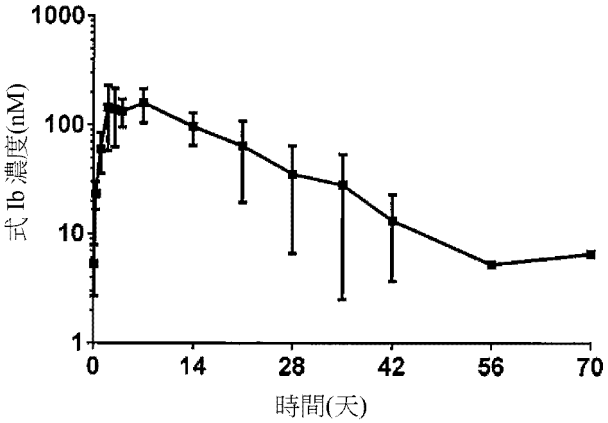


(IIb)

which are useful in the treatment ofa Retroviridaeviral infection including an infection caused by the HIV virus.

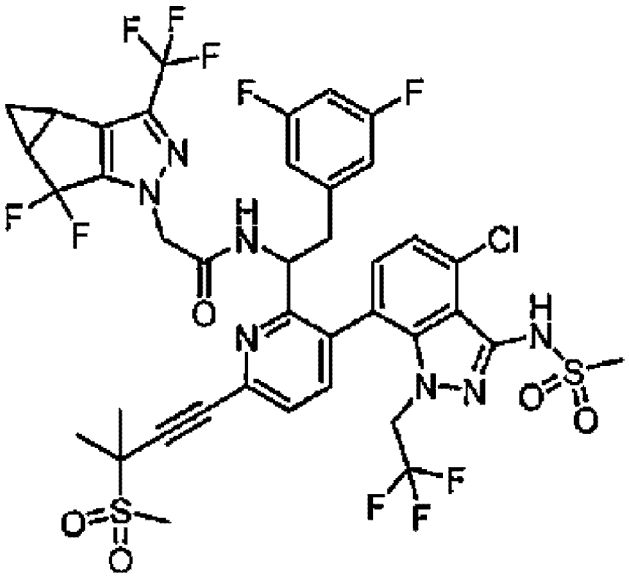
指定代表圖：

在狗中以 6 mg/kg 皮下投用後，鹽水調配物中懸浮於 2%泊洛沙姆 188 中之 200 mg/mL 式 Ib 游離酸形式隨時間的濃度

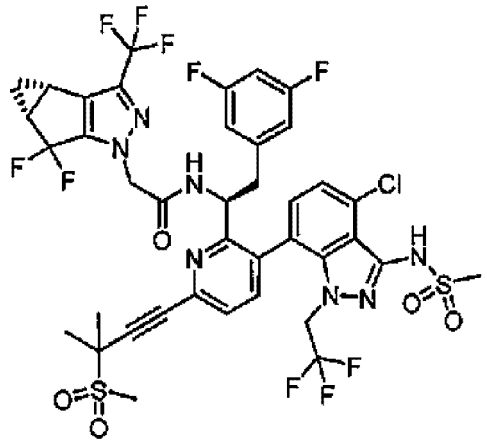


【圖 4】

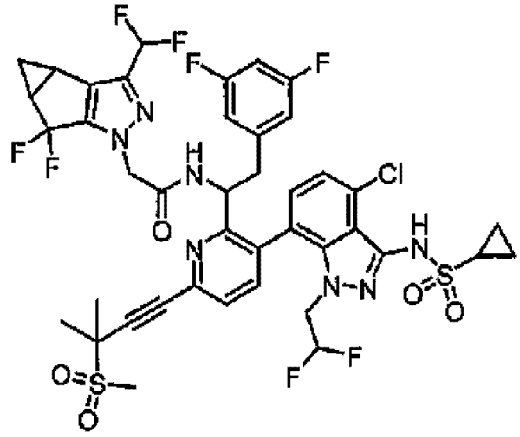
特徵化學式：



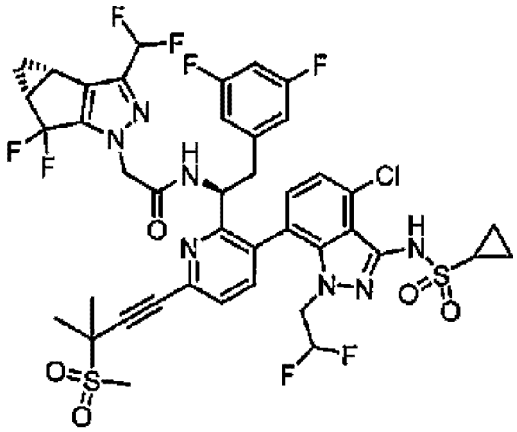
(Ia)



(Ib)



(IIa)



(IIb)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療性化合物

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOUNDS

【技術領域】

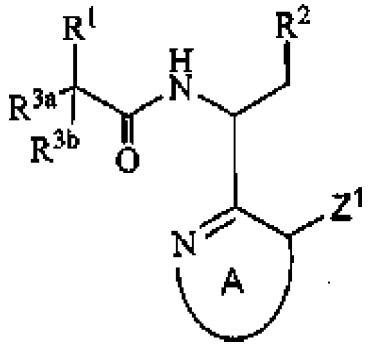
本發明係關於用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之新穎化合物。本發明亦係關於用於其製備之中間體及含有該新穎化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

包含反轉錄病毒科之陽性單鏈RNA病毒包括可引起許多人類及動物疾病之亞科正反轉錄病毒及屬α反轉錄病毒、β反轉錄病毒、γ反轉錄病毒、δ反轉錄病毒、ε反轉錄病毒、慢病毒屬及泡沫病毒之彼等。在慢病毒屬中，人類之HIV-1感染導致T輔助細胞耗盡及免疫功能障礙，從而產生免疫缺失及機會性感染之易感性。已證明用高度活性抗反轉錄病毒療法(HAART)治療HIV-1感染可有效減少病毒負荷並顯著延遲疾病進展(Hammer, S.M.,等人；*JAMA* 2008, 300: 555-570)。然而，該等治療可導致對當前療法具有抗性之HIV菌株之出現(Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559；Smith, R. J.,等人，*Science* 2010, 327:697-701)。因此，迫切需要發現對抗出現之耐藥性HIV變體之新抗反轉錄病毒試劑。

於2014年10月2日公開之美國專利公開案第2014/0296266A1號揭示可用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之化合

物。美國專利公開案2014/0296266A1尤其係關於式I化合物：



I

其中：

A係具有一個或兩個氮原子之6員單環-雜芳基，其中該6員單環-雜芳基經所示位置之一個Z^1基團、一個Z^2基團取代，且視情況經一或多個(例如，1或2個) Z^3基團取代；

R^1係6至12員芳基、5至12員雜芳基或3至12員雜環，其中R^1之任一6至12員芳基、5至12員雜芳基或3至12員雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^4基團取代；

R^2係苯基、5員單環-雜芳基、6員單環-雜芳基或(C_3-C_7)碳環，其中R^2之任一苯基、5員單環-雜芳基、6員單環-雜芳基或(C_3-C_7)碳環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^5基團取代；

每一R^{3a}及R^{3b}獨立地選自H、鹵素、(C_1-C_3)烷基及(C_1-C_3)鹵代烷基或R^{3a}選自H、(C_1-C_3)烷基及(C_1-C_3)鹵代烷基，且R^{3b}選自-OH及-CN；

Z^1選自6至12員芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環，其中Z^1之任一6至12員芳基、5至14員雜芳基及3至14員雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1a}或Z^{1b}取代；

每一Z^{1a}獨立地選自(C_3-C_7)碳環、6至12員芳基、5至12員雜芳基、3至12員雜環、鹵素、-CN、-OR^{n1}、-$OC(O)R^{p1}$、-$OC(O)NR^{q1}R^{r1}$、-

SR^{n1}、$-S(O)R^{p1}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p1}$、$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{n1}COR^{p1}$、$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$、$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$、$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$、$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n1}$、$-C(O)OR^{n1}$、$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$及$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$之任一$(C_3-C_7)$碳環、6至12員芳基、5至12員雜芳基及3至12員雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}或Z^{1d}基團取代；

每一Z^{1b}獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基，其中Z^{1b}之任一(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}基團取代；

每一Z^{1c}獨立地選自(C_3-C_7)碳環、苯基、5至6員單環-雜芳基、3至7員雜環、鹵素、-CN、$-OR^{n2}$、$-OC(O)R^{p2}$、$-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$、$-SR^{n2}$、$-S(O)R^{p2}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p2}$、$-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$、$-NR^{q2}R^{r2}$、$-NR^{n2}COR^{p2}$、$-NR^{n2}CO_2R^{p2}$、$-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$、$-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$、$-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$、$-NR^{n2}S(O_2NR^{q2}R^{r2}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n2}$、$-C(O)OR^{n2}$、$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$、鹵代苯基、5至6員鹵代雜芳基、3至7員鹵代雜環及(C_1-C_8)雜烷基；

每一Z^{1d}獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基及(C_1-C_8)鹵代烷基；

每一R^{n1}獨立地選自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基，其中R^{n1}之任一(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，且其中R^{n1}之任一(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5

個) Z^{1c}基團取代；

每一R^{p1}獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基，其中R^{p1}之任一(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，且其中R^{p1}之任一(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}基團取代；

R^{q1}及R^{r1}各自獨立地選自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基，其中R^{q1}或R^{r1}之任一(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基及苯基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，且其中R^{q1}或R^{r1}之任一(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}基團取代或R^{q1}及R^{r1}與其附接之氮一起形成5、6或7員雜環，其中該5、6或7員雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{1c}或Z^{1d}基團取代；

每一R^{n2}獨立地選自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基、苯基、鹵代苯基、5至6員單環-鹵代雜芳基、3至7員鹵代雜環、(C_1-C_8)鹵代烷基及(C_1-C_8)雜烷基；

每一R^{p2}獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基、苯基、鹵代苯基、5至6員單環-鹵代雜芳基、3至7員鹵代雜環、(C_1-C_8)鹵代烷基及(C_1-C_8)雜烷基；

R^{q2}及R^{r2}各自獨立地選自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔

基、(C_3-C_7)碳環、3至7員雜環、5至6員單環-雜芳基、苯基、鹵代苯基、5至6員單環-鹵代雜芳基、3至7員鹵代雜環、(C_1-C_8)鹵代烷基及(C_1-C_8)雜烷基或R^{q2}及R^{r2}與其附接之氮一起形成5、6或7員雜環；

Z^2選自(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、6至12員芳基、5至12員C鏈接之雜芳基、3至12員C鏈接之雜環、-C(O)R^{n3}及-C(O)$NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2之任一6至12員芳基、5至12員C鏈接之雜芳基及3至12員C鏈接之雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2b}或Z^{2c}基團取代，且其中Z^2之任一(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2c}基團取代；

每一Z^{2a}獨立地選自(C_3-C_7)碳環、6至12員芳基、5至12員雜芳基、3至12員雜環、鹵素、-CN、-OR^{n4}、-OC(O)R^{p4}、-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$、-SR^{n4}、-S(O)R^{p4}、-$S(O)_2OH$、-$S(O)_2R^{p4}$、-$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}COR^{p4}$、-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$、-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、-$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、-$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$NO_2$、-C(O)$R^{n4}$、-C(O)$OR^{n4}$及-C(O)$NR^{q4}R^{r4}$，其中$Z^{2a}$之任一($C_3$-$C_7$)碳環、6至12員芳基、5至12員雜芳基及3至12員雜環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2b}或Z^{2c}基團取代；

每一Z^{2b}獨立地選自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)雜烷基及(C_1-C_4)鹵代烷基；

每一Z^{2c}獨立地選自鹵素、-CN、-OR^{n4}、-OC(O)R^{p4}、-OC(O)$NR^{q4}R^{r4}$、-SR^{n4}、-S(O)R^{p4}、-$S(O)_2OH$、-$S(O)_2R^{p4}$、-$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}COR^{p4}$、-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$、-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、-$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、-

$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n4}$、$-C(O)OR^{n4}$及$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

每一R^{n3}獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_3-C_7)碳環、3至12員雜環、5至12員雜芳基及6至12員芳基，其中R^{n3}之任一(C_3-C_7)碳環、3至12員雜環、5至12員雜芳基及6至12員芳基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2b}或Z^{2c}基團取代，且其中R^{n3}之任一(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基及(C_2-C_4)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2a}基團取代；

R^{q3}及R^{r3}各自獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_3-C_7)碳環、3至12員雜環、5至12員雜芳基及6至12員芳基，其中R^{q3}或R^{r3}之任一(C_3-C_7)碳環、3至12員雜環、5至12員雜芳基及6至12員芳基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2b}或Z^{2c}基團取代，且其中R^{q3}或R^{r3}之任一(C_1-C_4)烷基及(C_2-C_4)烯基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2a}基團取代或R^{q3}及R^{r3}與其附接之氮一起形成雜環或雜芳基，其中該雜環或雜芳基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{2b}或Z^{2c}基團取代；

每一R^{n4}獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_1-C_4)鹵代烷基及(C_1-C_4)雜烷基；

每一R^{p4}獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_4)炔基、(C_1-C_4)鹵代烷基及(C_1-C_4)雜烷基；

R^{q4}及R^{r4}各自獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_4)炔基、(C_1-C_4)鹵代烷基及(C_1-C_4)雜烷基；

每一Z^3獨立地選自鹵素、(C_1-C_4)烷基、-OH、-CN、(C_1-C_4)雜烷基及(C_1-C_4)鹵代烷基；

每一Z^4獨立地選自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳環、鹵素、-CN、$-OR^{n5}$、$-OC(O)R^{p5}$、$-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$、$-SR^{n5}$、$-S(O)R^{p5}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p5}$、$-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{n5}COR^{p5}$、$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$、$-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$、$-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$、$-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n5}$、$-C(O)OR^{n5}$及$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中$Z^4$之任一$(C_3-C_7)$碳環視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{4a}或Z^{4b}基團取代，且其中Z^4之任一(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基及(C_2-C_8)炔基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個) Z^{4a}基團取代；

每一Z^{4a}獨立地選自鹵素、-CN、$-OR^{n6}$、$-OC(O)R^{p6}$、$-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$、$-SR^{n6}$、$-S(O)R^{p6}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p6}$、$-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{n6}COR^{p6}$、$-NR^{n6}CO_2R^{p6}$、$-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$、$-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$、$-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n6}$、$-C(O)OR^{n6}$及$-C(O)NR^{q6}R^{r6}$；

每一Z^{4b}獨立地選自(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_4)炔基及(C_1-C_4)鹵代烷基；

每一R^{n5}獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基、

(C_1-C_4)雜烷基、(C_2-C_4)烯基及(C_2-C_4)炔基；

每一R^{p5}獨立地選自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基、(C_1-C_4)雜烷基、(C_2-C_4)烯基及(C_2-C_4)炔基；

R^{q5}及R^{r5}各自獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基、(C_1-C_4)雜烷基、(C_2-C_4)烯基及(C_2-C_4)炔基；

每一R^{n6}獨立地選自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基、(C_1-C_4)雜

烷基、$(C_2$-$C_4)$烯基及$(C_2$-$C_4)$炔基；

每一R^{p6}獨立地選自$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵代烷基、$(C_1$-$C_4)$雜烷基、$(C_2$-$C_4)$烯基及$(C_2$-$C_4)$炔基；

R^{q6}及R^{r6}各自獨立地選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵代烷基、$(C_1$-$C_4)$雜烷基、$(C_2$-$C_4)$烯基及$(C_2$-$C_4)$炔基；

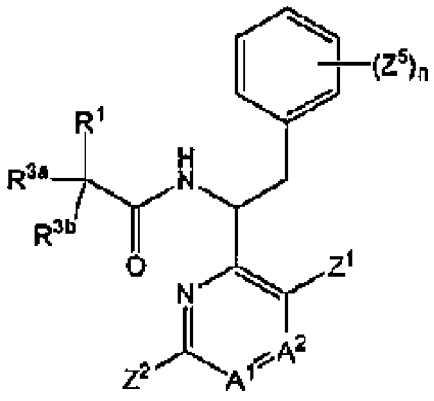
每一Z^5獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷基、鹵素、-CN及$-OR^{n7}$，

其中Z^5之任一$(C_1$-$C_6)$烷基視情況經一或多個(例如，1、2、3、4或5個)鹵素取代；且

每一R^{n7}獨立地選自H、$(C_1$-$C_3)$烷基、$(C_1$-$C_3)$鹵代烷基及$(C_3$-$C_7)$碳環；

或其醫藥上可接受之鹽。

於2014年10月9日公開之美國專利公開案第2014/0303164A1號揭示可用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之化合物。美國專利公開案2014/0303164A1尤其係關於式IIId化合物：



IIId

其中

A^1係CH、C-Z^3或氮；

A^2係CH或氮；

R^1係6至12員芳基、5至12員雜芳基或3至12員雜環，其中R^1之任一6至12員芳基、5至12員雜芳基或3至12員雜環視情況經1、2、3、4或5個Z^4基團取代，其中該等Z^4基團相同或不同；

每一R^{3a}及R^{3b}獨立地係H或$(C_1\text{-}C_3)$烷基；

Z^1係6至12員芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環，其中Z^1之任一6至12員芳基、5至14員雜芳基或3至14員雜環視情況經1、2、3、4或5個Z^{1a}或Z^{1b}取代，其中該等Z^{1a}及Z^{1b}基團相同或不同；

每一Z^{1a}獨立地係$(C_3\text{-}C_7)$碳環、5至12員雜芳基、3至12員雜環、鹵素、-CN、$-OR^{n1}$、$-OC(O)R^{p1}$、$-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$、$-SR^{n1}$、$-S(O)R^{p1}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p1}$、$-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{n1}COR^{p1}$、$-NR^{n1}CO_2R^{p1}$、$-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$、$-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$、$-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$、$-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$、$-C(O)R^{n1}$、$-C(O)OR^{n1}$、$-C(O)NR^{q1}R^{r1}$及$-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中$Z^{1a}$之任一$(C_3\text{-}C_7)$碳環、5至12員雜芳基及3至12員雜環視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，其中該等Z^{1c}及Z^{1d}基團相同或不同；

每一Z^{1b}獨立地係$(C_1\text{-}C_8)$烷基，其視情況經1、2、3、4或5個相同或不同之鹵素取代；

每一Z^{1c}獨立地係鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NR^{q2}R^{r2}$或$(C_1\text{-}C_8)$雜烷基；

每一Z^{1d}獨立地係$(C_1\text{-}C_8)$烷基或$(C_1\text{-}C_8)$鹵代烷基；

每一R^{n1}獨立地係H、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-雜芳基，其中R^{n1}之任一$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-

雜芳基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，其中該等Z^{1c}及Z^{1d}基團相同或不同，且其中R^{n1}之任一$(C_1\text{-}C_8)$烷基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}基團取代，其中該等Z^{1c}基團相同或不同；

每一R^{p1}獨立地係$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-雜芳基，其中R^{p1}之任一$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-雜芳基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，其中該等Z^{1c}及Z^{1d}基團相同或不同，且其中R^{p1}之任一$(C_1\text{-}C_8)$烷基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}基團取代，其中該等Z^{1c}基團相同或不同；

每一R^{q1}及R^{r1}獨立地係H、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-雜芳基，其中R^{q1}或R^{r1}之任一$(C_3\text{-}C_7)$碳環、3至7員雜環或5至6員單環-雜芳基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，其中該等Z^{1c}及Z^{1d}基團相同或不同，且其中R^{q1}或R^{r1}之任一$(C_1\text{-}C_8)$烷基視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}基團取代，其中該等Z^{1c}基團相同或不同，或R^{q1}及R^{r1}與其附接之氮一起形成5、6或7員雜環，其中該5、6或7員雜環視情況經1、2、3、4或5個Z^{1c}或Z^{1d}基團取代，其中該等Z^{1c}及Z^{1d}基團相同或不同；

每一R^{q2}及R^{r2}獨立地係H、$(C_1\text{-}C_8)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$碳環，或R^{q2}及R^{r2}與其附接之氮一起形成5、6或7員雜環；

Z^2係$(C_2\text{-}C_8)$烯基、$(C_2\text{-}C_8)$炔基、6至12員芳基、5至12員C鏈接之雜芳基、3至12員C鏈接之雜環、$-C(O)R^{n3}$或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$，其中Z^2之任一6至12員芳基、5至12員C鏈接之雜芳基或3至12員C鏈接之雜環視情況經1、2、3、4或5個Z^{2b}或Z^{2c}基團取代，其中該等Z^{2b}及Z^{2c}基團相同或不同，且其中Z^2之任一$(C_2\text{-}C_8)$烯基或$(C_2\text{-}C_8)$炔基視情況經1、2、3、4或5個Z^{2c}基團取代，其中該等Z^{2c}基團相同或不同；

每一R^{n3}獨立地係H或(C_1-C_4)烷基；

每一R^{q3}及R^{r3}獨立地係H或(C_1-C_4)烷基；

每一Z^{2b}獨立地係側氧基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)雜烷基或(C_1-C_4)鹵代烷基；

每一Z^{2c}獨立地係側氧基、鹵素、-CN、-OR^{n4}、-$OC(O)R^{p4}$、-$OC(O)NR^{q4}R^{r4}$、-SR^{n4}、-$S(O)R^{p4}$、-$S(O)_2OH$、-$S(O)_2R^{p4}$、-$S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}COR^{p4}$、-$NR^{n4}CO_2R^{p4}$、-$NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、-$NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、-$NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、-$NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、-$NO_2$、-$C(O)R^{n4}$、-$C(O)OR^{n4}$或-$C(O)NR^{q4}R^{r4}$；

每一R^{n4}獨立地係H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基或(C_1-C_4)雜烷基；

每一R^{p4}獨立地係(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基或(C_1-C_4)雜烷基；

每一R^{q4}及R^{r4}獨立地係H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵代烷基或(C_1-C_4)雜烷基；

每一Z^3獨立地係(C_1-C_4)雜烷基；

每一Z^4獨立地係側氧基、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳環、鹵素、-CN、-OR^{n5}、-$NR^{q5}R^{r5}$、-$NR^{n5}COR^{p5}$、-$NR^{n5}CO_2R^{p5}$、-$C(O)R^{n5}$、-$C(O)OR^{n5}$或-$C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中Z^4之任一(C_3-C_7)碳環或(C_1-C_8)烷基視情況經1、2、3、4或5個Z^{4a}基團取代，其中該等Z^{4a}基團相同或不同；

每一Z^{4a}獨立地係鹵素、-CN或-OR^{n6}；

每一R^{n5}、R^{p5}、R^{q5}、R^{r5}及R^{n6}獨立地係H或(C_1-C_4)烷基；

每一Z^5獨立地係可相同或不同之鹵素；且

n係0、1、2或3；

或其醫藥上可接受之鹽。

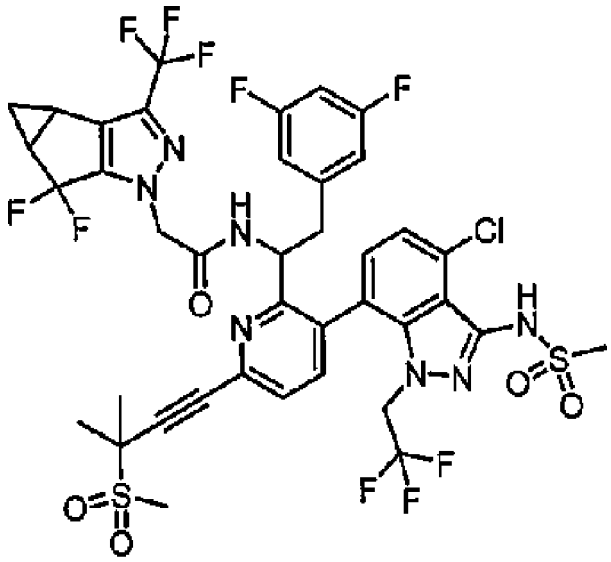
儘管上文揭示，但需要有效且穩定且展現改良之藥物動力學及/或藥效學概況用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之化合物。

HIV療法及治療之領域中亦感興趣的是擴展提供給患者之方案之藥物動力學性質。儘管用於治療HIV之當前方案已進展至足以使患者不再需要每天多次服用多個丸劑，但患者當今仍需要在其可預知之壽命內每天服用丸劑。因此，具有需要患者服用藥物少於每天一次(例如，每兩天一次、每週一次、每隔一週一次、每月一次等)之HIV療法將為有益的。

本文提供展現改良之功效、改良之代謝穩定性及改良之藥物動力學及/或藥效學概況之新穎化合物。

【發明內容】

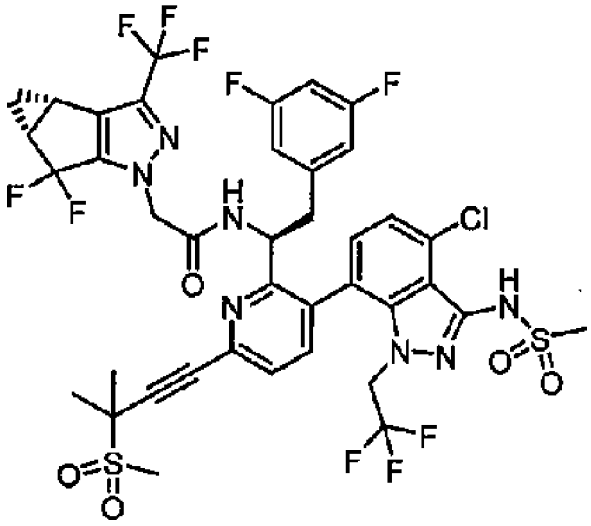
在一些實施例中，本發明係關於式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽。

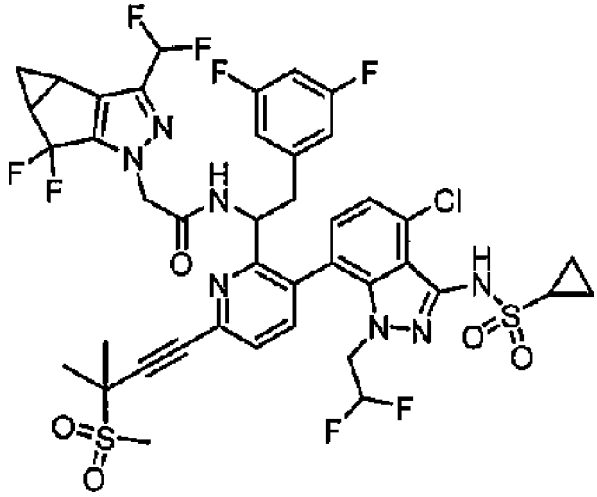
在一些實施例中，本發明係關於式(Ib)化合物：



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽。

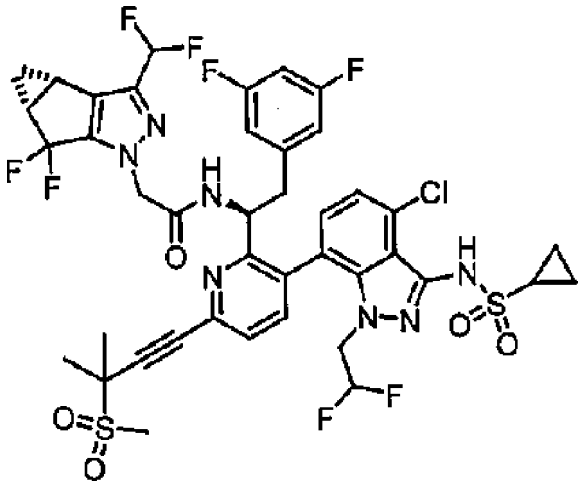
在一些實施例中，本發明係關於式(IIa)化合物：



(IIa)

或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明係關於式(IIb)化合物：



(IIb)

或其醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療有需要之個體之疾病。

在一個實施例中，本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)化合物及/或(IIb)或其醫藥上可接受之鹽之用途、其用於治療有需要之個體之疾病。

在某些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物係可注射形式。在某些實施例中，醫藥組合物適於經口投與。

在一些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物係非經腸(例如，可注射)形式。在某些實施例中，醫藥組合物適於經口投與。

在某些實施例中，本發明係關於包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型的製品。

在一些實施例中，本發明係關於包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化

合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型的製品。

在某些實施例中，本發明係關於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明係關於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明係關於預防個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於感染HIV病毒之風險，例如具有一或多個已知與感染HIV病毒相關之風險因子的個體。

在某些實施例中，本發明係關於預防個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於感染HIV病毒之風險，例如具有一或多個已知與感染HIV病毒相關之風險因子的個體。

在某些實施例中，本發明係關於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明係關於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法，其包含向個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物

或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防個體之HIV感染。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防個體之HIV感染。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防個體之HIV感染之藥劑。

在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防個體之HIV感染之藥劑。

在另一實施例中，本發明係關於可用於合成式(Ia)或(Ib)化合物之中間體。

在另一實施例中，本發明係關於可用於合成式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之中間體。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之醫藥上可接受之鹽係鈉鹽。

本文揭示本發明之其他實施例。

【圖式簡單說明】

圖1顯示*N*-((*S*)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1*H*-環丙[3,4]環戊[1,2-*c*]吡唑-1-基)乙醯胺之^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)。

圖2顯示N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-

1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺之^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)。

圖3顯示大鼠中單一皮下(SC)劑量後化合物38之血漿濃度(nM)。

圖4顯示在狗中以6mg/kg皮下投用時，在鹽水中之2%泊洛沙姆(poloxamer) 188中200mg/mL式Ib之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖5顯示在狗中以6mg/kg皮下投用時，在鹽水中之2%泊洛沙姆188中100mg/mL式Ib之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖6顯示在狗中以6mg/kg皮下投用時，在鹽水中之2%泊洛沙姆188中200mg/mL式Ib鈉鹽之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖7顯示在狗中以6 mg/kg皮下投用時，NMP中100mg/mL式Ib之游離酸形式之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖8顯示在狗中以6mg/kg皮下投用時，NMP中200mg/mL式Ib之游離酸形式之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖9顯示在個體中以6mg/kg皮下投用時，NMP中200mg/mL式Ib鈉鹽之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖10顯示在個體中以6mg/kg皮下投用時，10%乙醇、12%水及78% PEG 200中200mg/mL式Ib之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖11顯示在個體中以6mg/kg皮下投用時，10%乙醇、12%水及77% PEG 200中200mg/mL式Ib原位鹽之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖12顯示在個體中以6mg/kg投用時，在含有1.2 mol-eq. NaOH以形成原位Na鹽之10%乙醇、13%水及77%四氫呋喃聚乙二醇醚中之200mg/mL式Ib之血漿濃度隨時間的曲線圖。

圖13顯示狗中10%乙醇、20%維生素E TPGS、70% MIGLYOL 812中之固定7.5mg經口劑量之式Ib的血漿濃度隨時間的曲線圖。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

本申請案主張於2016年8月19日提出申請之美國臨時申請案第62/377,312號及於2017年2月10日提出申請之美國臨時申請案第62/457,555號之優先權益，其揭示內容以其全文引用方式併入本文中。

利用以下理解進行以下說明，本發明被認為所主張標的物之例示，且並不意欲將隨附申請專利範圍限制於所闡釋之具體實施例。為了方便起見，提供貫穿本揭示內容使用之標題，且不應解釋為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下闡釋之實施例可與在任何其他標題下闡釋之實施例組合。

除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

在本文中使用商標名時，其意欲獨立地包括商標名產品及商標名產品之活性醫藥成分。

除非上下文另外明確指示，否則本文及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，在提及「化合物」時包括複數種該等化合物且在提及「分析」時包括提及一或多種分析等。

如本文所用術語「C_{max}」係指藥物之最大觀察血漿/血清濃度。

「醫藥上可接受的」係指可用於製備適於獸醫或人類醫藥使用之醫藥組合物之化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

「醫藥上可接受之賦形劑」包括(但不限於)已由美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

「醫藥上可接受之鹽」係指醫藥上可接受且具有母體化合物之期望藥理學活性(或可轉化成具有該活性之形式)之化合物之鹽。該等鹽包括與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及諸如此類)形成之酸加成鹽；或與有機酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕櫚酸、丙酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸、及諸如此類)形成之酸加成鹽，及在母體化合物中存在之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子(例如鈉或鉀)、鹼土金屬離子(例如鈣或鎂)或鋁離子)置換時形成之鹽；或與有機鹼(例如二乙醇胺、三乙醇胺、*N*-甲基葡萄糖胺及諸如此類)之配位物。此定義中亦包括銨及經取代或四級銨鹽。醫藥上可接受之鹽之代表性非限制性清單可參見S.M. Berge等人，J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977)及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson編輯，第21版，Lippincott, Williams及Wilkins, Philadelphia, PA, (2005)，第732頁，表38-5，二者皆係在本文中以引用方式併入本文中。

「個體」(「subject」及「subjects」)係指人類、家畜(例如，狗及貓)、農場動物(例如，牛、馬、綿羊、山羊及豬)、實驗室動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、兔、狗及猴)及諸如此類。

如本文所用之「治療」(「treatment」或「treating」)係用於獲得有益或期望結果之方法。出於本發明之目的，有益或期望結果包括(但不限於)緩和症狀及/或減小症狀之程度及/或預防與疾病或病況相關之症狀惡化。在一個實施例中，「治療」(「treatment」或「treating」)包括以下中之一或多者：a) 抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況產生之一或多種症狀，及/或減小疾病或病況之程度)；b) 減緩或阻止一或多種與疾病或病況相關之症狀之發生(例如，穩定疾病或病況、延遲疾病或病況之惡化或進展)；及/或c) 減輕疾病或病況，例如引起臨床症狀之消退、改善疾病狀態、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活。

如本文所用之「延遲」疾病或病況之發生意指推遲、妨礙、減緩、延緩、穩定及/或延期疾病或病況之發生。端視病史及/或所治療之個體而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者所明瞭，足夠或顯著延遲實際上可涵蓋預防，其中個體不發生疾病或病況。舉例而言，「延遲」發生AIDS之方法係在與不使用該方法相比時，在給定時間框內降低疾病發生之機率及/或在給定時間框內減小疾病之程度的方法。該等比較可基於臨床研究，使用統計上顯著數目之個體。舉例而言，可使用已知方法、例如確認個體之HIV^+狀態及評價個體之T細胞計數或AIDS發生之其他適應症(例如極度疲勞、體重損失、持續性腹瀉、高熱、頸部、腋窩或腹股溝中腫脹淋巴結、或存在已知與AIDS相關之機會性病況(例如，通常在具有起作用之免疫系統之個體中不存在但在AIDS患者中發生的病況))來檢測AIDS之發生。發生亦可係指可能最初不可檢測之疾病進展且包括出現、復發及發作。

如本文所用之「預防」(「prevention」或「preventing」)係指保護

抵抗疾病或病症發作使得疾病之臨床症狀不發生之方案。因此，「預防」係關於在個體中疾病之體徵可檢測之前向個體投與療法(例如，投與治療性物質) (例如，在個體中不存在可檢測傳染原(例如，病毒)下向個體投與治療性物質)。個體可為處於發生疾病或病症之風險之個體，例如具有一或多個已知與疾病或病症之發生或發作相關之風險因子的個體。因此，術語「預防HIV感染」係指向不具有可檢測之HIV感染之個體投與抗HIV治療性物質。應理解，抗HIV預防性療法之個體可為處於感染HIV病毒之風險之個體。此外，應理解，預防可能不引起針對疾病或病症之發作之完全保護。在一些情況下，預防包括降低發生疾病或病症之風險。風險之降低可能不引起發生疾病或病症之風險之完全消除。

如本文所用「處於風險」之個體係處於發生欲治療之病況之風險之個體。個體「處於風險」可具有或可不具有可檢測之疾病或病況，且在本文所述方法治療之前可展示或可不展示可檢測之疾病。「處於風險」表示個體具有一或多個所謂的風險因子，其係與發生疾病或病況相關之可測量參數且為業內所習知。具有一或多個該等風險因子之個體發生疾病或病況之概率高於無該等風險因子之個體。舉例而言，處於AIDS風險之個體係具有HIV之彼等。

如本文所用術語「治療有效量」或「有效量」係指有效引發期望生物或醫學反應之量，包括化合物在投與個體以治療疾病時足以實現疾病之該治療之量、或有效保護抵抗疾病感染或發作之量。有效量可端視化合物、疾病及其嚴重程度以及欲治療個體之年齡、體重等而變化。有效量可包括量之範圍。如業內所理解，有效量可為一或多個劑量，即，可能需要單一劑量或多個劑量以達成期望治療結果。可在投與一或多種治療劑之背

景下考慮有效量，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成期望或有益之結果，則可認為單一藥劑係以有效量給予。由於化合物之合併作用(例如，相加或協同效應)，可視情況降低任何共投與之化合物之適宜劑量。

「鏡像異構物」係一對彼此為非重疊鏡像之立體異構物。鏡像異構物對之1:1混合物為「外消旋」混合物。比率不為1:1之鏡像異構物之混合物係「非外消旋」混合物。

「非鏡像異構物」係具有至少兩個不對稱原子、但彼此不為鏡像之立體異構物。

根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統來指定絕對立體化學。當化合物係純鏡像異構物時，每一手性碳之立體化學可指定為R或S。絕對構形未知之拆分化合物可端視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心及/或圍繞鍵軸之受阻旋轉，且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。本發明意欲包括所有該等可能之異構物，包括外消旋混合物、非外消旋混合物、非鏡像異構物混合物、光學純形式及中間體混合物。可使用手性合成子或手性試劑來製備光學活性(R)-及(S)-異構物或使用習用技術來進行拆分。

除非另有明確定義，否則本發明包括本文詳述之化合物之所有互變異構物，即使僅明確表示一個互變異構物(例如，兩種互變異構形式皆意欲藉由呈現一種互變異構形式闡述，其中存在兩個互變異構物之對)。舉例而言，若提及含有醯胺之化合物(例如，藉由結構或化學名稱)，則應理解，本揭示內容包括相應亞胺基酸互變異構物，且其闡述如同醯胺單獨或

與亞胺基酸一起明確地列舉一般。若可存在兩個以上互變異構物，則本發明包括所有該等互變異構物，即使藉由化學名稱及/或結構僅繪示單一互變異構形式。

本發明亦提供式(Ia)或(Ib)化合物之前藥。「前藥」在醫藥領域中定義為在投與人體後根據一些化學或酶路徑轉化成生物活性母體藥物之無生物活性之衍生物。

另外，在一些實施例中，本發明亦提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之前藥。

熟習此項技術者應理解，本揭示內容亦包括本文揭示之任何化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)，其可在任一或所有原子以高於天然之同位素比率富含一或多種同位素(例如但不限於氘(^{2}H或D))。

亦揭示其中1至n個附接至碳原子之氫原子可經氘原子或D置換之化合物，其中n係分子中之氫原子數。如業內已知，氘原子係氫原子之非放射性同位素。該等化合物可增加對代謝之抗性，且因此在投與哺乳動物時可用於增加化合物之半衰期。*參見例如*Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉由業內熟知之方式(例如藉由採用一或多個氫原子經氘置換之起始材料)來合成。

可納入所揭示化合物中之同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別為^{2}H、^{3}H、^{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及^{125}I。經正電子發射同位素(例如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用來檢查受質受體佔據情況。經同位素標記之式(Ia)或(Ib)化合物通

常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與如下文所闡釋實例中所述之彼等類似之製程使用經適當同位素標記之試劑代替先前採用之未經標記試劑來製備。

另外，在一些實施例中，經同位素標記之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與如下文所闡釋實例中所述之彼等類似之製程使用經適當同位素標記之試劑代替先前採用之未經標記試劑來製備。

本文所述化合物可具有手性中心及/或幾何異構中心(E-及Z-異構物)，且應理解，涵蓋所有該等光學、鏡像異構、非鏡像異構及幾何異構物。在化合物以其手性形式代表時，應理解，實施例涵蓋但不限於富含特定非鏡像異構物或鏡像異構物之形式。在未指定但存在手性時，應理解，實施例係關於富含特定非鏡像異構物或鏡像異構物之形式；或該(等)化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文所用之「非外消旋混合物」係比率不為1:1之立體異構物之混合物。

亦提供本文所述化合物之醫藥上可接受之水合物、溶劑合物、互變異構形式、多形體及前藥。

在較佳實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物之用途，其用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)，包含向有需要之個體投與治療有效量。

在較佳實施例中，本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之用途，其用於治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)，包含向有需要之個體投與治療有效量。

發現具有低EC_{50}之化合物或其醫藥上可接受之鹽是合意的目標。

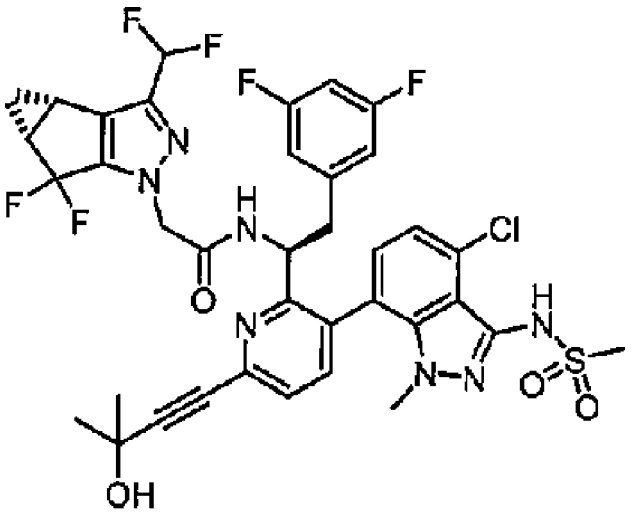
EC_{50}值係指在達到最大效能之50%之分析中化合物的濃度。具有較低EC_{50}之化合物相對於具有較高EC_{50}之化合物以較低化合物濃度達成類似效能。因此，較低EC_{50}通常較佳用於藥物研發。

發現具有良好物理及/或化學穩定性之化合物或其醫藥上可接受之鹽係合意的目標。化合物之整體穩定性增加可增加體內之循環時間。由於降解減少，穩定之化合物可以較低劑量投與且仍維持效能。而且，由於降解減少，關於來自化合物降解之副產物的擔心較少。

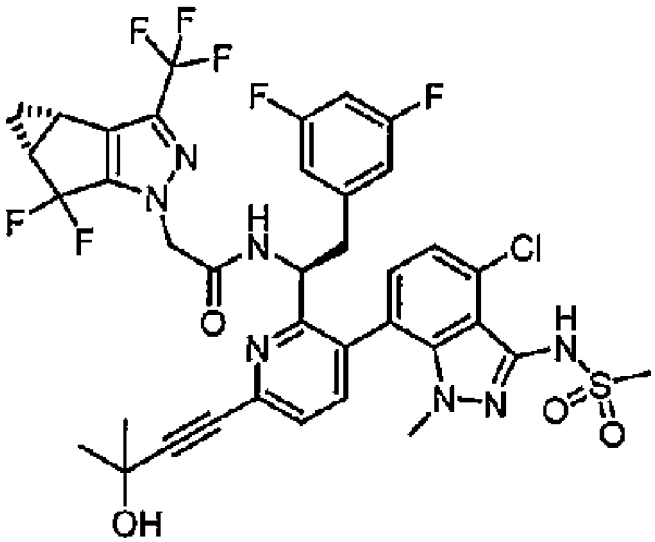
發現具有改良之藥物動力學及/或藥效學概況及長半衰期之化合物或其醫藥上可接受之鹽係合意的目標。藥物具有中等或低清除率及長半衰期係有利的，此乃因此可導致良好生物利用度及全身暴露中之高暴露。降低化合物之清除率及延長半衰期可減少效能所需之日劑量，且因此產生更佳效能及安全性概況。因此，改良之藥物動力學及/或藥效學概況及長半衰期可提供更佳患者順從性。

自緩慢釋放可注射調配物發現具有良好藥物動力學概況之化合物或其醫藥上可接受之鹽係合意的目標。藥物具有低EC_{50}及長效藥物動力學係有利的，此乃因此可導致低投與頻率。降低投與頻率可提供更佳患者順從性。降低投與頻率對於難於或有限的健康照護機會之患者係合意的。

有利地，發現本文之式(Ia)及(Ib)化合物，與美國專利公開案第2014/0296266A1號及第2014/0303164A1號中揭示之結構接近之化合物(本文中命名為化合物A及B)相比，其提供優點：

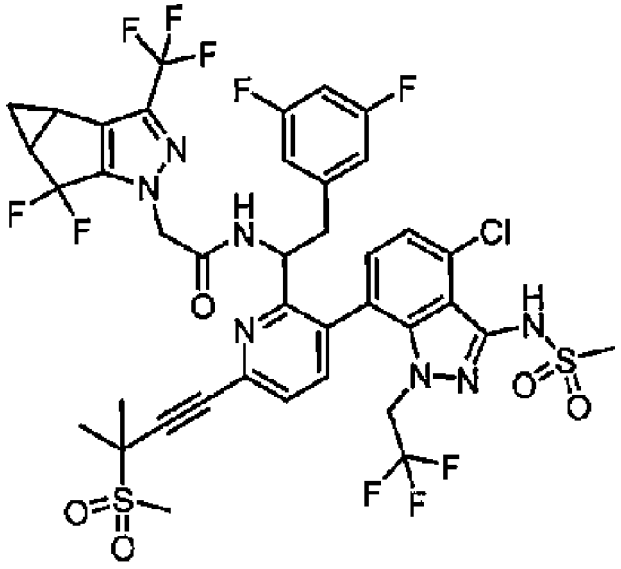


化合物A



化合物B

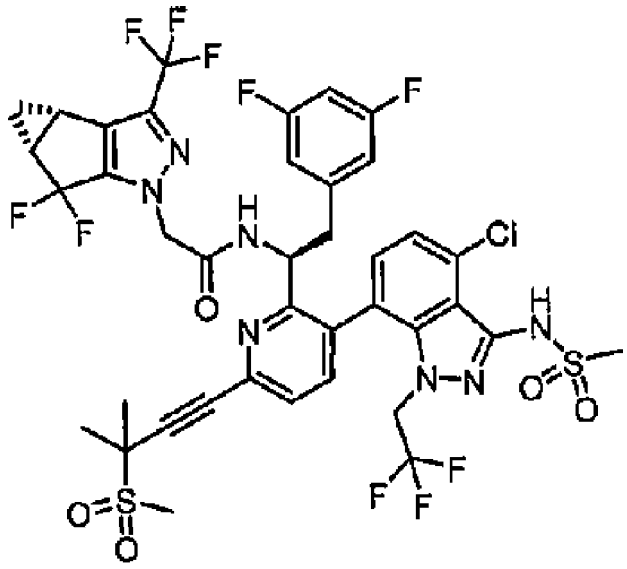
因此，本發明包括但不限於提供式(Ia)化合物



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，及使用該式(Ia)化合物治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之方法。

因此，本發明包括但不限於提供式(Ib)化合物

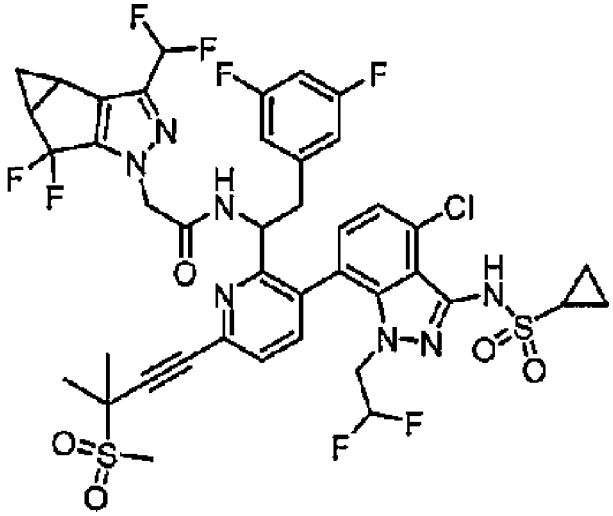


(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，及使用該式(Ib)化合物治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之方法。

本文亦揭示式(IIa)及(IIb)化合物，與化合物A及B (上文所示)相比，其提供優點。

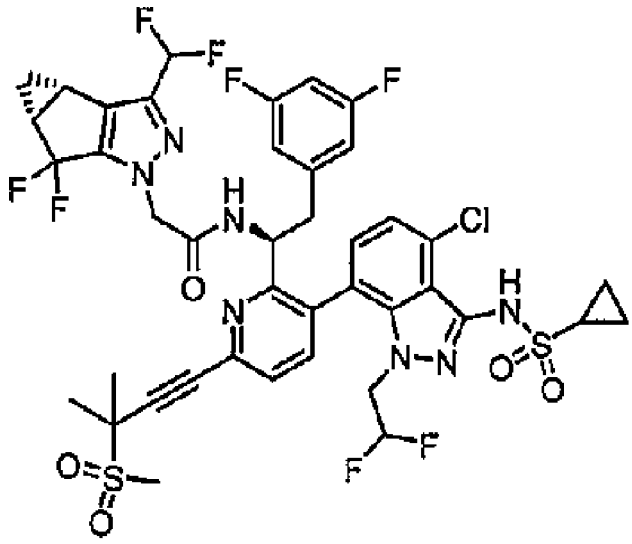
因此，本發明包括但不限於提供式(IIa)化合物



(IIa)

或其醫藥上可接受之鹽，及使用該式(IIa)化合物治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之方法。

因此，本發明包括但不限於提供式(IIb)化合物



(IIb)

或其醫藥上可接受之鹽，及使用該式(IIb)化合物治療反轉錄病毒科病毒感染(包括由HIV病毒引起之感染)之方法。

在一些實施例中，本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)用於預防個體之HIV感染。在一些實施例中，本文揭示之化合物用於預防處於感染風險之個體之HIV感染。在一些實施例中，本文揭示之化合物用於暴露前預防(PrEP)以降低性獲得性HIV-1之風險。

據信本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)針對由臨床蛋白酶抑制劑(PI)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)及整合酶抑制劑(INSTI)選擇之主要HIV-1突變體具有活性。

組合治療

在某些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑的組合。

在一些實施例中，提供治療或預防患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如，(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑的組合。在一個實施例中，提供治療患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如，(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑的組合。

在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑之組合以及醫藥上可接受之賦形劑。

在一些實施例中，提供醫藥組合物，其包含本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)額外治療劑之組合以及醫藥上可接受之賦形劑。

在某些實施例中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療HIV感染之額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種適於治療HIV感染之額外治療劑的組合。

在某些實施例中，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。

一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自同一種類之治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

在一些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自同一種類之治療劑之不同治療劑，及/或其可選自不同種類之治療劑。

HIV組合療法之投與

在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑一起投與。本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之共投與通常係指本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)及一或多種額外治療劑之同時或依序投與，使得在個體體內存在治療有效量之本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及一或多種額外治療劑。在依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

在一些實施例中，本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/

或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑一起投與。本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之共投與通常係指本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)及一或多種額外治療劑之同時或依序投與，使得在個體體內存在治療有效量之本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽及一或多種額外治療劑。在依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與來投與。

共投與包括在投與一或多種額外治療劑之單位劑型之前或之後投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型。舉例而言，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽可在一或多種額外治療劑之投與之數秒、數分鐘或數小時內投與。在一些實施例中，首先投與本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。或者，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)之單位劑量。在其他實施例中，首先投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)之單位劑量，之後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與一或多種額外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，之後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)之單位劑量。

在一些實施例中，共投與包括在投與一或多種額外治療劑之單位劑型之前或之後投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型。舉例而言，本文揭示之化合物

(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽可在一或多種額外治療劑之投與之數秒、數分鐘或數小時內投與。在一些實施例中，首先投與本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與一或多種額外治療劑之單位劑量。或者，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，在數秒或數分鐘內，之後投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)之單位劑量。在其他實施例中，首先投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)之單位劑量，之後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與一或多種額外治療劑之單位劑量。在其他實施例中，首先投與一或多種額外治療劑之單位劑量，之後在數小時(例如，1-12小時)之時段後，投與本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)之單位劑量。

為免生疑問，本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之共投與可指與本文所述治療劑中之一或多者(例如段落A至段落B中所列舉之彼等藥劑)共投與。

在某些實施例中，本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑組合以單式劑型同時投與個體。在某些實施例中，該單式劑型可藉由適於欲治療病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在某些實施例中，單式劑型可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，單式劑型可口服生

物利用且可經口投用。在某些實施例中，單式劑型可為用於經口投與之固體劑型。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑組合以單式劑型同時投與個體。在某些實施例中，該單式劑型可藉由適於欲治療病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在某些實施例中，單式劑型可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，單式劑型可口服生物利用且可經口投用。在某些實施例中，單式劑型可為用於經口投與之固體劑型。

本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽)與一或多種額外治療劑之組合可藉由適於欲治療病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在某些實施例中，所揭示化合物可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，所揭示化合物可口服生物利用且可經口投用。

本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)與一或多種額外治療劑之組合可藉由適於欲治療病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在

某些實施例中，所揭示化合物可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，所揭示化合物可口服生物利用且可經口投用。

在某些實施例中，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽調配為錠劑，其可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物，例如HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

在某些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽調配為錠劑，其可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物，例如HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

在某些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽調配為溶液調配物，其可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物，例如HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

在某些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽調配為懸浮液，其可視情況含有一或多種可用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，錠劑可含有一或多種可用於治療HIV之其他化

合物，例如HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

在某些實施例中，該等錠劑適於每日一次投用。

HIV組合療法

在上述實施例中，額外治療劑可為選自由以下組成之群之抗HIV劑：用於治療HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白(retrocyclin)調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、

G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗、及其組合。(本文稱「段落A」)

在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體、及「抗體樣」治療性蛋白及其組合。

HIV組合藥物

組合藥物之實例包括ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine))；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)、科比司他(cobicistat)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY® (泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及恩曲他濱)；ODEFSEY® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋)；達如那韋(darunavir)、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及科比司他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；泰諾福韋及拉米夫定；泰諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、科比

司他及埃替格韋；COMBIVIR® (齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA® (ALUVIA®；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ® (德羅格韋(dolutegravir)、阿巴卡韋及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋(atazanavir)及科比司他；硫酸阿紮那韋及科比司他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達如那韋及科比司他；德羅格韋及利匹韋林；德羅格韋及鹽酸利匹韋林；卡博特韋(cabotegravir)及利匹韋林；卡博特韋及鹽酸利匹韋林；德羅格韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；雷特格韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及泰諾福韋二吡呋酯；德羅格韋 + 拉米夫定；拉米夫定 + 阿巴卡韋 + 齊多夫定；拉米夫定 + 阿巴卡韋；拉米夫定 + 富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；拉米夫定 + 齊多夫定 + 奈韋拉平；洛匹那韋 + 利托那韋；洛匹那韋 + 利托那韋 + 阿巴卡韋 + 拉米夫定；洛匹那韋 + 利托那韋 + 齊多夫定 + 拉米夫定；泰諾福韋 + 拉米夫定；及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯 + 恩曲他濱 + 鹽酸利匹韋林；洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅米地辛(romidepsin)；及APH-0812。

其他HIV藥物

用於治療HIV之其他藥物之實例包括醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、加木恩(Gamimune)、麥特可法林(metenkefalin)、那曲酮(naltrexone)、普拉司汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、

rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、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及VIR-576。

HIV蛋白酶抑制劑

HIV蛋白酶抑制劑之實例包括胺普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、達如那韋、呋山那韋(fosamprenavir)、呋山那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋(lopinavir)、奈芬那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈芬那韋、利托那韋、沙奎那韋(saquinavir)、甲磺酸沙奎那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008及TMC-310911。

HIV反轉錄酶抑制劑

反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑之實例包括達匹維林(dapivirine)、地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(etravirine)、奈韋拉平、利匹韋林、AIC-292、KM-023及VM-1500。非核苷反轉錄酶抑制劑之其他實例揭示於美國專利公開案第US2016/0250215號中。

反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、泰諾福韋、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半

富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (去羥肌苷，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森薩夫定(censavudine)、去羥肌苷、艾夫他濱(elvucitabine)、福替那韋(festinavir)、磷夫定酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹維林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸泰諾福韋二吡呋酯(orotate)、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非齊德(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮昔他濱(zalcitabine)、齊多夫定、GS-9131、GS-9148及KP-1461。

在一些實施例中，反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑之實例包括阿德福韋、阿德福韋酯、阿茲夫定、恩曲他濱、泰諾福韋、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (去羥肌苷，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定、阿普瑞西他濱、森薩夫定、去羥肌苷、艾夫他濱、福替那韋、磷夫定酯、CMX-157、達匹維林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸泰諾福韋二吡呋酯、福齊夫定替酯、拉米夫定、福斯非齊德、司他夫定、紮昔他濱、齊多夫定、GS-9131、GS-9148、KP-1461及4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA)。

HIV整合酶抑制劑

HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋(elvitegravir)、薑黃素(curcumin), 薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙基酯、咖啡酸苯乙基酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、

酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋、德羅格韋、JTK-351、比克替拉韋(bictegravir)、AVX-15567、二酮基喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊金(ledgin)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169及卡博特韋。

HIV非催化位點、或別位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV進入抑制劑

HIV進入(融合)抑制劑之實例包括賽尼克韋羅(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

CCR5抑制劑之實例包括阿普拉韋羅(aplaviroc)、維克韋羅(vicriviroc)、馬拉韋羅(maraviroc)、賽尼克韋羅(cenicriviroc)、PRO-140、阿達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (Haimipu)。

gp41抑制劑之實例包括艾博衛泰(albuvirtide)、恩夫韋肽、BMS-986197、恩夫韋肽生物改良劑、恩夫韋肽生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚物及西夫韋肽(sifuvirtide)。

CD4附接抑制劑之實例包括伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

gp120抑制劑之實例包括Radha-108 (瑞賽脫(receptol)) 3B3-PE38、

BanLec、基於膨潤土之奈米醫藥、福斯特賽韋胺丁三醇(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (Haimipu)。

HIV成熟抑制劑

HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176及GSK-2838232。

潛伏逆轉劑

潛伏逆轉劑之實例包括組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(例如velcade)、蛋白激酶C (PKC)活化劑、BET-溴結構域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸(suberanilohydroxamic acid或suberoyl, anilide, and hydroxamic acid))、IL-15、JQ1、雙硫侖(disulfram)、兩性黴素B、及泛蛋白抑制劑(例如拉格唑拉(largazole)類似物及GSK-343)。

HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)及帕比司他(panobinostat)。

PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺、蔓生素(prostratin)、巨大戟二萜醇B及DAG-內酯。

衣殼抑制劑

衣殼抑制劑之實例包括衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑(例如偶氮二甲醯胺)、HIV p24衣殼蛋白抑制劑、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列；

基於免疫之療法

基於免疫之療法之實例包括類鐸受體調節劑，例如tlr1、tlr2、tlr3、

tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及tlr13；程式化細胞死亡蛋白1 (Pd-1)調節劑；程式化死亡-配體1 (Pd-L1)調節劑；IL-15激動劑；DermaVir；介白素-7；必賴克瘺(plaquenil) (羥基氯喹)；普留淨(proleukin) (阿地介白素，IL-2)；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基脲；嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil，MPA)及其酯衍生物嗎替麥考酚酯(MMF)；利巴韋林；林他莫德(rintatolimod)、聚合物聚乙亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；林他莫德；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、諾弗龍(normferon)、聚乙二醇干擾素α-2a、聚乙二醇干擾素α-2b、重組體介白素-15、RPI-MN、GS-9620及IR-103。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

PI3K抑制劑之實例包括艾代拉裡斯(idelalisib)、阿派裡斯(alpelisib)、布帕裡斯(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、庫盼裡斯(copanlisib)、杜維裡斯(duvelisib)、戈達托裡斯(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕紐裡斯(panulisib)、哌立福辛(perifosine)、匹替裡斯(pictilisib)、匹拉裡斯(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞格色替(rigosertib)、瑞格色替鈉、搜那裡斯(sonolisib)、他賽裡斯(taselisib)、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及ZSTK-474。

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白之實例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bnABs (廣泛中和HIV-1抗體)、BMS-936559、TMB-360、及靶向HIV gp120或gp41之彼等、靶向HIV之抗體招募分子、抗CD63單株抗體、抗GB C型病毒抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗nef單一結構域抗體、抗Rev抗體、駱駝科動物源抗CD18抗體、駱駝科動物源抗ICAM-1抗體、DCVax-001、gp140靶向抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、伊巴珠單抗、Immuglo、MB-66

以該方式靶向HIV之彼等抗體之實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (伊匹單抗(ipilimumab))、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014及VRC07。

藥物動力學增強劑

藥物動力學增強劑之實例包括科比司他及利托那韋。

額外治療劑

額外治療劑之實例包括以下中所揭示之化合物：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 (University of Pennsylvania)、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)及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組亞單位蛋白疫苗、活的載體疫苗、DNA疫苗、CD4源肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分化體DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、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 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、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-

004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、及類病毒顆粒疫苗，例如假病毒體疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、偶聯多肽疫苗、樹突細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-鍵(key)/MHC II類表位雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分化體Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV載體HIV gag疫苗、重組肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x + 羅米地辛、變體gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗。

HIV組合療法

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：ATRIPLA® (依法韋侖、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替格韋、科比司他、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC)；DESCOVY®(泰諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋)；阿德福韋；阿德福韋酯；科比司他；恩曲他濱；泰諾福韋；泰諾福韋二吡呋酯；富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；泰諾福韋艾拉酚胺；半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺；

TRIUMEQ® (德羅格韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；德羅格韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉韋羅；恩夫韋肽；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及科比司他；阿紮那韋及科比司他；達如那韋及科比司他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；德羅格韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達如那韋；拉米夫定；普拉司汀；呋山那韋；呋山那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈芬那韋；甲磺酸奈芬那韋；干擾素；去羥肌苷；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；泰諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素；紮昔他濱；替拉那韋；胺普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞賽脫)；拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；福斯非齊德；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之額外治療劑組合：ATRIPLA® (依法韋侖、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD® (埃替格韋、科比司他、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA® (富馬酸泰諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF +FTC)；DESCOVY® (泰諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；

GENVOYA® (泰諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、科比司他及埃替格韋)；阿德福韋；阿德福韋酯；科比司他；恩曲他濱；泰諾福韋；泰諾福韋二吡呋酯；富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；泰諾福韋艾拉酚胺；半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ® (德羅格韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；德羅格韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉韋羅；恩夫韋肽；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及科比司他；阿紮那韋及科比司他；達如那韋及科比司他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；德羅格韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達如那韋；拉米夫定；普拉司汀；呋山那韋；呋山那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈芬那韋；甲磺酸奈芬那韋；干擾素；去羥肌苷；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；泰諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；甲磺酸沙奎那韋；阿地介白素；紮昔他濱；替拉那韋；胺普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞賽脫)；拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯；福斯非齊德；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；硫酸阿巴卡韋；4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA)；及比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽。

熟習此項技術者應瞭解，上文列舉之額外治療劑可包括於上文列舉之種類之一者以上中。特定種類並不意欲限制彼等種類中列舉之彼等化合物之功能。

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種或兩種反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑及藥物動力學增強子組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與至少一種反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與兩種反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一種或兩種反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑組合。在另一具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與反轉錄酶之

HIV核苷或核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與至少一種反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與兩種反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、比克替拉韋(或其醫藥上可接受之鹽)或4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA)組合。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與HIV整合酶抑制劑組合。

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/

或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、比克替拉韋(或其醫藥上可接受之鹽)或4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA)組合。

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與選自由硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之群之第二額外治療劑組合。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與選自由硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之群之第二額外治療劑組合。

在具體實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與選自由泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在具體實施例中，將式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在具體實施例中，將式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富

馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在一些實施例中，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑係同時投與。視情況，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑組合於單式劑型中用於同時投與個體。在其他實施例中，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑係依序投與。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與選自由泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在具體實施例中，將式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在具體實施例中，將式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱。在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑係同時投與。視情況，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑組合於單式劑型中用於同時投與個體。在其他實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可

接受之鹽及如上文所揭示之第一及第二額外治療劑係依序投與。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽組合。

可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)之任一化合物)與一或多種額外治療劑以式(Ia)或(Ib)化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合。

在一些實施例中，可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)之任一化合物或其醫藥上可接受之鹽)與一或多種額外治療劑以式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至10 mg、5 mg至15 mg、5 mg至20 mg、5 mg至25 mg、25 mg至30 mg、20 mg至30 mg、15 mg至30或10 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺

及200 mg恩曲他濱組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)與本文提供之藥劑以化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與5 mg至10 mg、5 mg至15 mg、5 mg至20 mg、5 mg至25 mg、25 mg至30 mg、20 mg至30 mg、15 mg至30或10 mg至30 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與10 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽與25 mg富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或泰諾福韋艾拉酚胺及200 mg恩曲他濱組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)與本文提供之藥劑以化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與200 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上

可接受之鹽與200 mg至250 mg、200 mg至300 mg、200 mg至350 mg、250 mg至350 mg、250 mg至400 mg、350 mg至400 mg、300 mg至400或250 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)與本文提供之藥劑以化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與200 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與200 mg至250 mg、200 mg至300 mg、200 mg至350 mg、250 mg至350 mg、250 mg至400 mg、350 mg至400 mg、300 mg至400或250 mg至400 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。在某些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與300 mg富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或泰諾福韋二吡呋酯及200 mg恩曲他濱組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)與本文提供之藥劑以化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在一些實施例中，將本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與20 mg至80 mg比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽組合。可將如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)與本文提供之藥劑以化合物之任一劑量量(例如，1 mg至1000 mg化合物)組合，如同明確且個別地列舉劑量之每一組合一般。

在一個實施例中，提供套組，其包含本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑之組合。

在一些實施例中，提供套組，其包含本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一種至三種)額外治療劑之組合。(本文稱「段落B」)

醫藥組合物

本文揭示之醫藥組合物包含本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑及視情況其他治療劑。含有活性成分之醫藥組合物可呈適於預期投與方法之任何形式。

在一些實施例中，本文揭示之醫藥組合物包含本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑及視情況其他治療劑。含有活性成分之醫藥組合物可呈適於預期投與方法之任何形式。

包含本文揭示之化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受

之鹽之醫藥組合物可利用習用載劑(例如，無活性成分或賦形劑材料)來製備，該等習用載劑可根據一般實踐選擇。錠劑可含有賦形劑，包括助流劑、填充劑、黏合劑及諸如此類。水性組合物可以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與外遞送時，通常可等滲。所有組合物皆可視情況含有賦形劑，例如Rowe等人，Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版，American Pharmacists Association, 1986中所述之彼等。賦形劑可包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(例如EDTA)、碳水化合物(例如糊精)、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及諸如此類。

在一些實施例中，包含本文揭示之化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可利用習用載劑(例如，無活性成分或賦形劑材料)來製備，該等習用載劑可根據一般實踐選擇。錠劑可含有賦形劑，包括助流劑、填充劑、黏合劑及諸如此類。水性組合物可以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與外遞送時，通常可等滲。所有組合物皆可視情況含有賦形劑，例如Rowe等人，Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版，American Pharmacists Association, 1986中所述之彼等。舉例而言，賦形劑可包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑(例如EDTA)、碳水化合物(例如糊精)、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸及諸如此類。

儘管可單獨投與活性成分，但以醫藥組合物形式呈遞活性成分可能較佳。獸醫及人類使用之組合物二者皆至少包含式(Ia)或(Ib)化合物、以及一或多種可接受之載劑及視情況其他治療成分。在一個實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之賦形劑及治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一

種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)如上文所定義之額外治療劑。在一個實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之賦形劑及一種另一治療成分。載劑在與組合物之其他成分相容且對其接受者生理上無害意義上係「可接受的」。

在一些實施例中，即使可單獨投與活性成分，但以醫藥組合物形式呈遞活性成分可能較佳。獸醫及人類使用之組合物二者皆至少包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物、以及一或多種可接受之載劑及視情況其他治療成分。在一些實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之賦形劑及治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)如上文所定義之額外治療劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之賦形劑及一種另一治療成分。載劑在與組合物之其他成分相容且對其接受者生理上無害意義上係「可接受的」。

組合物包括適於各種投與途徑之彼等。組合物可便捷地以單位劑型來呈遞且可藉由製藥業內熟知之任何方法來製備。該等方法包括使活性成分(例如，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥鹽)與一或多種無活性成分(例如，載劑、醫藥賦形劑等)締合之步驟。組合物可藉由使活性成分與液體載劑或精細固體載劑或二者均勻且充分結合，然後(若需要)使產物成形來製備。技術及調配物通常參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版，Lippincott Wiliams及Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

在一些實施例中，組合物包括適於各種投與途徑之彼等。組合物可

便捷地以單位劑型來呈遞且可藉由製藥業內熟知之任何方法來製備。該等方法包括使活性成分(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽)與一或多種無活性成分(例如，載劑、醫藥賦形劑等)締合之步驟。組合物可藉由使活性成分與液體載劑或精細固體載劑或二者均勻且充分結合，然後(若需要)使產物成形來製備。技術及調配物通常參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版，Lippincott Wiliams及Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

適於經口投與之本文所述組合物可以離散單元(單位劑型) (包括但不限於膠囊、扁囊劑或錠劑，各自含有預定量之活性成分)形式呈遞。

在用於經口使用時，例如，可製備錠劑、糖錠劑、菱形錠劑、水性或油懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。意欲經口使用之組合物可根據用於製造醫藥組合物之業內已知之任何方法來製備，且該等組合物可含有一或多種試劑(包括甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)以提供適口製劑。含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物之錠劑係可接受的。該等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉蜀黍澱粉或海藻酸；黏合劑，例如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可無包衣或可藉由包括微囊化之已知技術經包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此在較長時期中提供持續作用。。舉例而言，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料可單獨或與蠟一起採用。

在一些實施例中，本文揭示經口劑型(例如，錠劑)，其可自熱熔融擠

出或噴霧-乾燥分散(SDD)技術製備。

在一些實施例中，本文揭示填充有含有活性成分與醫藥上可接受之無毒賦形劑之混合物之粉末、珠粒或顆粒的硬膠囊，該等賦形劑適於製造硬或軟膠囊。該等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉蜀黍澱粉或海藻酸；黏合劑，例如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。

在一些實施例中，本文揭示填充有含有活性成分與醫藥上可接受之無毒賦形劑之混合物之液體或半固體混合物的硬膠囊，該等賦形劑適於製造硬或軟膠囊。該等賦形劑可為(例如)增溶油，例如玉蜀黍油、芝麻油或玉米油；中鏈甘油三酯及有關酯，例如衍生之棕櫚仁油或椰子油；自乳化脂質系統(SEDDS或SMEDDS)，例如辛酸甘油三酯或丙二醇單辛酸酯；黏度調節劑，例如十六烷醇、甾醇、硬脂酸甘油酯；及增溶劑及表面活性劑，例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、乙醇、聚乙氧基化蓖麻油、泊洛沙姆(poloxamer)或聚山梨醇酯。

本發明之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，例如無菌可注射之水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用本文已提及之彼等適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液(例如1,3-丁-二醇中之溶液)或製備為凍乾粉劑。可用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，通常可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成

甘油單酯或甘油二酯。另外，諸如油酸等脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

在一些實施例中，本文揭示之無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中自重構凍乾粉劑製備之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁-二醇中之溶液。可用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，通常可採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。另外，諸如油酸等脂肪酸亦可用於製備可注射劑。

適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及可使該調配物與既定接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。在某些實施例中，懸浮液係微懸浮液。在某些實施例中，懸浮液係奈米懸浮液。

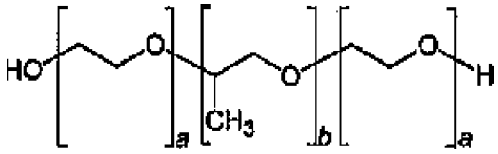
在一些實施例中，適於非經腸投與(例如，肌內(IM)及皮下(SC)投與)之調配物包括一或多種賦形劑。賦形劑應與相容調配物之其他成分相容且對其接受者生理上無害。適宜賦形劑之實例為熟習非經腸調配物領域之人員所熟知且可參見(例如) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey及Quinn編輯)，第6版，2009。

非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)中之增溶賦形劑之實例包括(但不限於)聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或80)及泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)。在一些實施例中，本文揭示包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及泊洛沙姆(具體而言泊洛沙姆338)之非經腸投與(例如，SC或IM調配物)。在一些實施例中，本文揭示之非經腸投與中之泊洛沙姆(例如，泊洛沙姆388)之量小於約5%，例如小於約3%、約2%、約1%或約0.5%。

非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)中之增溶賦形劑之實例包括(但不限於)聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)。在一些實施例中，本文揭示包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及泊洛沙姆之非經腸投與(例如，SC或IM調配物)。

在某些實施例中，賦形劑包括N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)、二甲亞碸、聚乙二醇及/或四甘醇/四氫呋喃聚乙二醇醚。

一般而言，泊洛沙姆係具有毗鄰兩個親水聚環氧丙烷之聚氧丙烯之中心疏水鏈之線性共聚物的合成非離子三嵌段，在某些情況下以4:2:4之重量比。因此，在某些實施例中，本文揭示之組合物包括式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及包括一個聚氧丙烯區段及兩個親水聚環氧丙烷區段之嵌段共聚物。在某些實施例中，聚氧丙烯區段對兩個親水聚環氧丙烷區段之比率係4:2:4 (親水性聚環氧丙烷: 聚氧丙烯: 親水性聚環氧丙烷)。泊洛沙姆通常理解為具有以下結構：



，其中a及b係整數(例如a係2至130且b係15至67)。舉例而言，泊洛沙姆188應理解為分子量介於約7680道爾頓至約9510道爾頓之範圍內(其中a係約80且b係約27)。International Journal of PharmTech Research, 第1卷，第2期，第299-303頁，2009年4月至6月。在一些情況下，泊洛沙姆188之平均分子量為約8400道爾頓。類似地，泊洛沙姆338之分子量介於約12700 Da至約17400 Da之範圍內(其中a係約141且b係約44)。

非經腸調配物(例如SC或IM調配物)中之賦形劑之實例亦可包括聚乙

二醇。一般而言，聚乙二醇(PEG)係具有通式H-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OH之聚醚。在某些實施例中，PEG可由烷基「封端」。在彼等實施例中，經封端之PEG具有式烷基-(O-CH_2-CH_2)$_n$-O-烷基(例如CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OCH_3。本發明之醫藥組合物可包括平均分子量為約100至約1000之PEG。在一些實施例中，醫藥組合物內之PEG之平均分子量為約100至約800。在一些實施例中，醫藥組合物內之PEG之平均分子量為約200至約600。在一些實施例中，醫藥組合物內之PEG之平均分子量為約400。在一些實施例中，醫藥組合物內之PEG之平均分子量為約300。在一些實施例中，醫藥組合物內之PEG之平均分子量為約200。在醫藥組合物之一些實施例中，可組合不同分子量之PEG以獲得一或多種期望性質(例如黏度)。PEG之具體實例包括(但不限於) PEG 100、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 500、PEG 600等。舉例而言，PEG 100係指平均分子量為約100之聚乙二醇。

在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係水性懸浮液。在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及鹽水之水性懸浮液。在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鹽水及泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)之水性懸浮液。

在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係水性懸浮液。在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及鹽水之水性懸浮液。在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或

IM調配物)係包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鹽水及懸浮劑之水性懸浮液。在一些實施例中，本文揭示之非經腸調配物(例如，SC或IM調配物)係包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、鹽水及泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)之水性懸浮液。

在一些實施例中，提供包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽且存於泊洛沙姆及鹽水中之懸浮液。在一些實施例中，鹽水中之泊洛沙姆之濃度係約0.1%至約20%。在一些實施例中，鹽水中之泊洛沙姆之濃度係約0.1%至約10%。在一些實施例中，鹽水中之泊洛沙姆之濃度係約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%或約10%。在某些實施例中，鹽水中之泊洛沙姆之濃度係約2%。在某些實施例中，泊洛沙姆係泊洛沙姆188。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物之鈉鹽。

在一些實施例中，提供包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽且存於泊洛沙姆及甘露醇中之懸浮液。在一些實施例中，甘露醇中之泊洛沙姆之濃度係約0.1%至約20%。在一些實施例中，甘露醇中之泊洛沙姆之濃度係約0.1%至約10%。在一些實施例中，甘露醇中之泊洛沙姆之濃度係約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%或約10%。在某些實施例中，甘露醇中之泊洛沙姆之濃度係約2%。在某些實施例中，泊洛沙姆係泊洛沙姆188。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物或其醫

藥上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物。在某些實施例中，化合物係式(Ib)化合物之鈉鹽。

在某些實施例中，組合物揭示為固體劑型，包括固體可注射劑型，例如固體貯庫形式。

在某些實施例中，活性成分(例如式Ib化合物)係以游離酸形式存在。在某些實施例中，活性成分(例如式Ib化合物)係以鈉鹽形式存在。

在某些實施例中，本文揭示之醫藥組合物係非經腸調配物。在某些實施例中，將調配物經皮下投與有需要之個體。在某些實施例中，將調配物經肌內投與有需要之個體。

在某些實施例中，非經腸調配物包含N-甲基-2-吡咯啶酮。在某些實施例中，非經腸調配物基本上由N-甲基-2-吡咯啶酮組成。在某些實施例中，非經腸調配物包含二甲亞碸。

在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥鹽及水。在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ib)化合物或其醫藥鹽及水。在某些實施例中，非經腸調配物進一步包含醇。在某些實施例中，醇係乙醇。在某些實施例中，非經腸調配物進一步包含聚乙二醇。在某些實施例中，聚乙二醇之平均分子量為約200 g/mol。(聚乙二醇200)。在某些實施例中，非經腸調配物進一步包含無機鹼。在某些實施例中，無機鹼係氫氧化鈉。在某些實施例中，無機鹼係乙醇鈉。在某些實施例中，調配物包含約0.1莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約0.5莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳濃度當量至約1.2莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或

NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。

在某些實施例中，非經腸調配物基本上由式(Ib)化合物或其醫藥鹽、水、乙醇及聚乙二醇200組成。

在某些實施例中，非經腸調配物基本上由式(Ib)化合物或其醫藥鹽、水、乙醇、聚乙二醇200 (平均分子量為200 g/mol.之聚乙二醇)及NaOH組成。在某些實施例中，非經腸調配物基本上由式(Ib)化合物或其醫藥鹽、水、乙醇、聚乙二醇200及NaOEt組成。在某些實施例中，調配物包含約0.1莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包含約0.5莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳濃度當量至約1.2莫耳濃度當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳濃度當量之NaOH或NaOEt。

在某些實施例中，非經腸調配物係包含乙醇、水及聚乙二醇之混合物之溶液調配物。在某些實施例中，非經腸調配物係包含乙醇、水及PEG 200之混合物之溶液調配物。在某些實施例中，溶液調配物包含約5%-20%乙醇、約5%至20%水及約60%至90% PEG 200。在某些實施例中、溶液調配物包含約10%-15%乙醇、約10%至15%水及約70%至80% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物包含約10%乙醇、約12%水及約78% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物進一步包含無機鹼。在某些實施例中，溶液調配物進一步包含氫氧化鈉或乙醇鈉。在某些實施例中，溶液調配物進一步包含氫氧化鈉。在某些實施例中，調配物包含約0.1莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。在某些實施

例中，調配物包含約0.5莫耳濃度當量至約1.5莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳濃度當量至約1.2莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳濃度當量之無機鹼(例如NaOH或NaOEt)。

在一些實施例中，提供含有200 mg/mL式Ib與約0.1當量至約1.5當量之NaOH且存於約10%乙醇、約12%水及約77% PEG中之溶液調配物。

在某些實施例中，提供包含至少一種賦形劑之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之經口調配物。賦形劑可包括乙醇、中鏈甘油三酯(例如MIGLYOL 810、MIGLYOL 821、MIGLYOL 840等)、維生素E TPGS、甘油及/或醫藥上可接受之油(例如芝麻油、蓖麻油、紅花油、植物油、大豆油等)。本文揭示之經口調配物可包括一或多種適宜賦形劑之任一組合。賦形劑合起來可以佔總經口調配物之>65重量%、佔總經口調配物之>70重量%、佔總經口調配物之>80重量%、佔總經口調配物之該>90重量%或佔總經口調配物之該>95重量%存在。

在一些實施例中，提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之經口調配物。在某些實施例中，經口調配物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物、約5%至約20%乙醇、約10%至約30%維生素E TPGS及約50%至約85% MIGLYOL 812。在一些實施例中、經口調配物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物、約8%至約15%乙醇、約15%至約25%維生素E TPGS及約60%至約77% MIGLYOL 812。在某些實施例中、經口調配物包含約10%乙醇、約20%維生素E TPGS及約70% MIGLYOL 812中之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物。在某些實施例中、在硬明膠膠囊中製備經口調配物。

可與無活性成分組合以產生單一劑型之活性成分之量可隨預期治療個體及特定投與模式而變。舉例而言，在一些實施例中，用於經口投與人類之劑型可含有約1 mg至1000 mg與適當且便利之量之載劑材料(例如，無活性成分或賦形劑材料)調配在一起之活性材料。在某些實施例中，載劑材料自總組合物之約5至約95%變化(重量: 重量)。

應理解，除了上文特別提及之成分外，考慮到所述組合物之類型，該等實施例之組合物亦可包括業內習用之其他試劑，例如適於經口投與之彼等可包括矯味劑。

在某些實施例中，包含本文揭示之活性成分(例如，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之組合物在一種變化形式中不含影響活性成分代謝之速率之試劑。因此，應理解，在某些實施例中，包含式(Ia)或(Ib)化合物之組合物不包含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)式(Ia)或(Ib)化合物或與式(Ia)或(Ib)化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝的試劑。亦應理解，在某些實施例中，本文詳述之方法、套組、製品及諸如此類中之任一者不包含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)式(Ia)或(Ib)化合物或與式(Ia)或(Ib)中之任一者之化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝的試劑。

在一些實施例中，包含本文揭示之活性成分(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之組合物在一種變化形式中不含影響活性成分代謝之速率之試劑。因此，應理解，在某些實施例中，包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物之組合物不包含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝

的試劑。亦應理解，在某些實施例中，本文詳述之方法、套組、製品及諸如此類中之任一者不包含會影響(例如，減緩、妨礙或延緩)式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)中之任一者之化合物分開、依序或同時投與之任何其他活性成分之代謝的試劑。

使用方法

在某些實施例中，揭示治療或預防個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，揭示治療或預防個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，揭示在個體(例如，人類)中抑制HIV病毒複製、治療AIDS或延遲AIDS發作之方法，其包含向該個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，揭示在個體(例如，人類)中抑制HIV病毒複製、治療AIDS或延遲AIDS發作之方法，其包含向該個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，揭示預防個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於感染HIV病毒之風險，例如具有一或多個已知與感染HIV病毒相關之風險因子的個體。

在一些實施例中，揭示預防個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於感染HIV病毒之風險，例

如具有一或多個已知與感染HIV病毒相關之風險因子的個體。

在某些實施例中，揭示治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，揭示治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向該個體投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，揭示治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)選自由以下組成之群之額外治療劑的組合：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物及其組合。在某些實施例中，揭示治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)選自由以下組成之群之額外治療劑的組合：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯

肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

在一些實施例中，揭示治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)選自由以下組成之群之額外治療劑的組合：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物及其組合。在某些實施例中，揭示

治療個體(例如，人類)之HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)選自由以下組成之群之額外治療劑的組合：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

在某些實施例中，揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於HIV感染(例如個體(例如，人類)中之HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)複製或AIDS或延遲AIDS發作)之醫學療法中。

在一些實施例中，揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於HIV感染(例如個體(例如，人類)中之HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)複製或AIDS或延遲AIDS發作)之醫學療法中。

在某些實施例中，揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於在個體(例如，人類)中治療HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作的藥劑。一個實施例係關於式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染或AIDS或用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

在一些實施例中，揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於製造用於在個體(例如，人類)中治療HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作的藥劑。一個實施例係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染或AIDS或用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

在某些實施例中，揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於個體(例如，人類)之HIV感染的藥劑。在某些實施例中，揭示式(Ia)或(Ib)中之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染。

在一些實施例中，揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於個體(例如，人類)之HIV感染的藥劑。在某些實施例中，揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)中之任一者之化

合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染。

在某些實施例中，在使用方法中，投與係針對需要治療之個體(例如，人類)。在某些實施例中，在使用方法中，投與係針對處於發生AIDS之風險之個體(例如，人類)。

本文揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。在一個實施例中，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療個體(例如，人類)之HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作之方法中。

在一些實施例中，本文揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於在個體(例如，人類)中治療HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延遲AIDS發作之方法中。

本文亦揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在某些實施例中，提供用於治療有需要之個體之HIV感染之方法中的式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV之人類。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV但尚未發生AIDS之人類。在某些實施例中，有需要之個體係處於發生AIDS之風險之個體。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV且已發生AIDS之人類。

在一些實施例中，本文揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在某些實施例中，提供用於治療有需要之個體之HIV感染之方法中的式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施

例中，有需要之個體係已感染HIV之人類。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV但尚未發生AIDS之人類。在某些實施例中，有需要之個體係處於發生AIDS之風險之個體。在某些實施例中，有需要之個體係已感染HIV且已發生AIDS之人類。

在一個實施例中，提供式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)如本文所述額外治療劑的組合，其用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在一個實施例中，該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑

制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。在一個實施例中、該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物、及其組合。

在一些實施例中，提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種(例如一種、兩種、三種或四種；或一種或兩種；或一種至三種；或一種至四種)如本文所述額外治療劑的組合，其用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在一個實施例中，該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節

劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。在一個實施例中、該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物、及其組合。

在一個實施例中，提供式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑的組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱，該組合用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在具體實施例中，提供式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑的組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱，該組合用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。

在一個實施例中，提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑的組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱，該組合用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。在具體實施例中，提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與選自由富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑的組合，其中第二額外治療劑係恩曲他濱，該組合用於治療或預防有需要之個體之HIV感染之方法中。

在具體實施例中，提供式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防HIV感染站穩腳跟(若個體暴露於病毒)及/或避免病毒建立永久感染及/或預防出現疾病之症狀及/或預防病毒在血液中達到可檢測之含量，用於(例如)暴露前預防(PrEP)或暴露後預防(PEP)。因此，在某些實施例中，提供降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法。舉例而言，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑的組合。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與包含治療有效量之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在一些實施例中，提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防HIV感染站穩腳跟(若個體暴露於病毒)及/或避

免病毒建立永久感染及/或預防出現疾病之症狀及/或預防病毒在血液中達到可檢測之含量，用於(例如)暴露前預防(PrEP)或暴露後預防(PEP)。因此，在某些實施例中，提供降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法。舉例而言，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑的組合。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與包含治療有效量之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽與較安全性實踐之組合。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與處於獲得HIV風險之個體。處於獲得HIV之高風險之個體之實例包括(但不限於)處於HIV之性傳播風險之個體。

在一些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽與較安全性實踐之組合。在某些實施例中，降低獲得HIV (例如，HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與處於獲得HIV風險之個體。處於獲得HIV之高風險之個體之實例包括(但不限於)處於HIV之性傳播風險之個體。

在某些實施例中，獲得HIV之風險降低至少約40%、50%、60%、

70%、80%、90%或95%。在某些實施例中，獲得HIV之風險降低至少約75%。在某些實施例中，獲得HIV之風險降低約80%、85%或90%。

在另一實施例中，揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療正患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的藥劑。

在一些實施例中，揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療正患有感染或處於患有感染風險之人類之HIV感染的藥劑。

本文亦揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

在一些實施例中，本文揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療性治療AIDS或延遲其發作。

本文亦揭示式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染。

在一些實施例中，本文揭示式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療HIV感染。

在某些實施例中，式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作研究工具(例如研究個體中或活體外之HIV反轉錄酶之抑制)。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作研究工具(例如研究個體中或活體外之HIV反轉錄酶之抑制)。

投與途徑

式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽(在本文中亦稱為活性成

分)可藉由適於欲治療之病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。應瞭解，較佳途徑可隨(例如)接受者之病況而變。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在某些實施例中，所揭示化合物可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，所揭示化合物可口服生物利用且可經口投用。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽(在本文中亦稱為活性成分)可藉由適於欲治療之病況之任何途徑來投與。適宜途徑包括經口、直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、真皮內、鞘內及硬膜外)及諸如此類。應瞭解，較佳途徑可隨(例如)接受者之病況而變。在某些實施例中，所揭示化合物可非經腸投用。在某些實施例中，所揭示化合物可靜脈內、皮下或肌內投用。在某些實施例中，所揭示化合物可口服生物利用且可經口投用。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽可利用適於投與化合物之注射器來投與。在一些實施例中，注射器係可棄式。在一些實施例中，注射器可重複使用。在一些實施例中，注射器預填充有式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽可利用包含注射器之自動注射器來投與。在一些實施例中，注射器係可棄式。在一些實施例中，注射器可重複使用。在一些實施例中，注射器預填充有式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之

鹽。

投用方案

可根據有效投用方案向個體投與化合物(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽達期望時間段或持續時間，例如至少約一天、至少約1週、至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一種變化形式中，以每日或間歇時間表投與化合物。在一種變化形式中，以每月時間表投與化合物。在一種變化形式中，每2個月投與化合物。在一種變化形式中，每3個月投與化合物。在一種變化形式中，每4個月投與化合物。在一種變化形式中，每5個月投與化合物。在一種變化形式中，每6個月投與化合物。

在一些實施例中，可根據有效投用方案向個體投與化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽達期望時間段或持續時間，例如至少約一天、至少約1週、至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間。在一些實施例中，以每日或間歇時間表投與化合物。在一些實施例中，以每月時間表投與化合物。在一些實施例中，每2個月投與化合物。在一些實施例中，每3個月投與化合物。在一些實施例中，每4個月投與化合物。在一些實施例中，每5個月投與化合物。在一些實施例中，每6個月投與化合物。

在一些實施例中，可將化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)投與個體至少約1個月、至少約4個月或至少約6個月。在一些實施例中，可將化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)皮下投與個體至少約1個月。在一些實

施例中，可將化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)經皮下或肌內投與個體至少約4個月或至少約6個月。在一些實施例中，可將化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)皮下投與個體至少約1個月。在一些實施例中，可至少約每3個月向個體皮下或肌內投與化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽)。

式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量或投用頻率可在治療過程中基於投與醫師之判斷進行調節。

在一些實施例中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之劑量或投用頻率可在治療過程中基於投與醫師之判斷進行調節。

化合物可以有效量投與個體(例如，人類)。在某些實施例中，每日一次投與化合物。

在一些實施例中，化合物可以治療有效量投與個體(例如，人類)。在一些實施例中，每日一次投與化合物。在一些實施例中，每月投與化合物。在一些實施例中，每3個月投與化合物。在一些實施例中，每4個月投與化合物。在一些實施例中，每6個月投與化合物。

如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥上可接受之鹽可以有效劑量量投與。舉例而言，劑量量可為1 mg至1000 mg化合物。在某些實施例中，劑量量係約10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg化合物。在某些實施例中，劑量量係約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400

mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg或1000 mg。

在一些實施例中，如本文揭示之化合物(例如，式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽可以有效劑量量投與。舉例而言，劑量量可為1 mg至1000 mg化合物。在某些實施例中，劑量量係約1 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg或150 mg化合物。在某些實施例中，劑量量係約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg或1000 mg。

在一些實施例中，以每日一次劑量投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，以約1 mg之每日一次劑量投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，每月投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，以約100 mg之劑量每月投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，每6個月投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，以約600 mg之劑量每6個月投與式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

套組及製品

本發明係關於包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之套組。在一個實施例中，套組可包含一或多種如上文所述額外治療劑。套組

可進一步包含使用說明書，例如，用於抑制HIV反轉錄酶，例如用於治療HIV感染或AIDS或用作研究工具。使用說明書通常係書面說明書，但含有說明書之電子儲存媒體(例如，磁碟或光碟)亦可接受。

在一些實施例中，本發明係關於包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之套組。在一個實施例中，套組可包含一或多種如上文所述額外治療劑。套組可進一步包含使用說明書，例如，用於抑制HIV反轉錄酶，例如用於治療HIV感染或AIDS或用作研究工具。使用說明書通常係書面說明書，但含有說明書之電子儲存媒體(例如，磁碟或光碟)亦可接受。

本發明亦係關於包含一或多個容器之醫藥套組，該等容器包含式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽。視情況，該(等)容器可附帶有監管醫藥物之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告顯示該機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。可將每一組分(若存在一種以上組分)包裝於單獨容器中或可將一些組分合併在一個容器中，若交叉反應性及儲放壽命允許。套組可為單位劑型、體包裝(例如，多劑量包裝)或亞單位劑量。套組亦可包括化合物之多個單位劑量及使用說明書且可以足以在藥房(例如，醫院藥房及從事複方之藥房)中儲存及使用之量包裝。

在一些實施例中，本發明亦係關於包含一或多個容器之醫藥套組，該等容器包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽。視情況，該(等)容器可附帶有監管醫藥物之製造、使用或銷售之政府機構所規定形式之公告，該公告顯示該機構已批准用於人類投與之製造、使用或銷售。可將每一組分(若存在一種以上組分)包裝於單獨容器中或可

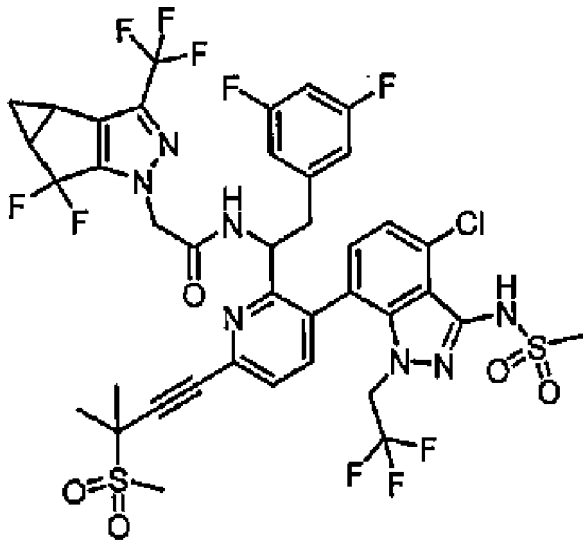
將一些組分合併在一個容器中，若交叉反應性及儲放壽命允許。套組可為單位劑型、體包裝(例如，多劑量包裝)或亞單位劑量。套組亦可包括化合物之多個單位劑量及使用說明書且可以足以在藥房(例如，醫院藥房及從事複方之藥房)中儲存及使用之量包裝。

亦揭示包含適宜包裝中之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型的製品，其用於本文所述方法中。適宜包裝為業內所知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、撓性包裝及諸如此類。製品可經進一步滅菌及/或密封。

在一些實施例中，本文揭示包含適宜包裝中之式(Ia)、(Ib)、(IIa)及/或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型的製品，其用於本文所述方法中。適宜包裝為業內所知且包括(例如)小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、撓性包裝及諸如此類。製品可經進一步滅菌及/或密封。

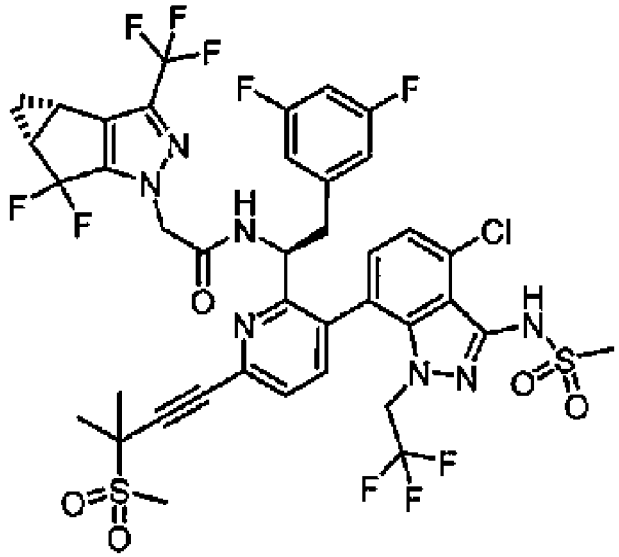
命名

本發明之式(Ia)及(Ib)化合物之名稱係如使用ChemBioDraw Ultra 11生成。



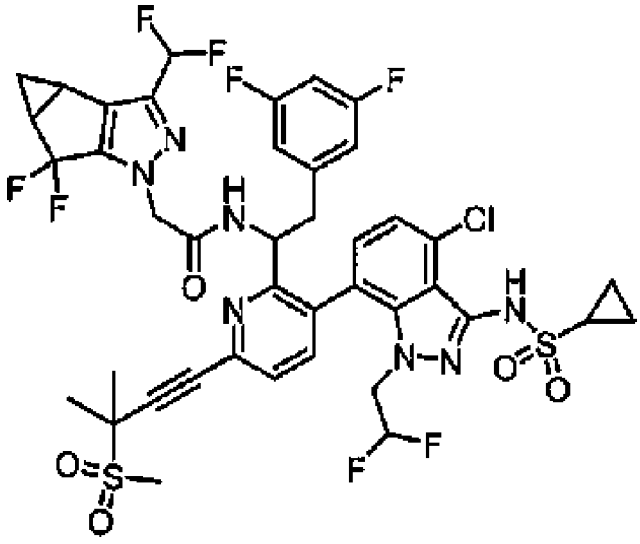
係N-(1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-

基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺。

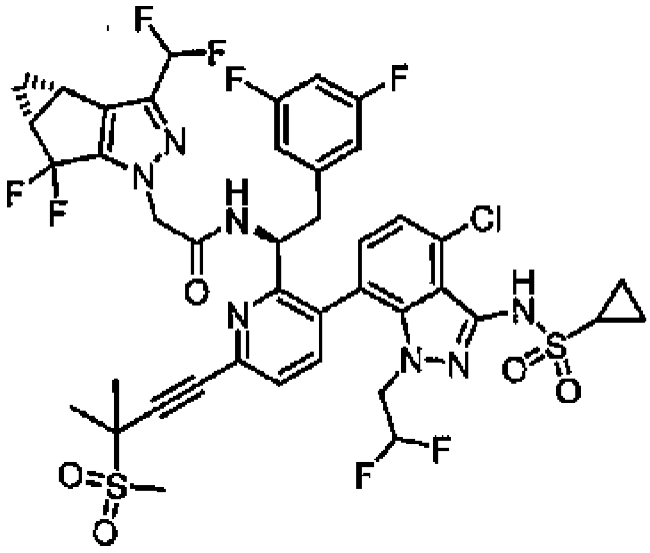


係N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺。

本發明之式(IIa)及(IIb)化合物之名稱係如使用ChemBioDraw Ultra 14生成。



係N-(1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺。



係N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺。

式(Ia)、(Ib)、(IIa)及(IIb)化合物之合成

本發明亦係關於可用於製備標的化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法及中間體。

除非另有說明，否則通常根據業內熟知且如在整個本說明書中所引用並討論之各種一般及更具體參考文獻中所述的習用方法實施本發明之方法及技術。參見(*例如*) Loudon, Organic Chemistry, 第5版, New York: Oxford University Press, 2009；Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第7版, Wiley-

Interscience, 2013。

在某些情況下，本文揭示之方法涉及形成本發明化合物之鹽之步驟。

在某些情況下，提供可用於製備本發明之式(Ia)或(Ib)化合物之中間體。舉例而言，彼等中間體包括化合物1至23或其鹽中之任一者或組合。在某些實施例中，中間體選自化合物8a、12、14、19、20、21、22、23及/或23b、其組合或其鹽。

在一些實施例中，提供可用於製備本發明之式(IIa)或(IIb)化合物之中間體。舉例而言，彼等中間體包括化合物1、10、20及25-37或其鹽中之任一者或組合。在一些實施例中，中間體選自化合物20、32、34、35、36及/或37、其組合或其鹽。

如本文所述之化合物可藉由業內已知之任一方式來純化，包括層析方式，例如高效液相層析(HPLC)、製備型薄層層析、急速管柱層析、超臨界流體層析(SFC)及離子交換層析。可使用任一適宜固定相，包括正相及反相以及離子樹脂。最通常地，經由矽膠及/或氧化鋁層析純化所揭示化合物。參見(*例如*) Introduction to Modern Liquid Chromatography, 第2版，L. R. Snyder及J. J. Kirkland編輯，John Wiley and Sons, 1979；及Thin Layer Chromatography, E. Stahl (編輯), Springer-Verlag, New York, 1969。

在用於標的化合物之任一製程期間，可能需要及/或期望保護任一相關分子上之敏感或反應性基團。此可藉助習用保護基團達成，如(例如) T. W. Greene及P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis,」第4版，Wiley, New York 2006中所述。保護基團可使用業內已知之方法

在便利後續階段移除。

可用於實施例之方法中之實例性化學實體現將參照本文其一般製備及隨附特定實例之闡釋性合成方案加以闡述。熟習此項技術者將認識到，以下方案中所示之轉化可以與特定側基之官能性相容的任何順序實施。一般方案中所繪示之每一反應較佳皆係在約0℃至所用有機溶劑之回流溫度之溫度下運行。

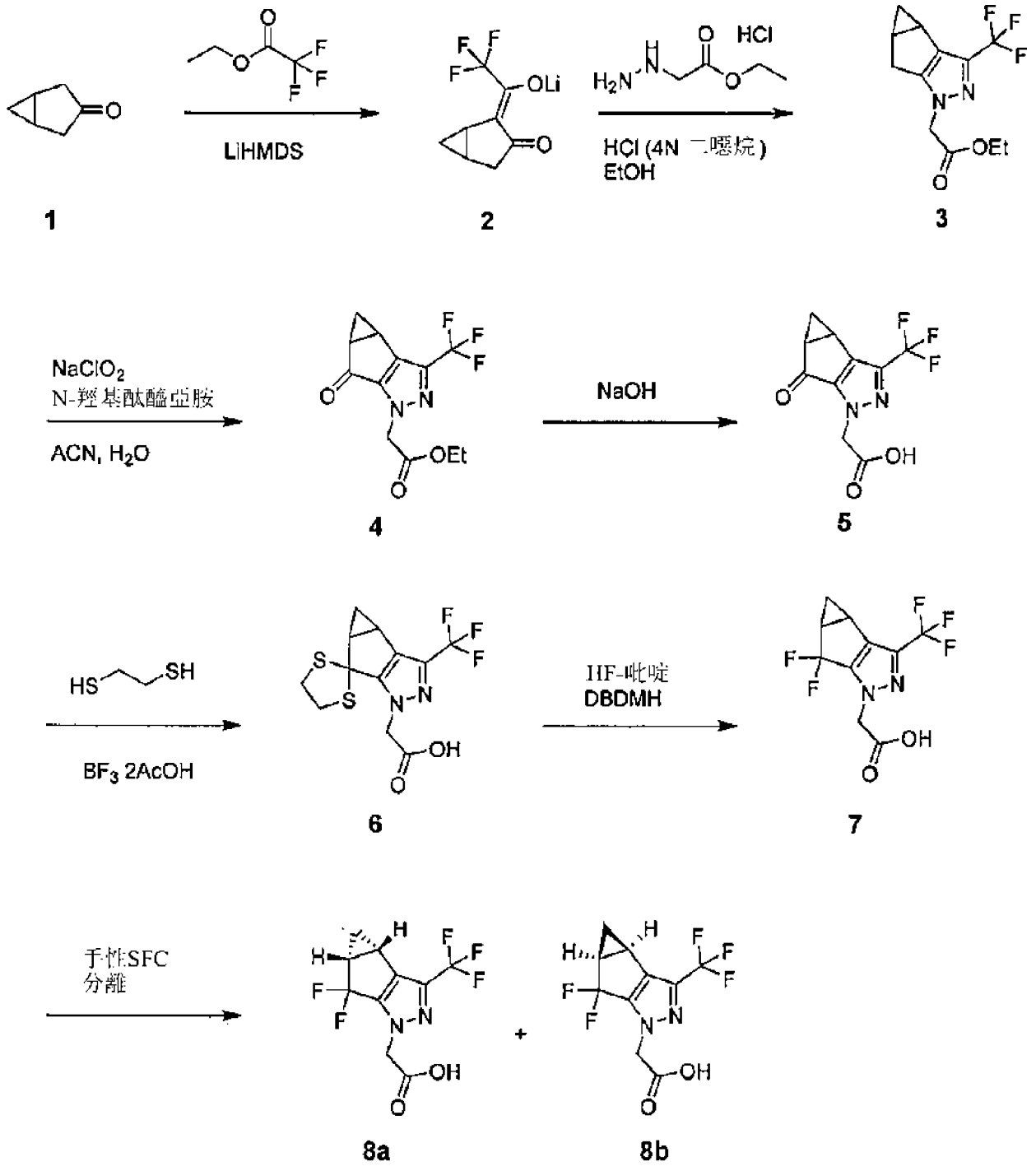
本文揭示之化合物可展現由影響圍繞單鍵之軸向旋轉速率之立體阻礙產生的阻轉異構。所得構形異構物可各自藉由表徵技術(例如NMR及HPLC)觀察未不同實體。本文揭示之化合物可以阻轉異構物之混合物形式存在。然而，阻轉異構物之檢測取決於諸如溫度、溶劑、純化條件及分光鏡技術之時標等因素而定。室溫下之互變速率具有數分鐘至數小時,數小時至數天或數天至數年之半衰期。平衡下之阻轉異構物之比率可能不一致。端視分離及表徵條件(其可包括但不限於操作、所用溶劑及溫度)而定，本文提供之表徵數據可能不代表平衡狀態。

本發明化合物之代表性合成闡述於以下方案及隨後特定實例中。以下實例僅具有闡釋性，且並不意欲以任何方式對本發明進行限制。

2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8a)及2-((3bR,4aS)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8b)之製備：

實例1

化合物8a及8b之製備



2,2,2-三氟-1-(3-側氧基二環[3.1.0]己-2-亞基)乙-1-醇鋰(2)之合成：

向反應器中裝入二環[3.1.0]己-3-酮(95.6 g, 0.99 mol)及2,2,2-三氟乙酸乙酯(113.2 mL, 0.95 mol)及THF (50 mL)。將反應混合物冷卻至0℃。經由加料漏斗以一定速率添加LiHMDS (雙(三甲基矽基)胺基鋰) (1L THF中之1.0M溶液，1 mol)以維持內部溫度 ≤ 1 ℃。添加完成後，在穩定流

中經由加料漏斗添加己烷(235 mL)並攪拌15 min。藉由過濾收集所得固體，用己烷(3 × 400 mL)洗滌，並乾燥，以提供標題化合物。

2-(3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(3)之合成：

向反應器中裝入2,2,2-三氟-1-(3-側氧基二環[3.1.0]己-2-亞基)乙-1-醇鋰(177.2 g, 0.89 mol)及EtOH (乙醇) (779 mL)。使溫度達到並維持於0℃。經由加料漏斗添加二噁烷(4.0 N, 443 mL)中之HCl，之後添加固體肼基乙酸乙酯HCl鹽(138.4 g, 0.90 mol)。將反應溫度調節至35℃。1 h後，藉由於減壓下蒸餾，反應體積減少約40%。在劇烈攪動下添加水(1.3 L)並將溫度調節至15℃。藉由過濾收集所得固體，用水(3 × 500 mL)、己烷(3 × 400 mL)洗滌並乾燥，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 275.1 $[M+H]^+$。

2-(5-側氧基-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(4)之合成：

向反應器中裝入2-(3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(291.2 g, 1.06 mol)、乙腈(1.65 L)及水(825 mL)，向其中添加N-羥基酞醯亞胺(17.4 g, 0.103 mol)及$NaClO_2$ (41.0 g，0.45 mol，佔欲添加之總量之約20%)。將反應混合物加熱至50℃並在2 h內分五份添加其餘$NaClO_2$ (163.0 g, 1.80 mol)。在起始材料消耗後，將溫度調節至20℃並經由加料漏斗添加亞硫酸氫鈉水溶液(40% w/w, 350 mL)。添加乙酸乙酯(1.75 L)並分離各層。用EtOAc (乙酸乙酯) (500 mL)反萃取水層。合併有機層並用飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)及1:1水/鹽水(500 mL)洗滌。將有機層在減壓下濃縮並與IPAc (乙酸異丙酯) (300 mL)共蒸發。自IPAc /庚烷之混合物結晶粗固體。藉由過濾收集所得固體，用

庚烷洗滌並乾燥，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 289.0 $[M+H]^+$。

2-(5-側氧基-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(5)之合成：

向2-(5-側氧基-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(80.40 g, 278.95 mmol)於2-MeTHF (2-甲基四氫呋喃) (167 mL)中之溶液中添加2M氫氧化鈉水溶液(167 mL)。於室溫下攪拌25分鐘後，將反應混合物用2-MeTHF稀釋並藉由逐滴添加濃HCl緩慢酸化。分離有機層並用另一份2-MeTHF萃取水層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得油狀物吸收於乙酸乙酯中。在劇烈攪拌下添加己烷直至觀察到固體形成為止。藉由過濾分離固體並乾燥以提供標題化合物。MS (*m/z*) 259.00 $[M-H]^-$。

2-(3-(三氟甲基)-4,4a-二氫螺[環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫雜環戊烷]-1(3bH)-基)乙酸(6)之合成：

向2-(5-側氧基-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(3.0 g, 11.5 mmol)於DCM (二氯甲烷) (25 mL)中之溶液中添加1,2-乙烷二硫醇(1.07 mL, 12.68 mmol)，之後添加三氟化硼-乙酸複合物(4.0 mL, 28.8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。向反應混合物中添加水(60 mL)及2-MeTHF (60 mL)。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。將粗製物溶解於乙酸乙酯(2 mL)中並在劇烈攪拌下用己烷(12 mL)稀釋溶液，以提供固體。藉由過濾分離固體並乾燥以提供標題化合物。MS (*m/z*) 337.12 $[M+H]^+$。

2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(7)之合成：

於0℃下向1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(12.75 g, 44.6 mmol)於DCM (35 mL)中之懸浮液中添加氟化氫吡啶(5.0 mL)。將懸浮液於0℃下攪拌10分鐘。向懸浮液中逐滴添加2-(3-(三氟甲基)-4,4a-二氫螺[環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫雜環戊烷]-1(3bH)-基)乙酸之溶液(5.00 g, 14.9 mmol)。添加完成後，將反應混合物於0℃下再攪拌15分鐘。在劇烈攪拌下將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)中。移除有機層並將水層用濃HCl酸化至pH約1。將水相用三份MTBE (甲基第三丁基醚)萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體吸收於MTBE (16 mL)中並過濾以移除任何所得固體。隨後將溶液用2N NaOH (16 mL)萃取。在劇烈攪拌下將水層用水(16 mL)稀釋並於室溫下攪拌15分鐘。藉由過濾移除所得固體。藉由在劇烈攪拌下緩慢、逐滴添加濃HCl將水層酸化至pH約1，以提供固體沈澱。藉由過濾分離固體以提供標題化合物。MS (*m/z*) 281.12 $[M+H]^+$。

2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8a)及2-((3bR,4aS)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8b)之合成：

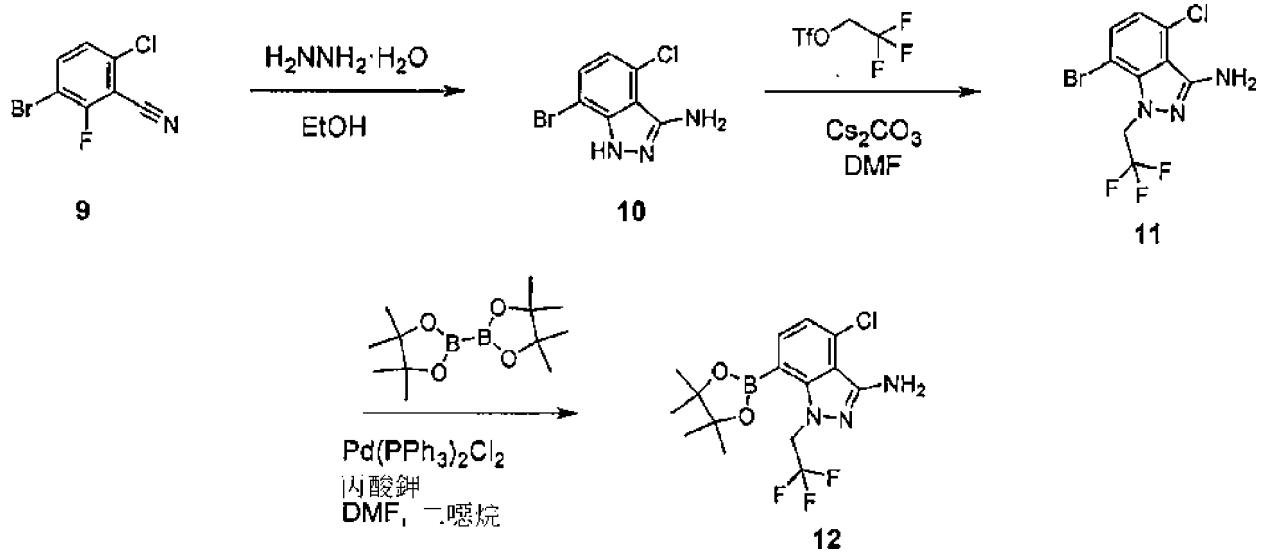
藉由手性SFC在以下條件下將2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸分離成其構成鏡像異構物，標題化合物：儀器：Thar 350製備型SFC；管柱：ChiralPak IC-10 u, 300×50mmI.D；移動相：35%異丙醇(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)與CO_2；流速：200 mL / min；管柱溫度：38℃；UV檢測：220 nm；試樣製備：將化合物溶解於異丙醇中至約45 mg/mL；注射：6.5 mL/注射。分析型SFC [移動相：A為CO_2且B為異丙醇(0.05% DEA)；梯度：B 20%；A；流速：2.35

mL/min；管柱：Chiralpak IC-3, 150×4.6 mm, 3um；波長：254 nm] **8a**：t= 3.39 min，**8b**：t= 2.17 min。

化合物**8a** - ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.93 (s, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.15 (m, 1H)。

實例2

化合物12之製備



7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(10)之合成：

向EtOH (乙醇) (60 mL)中之3-溴-6-氯-2-氟苯甲腈(13.9 g, 59.3 mmol)中添加一水合肼(5.77 mL)。將反應混合物加熱至80℃並保持3 h。冷卻至環境溫度後，添加EtOH (20 mL)並進行攪拌。藉由過濾分離固體，用冷EtOH洗滌並乾燥，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 247.9 $[M+H]^+$。

7-溴-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(11)之合成：

向反應器中裝入7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(397.2 g, 1.6 mol)及Cs_2CO_3 (1052 g, 3.2 mol)，隨後用DMF (二甲基甲醯胺) (4000 mL)稀釋。經由加料漏斗向此中緩慢添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(463.2 g, 1.9

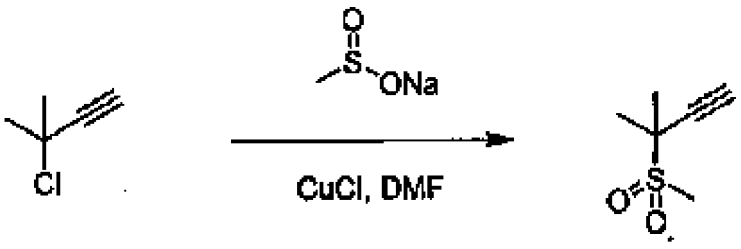
mol)。添加完成後，將反應混合物攪拌1小時，此時，緩慢添加H_2O (16 L)。添加完成後，於15℃下將混合物攪拌12小時。過濾漿液並將收集之固體懸浮於DMF (800 mL)中。向此中添加H_2O (4800 mL)並藉由過濾收集所得固體並乾燥，以提供標題化合物。MS (*m/z*) 330.1 $[M+H]^+$。

4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(12)之合成：

向反應容器中裝入7-溴-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(15.00 g, 45.66 mmol)、雙(頻哪醇)二硼(17.39 g, 68.49 mmol)、丙酸鉀(15.36 g, 136.98 mmol)、二噁烷(90 mL)及DMF (二甲基甲醯胺) (30 mL)。添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (0.64g, 0.91 mmol)並藉由使氬鼓泡2 min使反應溶液脫氣。將反應混合物加熱至105℃並保持4 hr。冷卻至環境溫度後，經由矽藻土墊過濾反應混合物並用EtOAc洗滌矽膠。將濾液用5% LiCl溶液及鹽水洗滌。分離有機層，乾燥，並在減壓下濃縮。將殘餘物於60℃下用IPAc/庚烷(1/10)處理，隨後冷卻至環境溫度並攪拌15 h。藉由過濾收集固體並乾燥，以得到標題化合物。MS (*m/z*) 376.7 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.45 (q, 2H), 1.32 (s, 12H)。

實例3

化合物14之製備



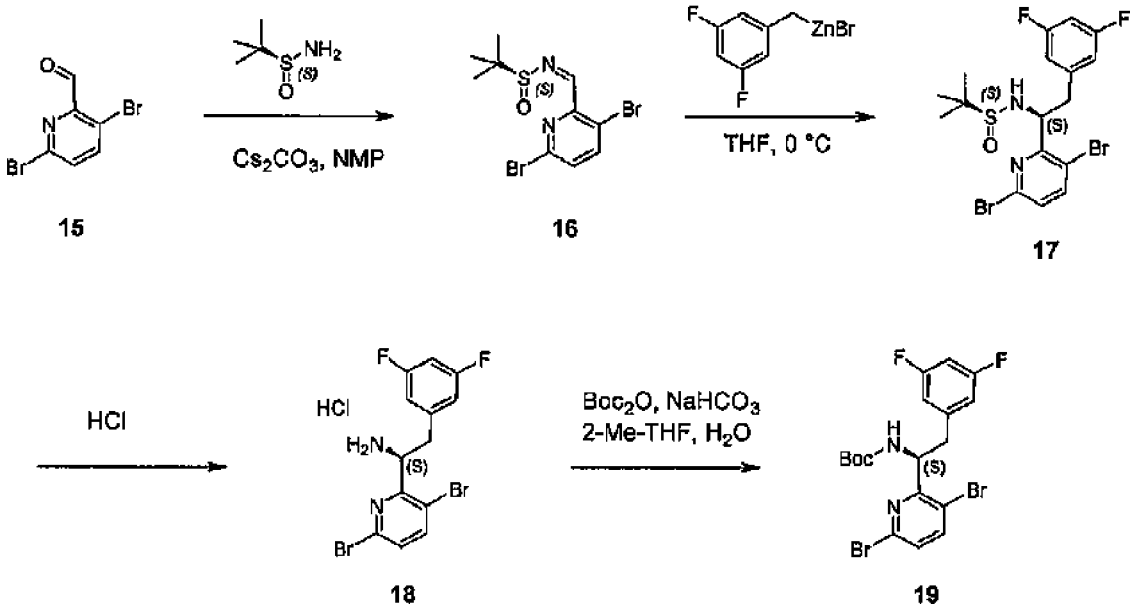
13 **14**

3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔(14)之合成：

向甲烷亞磺酸鈉(18.47 g, 175.5 mmol)及氯化銅(I) (1.45 g, 14.6 mmol)於DMF (二甲基甲醯胺) (50 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加3-氯-3-甲基丁-1-炔(15.00 g, 146.3 mmol, 16.4 mL)。將所得反應混合物加熱至40℃並攪拌16 h。將反應混合物冷卻至室溫並用EtOAc稀釋。用水及鹽水洗滌溶液。收集有機層並經硫酸鈉乾燥，隨後過濾。將溶液在真空下濃縮並藉由矽膠層析純化以提供標題化合物。Mp：114.8-115.5℃。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 1.67 (s, 6H)。

實例4

化合物19之製備



15　16　17　18　19

(S)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(16)之合成：

將3,6-二溴吡啶甲醛(76.0g, 0.287 mol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(36.51g, 0.301 mol)合併於NMP (*N*-甲基-2-吡咯啶酮) (200 mL)中。向反應混合物中一次性添加固體狀Cs_2CO_3 (41.94g, 0.316 mol)。將反應混合物攪拌2h，隨後冷卻至5℃。向反應混合物中添加水(1.3 L)。將所得懸浮液攪拌1h，藉由過濾分離固體，用水(5×100mL)洗滌並乾燥，以提供標題

化合物。MS (*m/z*) 368.9 $[M+H]^+$。

(S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(17)之合成：

向反應容器中裝入(S)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(65.5 g, 177.95 mmol)，之後裝入DMF (二甲基甲醯胺) (260 mL)。將混合物攪拌5 min直至均質且將溶液冷卻至8℃。經90 min向反應混合物中逐滴添加(3,5-二氟苄基)溴化鋅(0.5 M於THF (四氫呋喃)中，516.04 mL)。將混合物再攪拌2.5h。經10 min向反應混合物中添加水中之5% AcOH (乙酸) (640 mL)，之後一次性添加CPME (環戊基甲醚) (320 mL)。將混合物攪拌5 min，升溫至室溫，並分離各層。將有機層用5% AcOH (320 mL)洗滌，隨後用0.5M NaOH (330 mL)處理並用鹽水洗滌。收集有機層，用Na_2SO_4乾燥並過濾。向粗製混合物中添加MeOH (甲醇) (33 mL)。經15 min向攪拌混合物中逐滴添加CPME中之3M HCl (128 mL)。攪拌1h後，藉由過濾移除沈澱。用己烷(300 mL)稀釋濾液並用水(450 mL)萃取產物。將水層用8M NaOH鹼化並用CPME (375 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並過濾，以提供溶液中之標題化合物，其直接用於下一反應。MS (*m/z*) 497.0 $[M+H]^+$。

(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(18)之合成：

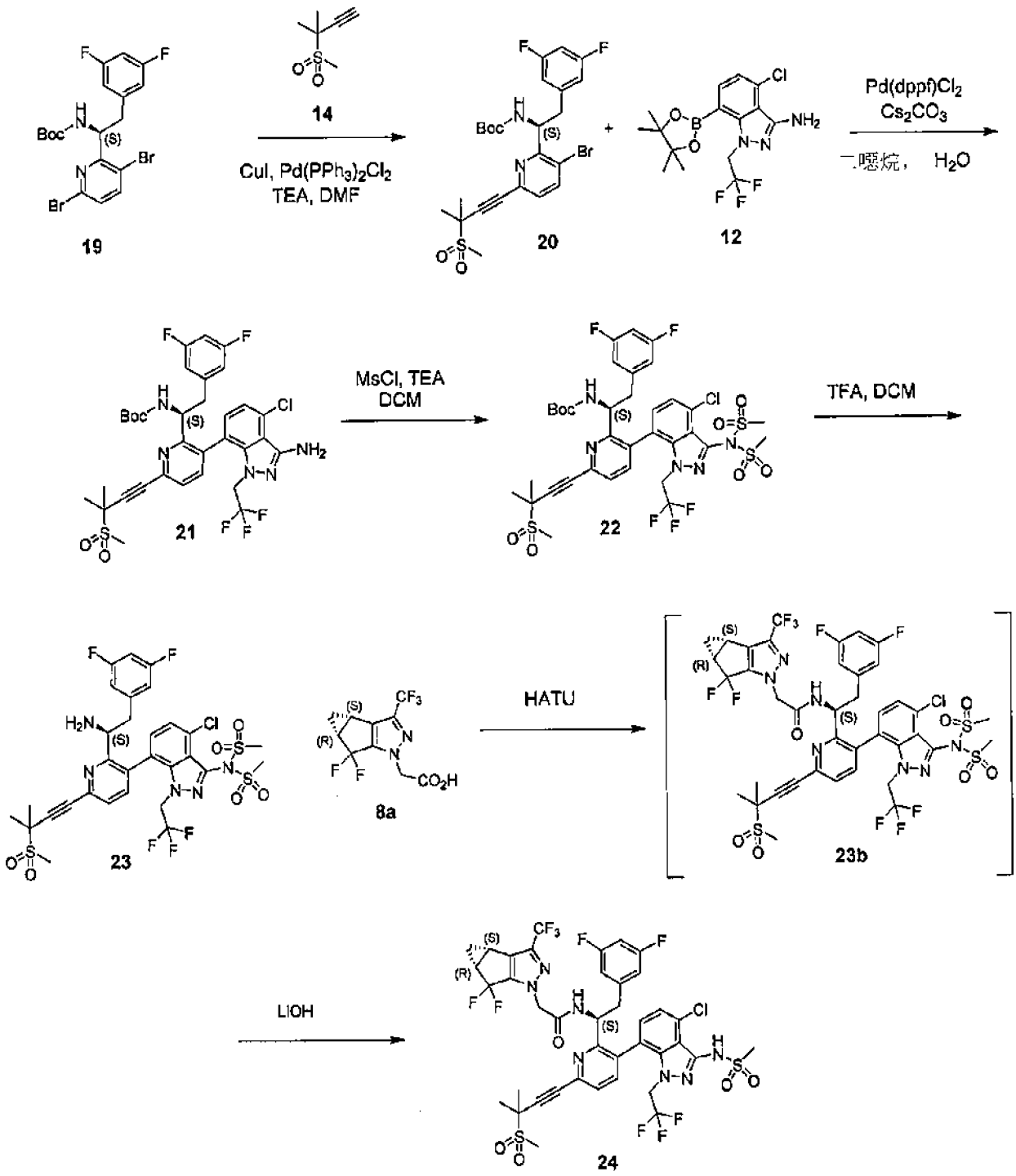
將(S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺之所得溶液用CPME稀釋至700 mL之體積，向其中添加乙腈(350 mL)。於室溫下經10 min向攪拌混合物中逐滴添加濃HCl (37%, 16.4 mL)。將稠漿液劇烈攪拌4h。過濾固體並用2:1 CPME (環丙基甲醚):ACN洗滌以提供標題化合物。MS (*m/z*) 393.3 $[M+H]^+$。

(S)-(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(19)之合成：

向反應容器中裝入2-MeTHF (190 mL)、水(190 mL)及(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(46.9 g, 0.11 mol)，之後逐份添加$NaHCO_3$ (30.34 g, 0.36 mol)。將反應混合物冷卻至5℃並添加二碳酸二第三丁基酯(27.47 g, 0.13 mol)。將反應混合物於0℃下攪拌2h並於環境溫度下攪拌2h。將反應混合物用水稀釋並用MTBE (甲基第三丁基醚)萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥並濃縮。藉由二氧化矽上管柱層析純化粗製化合物以提供標題化合物。MS (*m/z*) 492.8 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) 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)。

實例5

式(Ib) (化合物24)之製備



(S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(20)之合成

向反應器狀裝入(*S*)-(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(50.00 g, 101.8 mmol)、3-甲基-3-甲基磺醯基-丁-1-炔(17.86 g, 122.2 mmol)、DMF (二甲基甲醯胺) (90 mL)及Et_3N (三甲胺)

(42.5 mL, 305.4 mmol)。將反應混合物加熱至50℃。添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (2.14 g, 3.1 mmol)及碘化銅(I) (0.58 g, 3.1 mmol)。30 min後，將反應混合物用MeCN (乙腈) (200 mL)稀釋且隨後逐滴添加7% aq.NH_4Cl (200 mL)。形成漿液且調節至環境溫度。3h後，藉由過濾收集固體。將濾餅用MeCN/水(1:1, 75 mL)及MTBE (甲基第三丁基醚) (75 mL)洗滌兩次。乾燥固體以提供標題化合物。MS (*m/z*) 556 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 5.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 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)。*表示存在4.6:1比率之阻轉異構物。

(S)-(1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(21)之合成：

將(S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1000.0 mg, 1.79 mmol)、4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(808.5 mg, 2.15 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (65.6 mg, 0.09 mmol)及碳酸銫(876.7 mg, 2.69 mmol)裝入圓底燒瓶中並放置於氬下。添加二噁烷(10 mL)及水(2 mL)，並藉由使氬鼓泡60秒使懸浮液脫氣。脫氣後，使反應燒瓶配備回流冷凝器並將其加熱至80℃過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並移除水層。在真空下濃縮有機層，且藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以提供標題化合物。MS (*m/z*) 726.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*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)。

(S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(甲基磺醯基)甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(22)之合成：

於環境溫度下在攪拌下將(S)-(1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(37.89 g, 52.18 mmol)溶解於二氯甲烷(380 mL)中。向其中添加三乙胺(21.82 mL, 156.54 mmol)，之後緩慢添加甲磺醯氯(8.08 mL, 104.36 mmol)。在反應完成時，添加水(200 mL)並攪拌0.5小時。分離有機層並用將水層用亞氯甲烷萃取一次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮至小體積。添加己烷。傾析液體懸浮液。在減壓下乾燥所得固體，以得到標題化合物。MS (*m/z*): 882.69 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) 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)。

(S)-N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-基)-N-(甲基磺

醯基)甲烷磺醯胺(23)之合成：

向溶解於二氯甲烷(120 mL)中之(S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(甲基磺醯基)甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(39 g, 44 mmol)中添加三氟乙酸(80 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌50分鐘。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並緩慢傾倒至冰冷飽和$NaHCO_3$水溶液中。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以得到標題化合物。MS (*m/z*): 782.84 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*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)。

N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(24)之合成：

將(S)-N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-基)-N-(甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(1757 mg, 2.25 mmol)、2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(666 mg, 2.36 mmol)及HATU (六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物) (854 mg, 2.25 mmol)裝入圓底燒瓶中並溶解於DMF (二甲基甲醯胺) (10.0 mL)中。以快速逐滴速率向溶液中

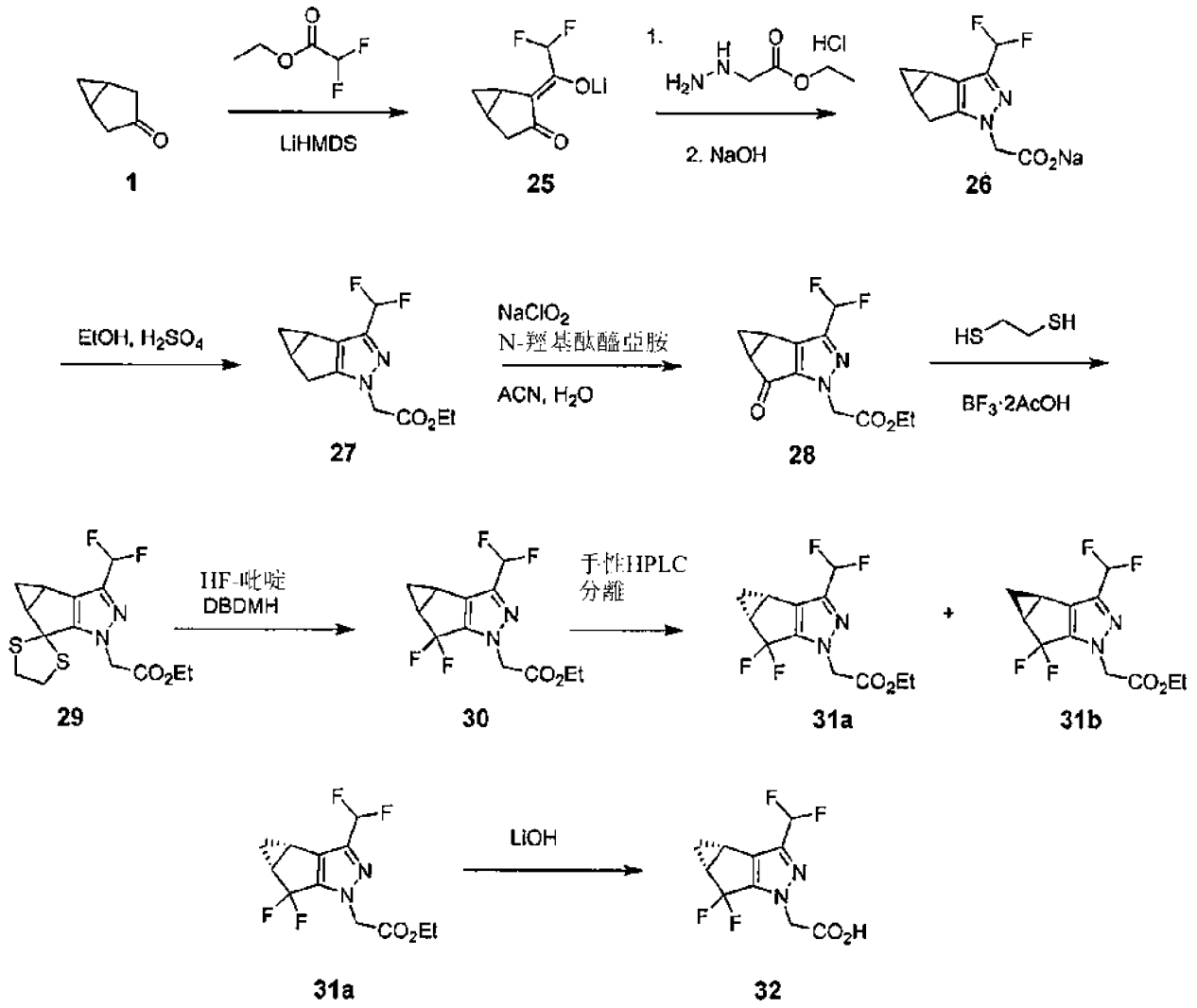
添加N,N-二異丙基乙胺(0.80 mL, 4.49 mmol)。添加完成後，將反應混合物於室溫下攪拌15分鐘以提供未經分離之中間體**23b** (MS (*m/z*) 1046.65 $[M+H]^+$)。向溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(5.0 mL)。在室溫下將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間。收集有機層並用兩份5%氯化鋰溶液、之後鹽水洗滌。分離有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，以產生非晶形固體狀標題化合物。MS (*m/z*) 968.24 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87 - 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 Hz), 2.93 (dd), 2.68 - 2.35 (m), 1.81 (s), 1.41 (q), 1.12 - 1.00 (m)。^{19}F NMR (377 MHz, 甲醇-d_4) δ -63.65 , -71.78 (t), -72.35 (t), -82.75 (dd), -105.70 (ddd), -111.73 - -113.10 (m)。

為更完全表徵**23b**，分離該化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-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)。

2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(32)之製備

實例6

化合物32之製備



2,2-二氟-1-(3-側氧基二環[3.1.0]己-2-亞基)乙-1-醇鋰(25)之合成

標題化合物係根據針對化合物**2**之合成提供之方法利用2,2-二氟乙酸乙酯來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 (t, J = 53.6 Hz, 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)。

2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸鈉(26)之合成：

將Me-THF (1.32L)添加至4L反應器中，之後添加2,2-二氟-1-(3-側氧基二環[3.1.0]己-2-亞基)乙-1-醇鋰(247g, 1.32mol)。向混合物中緩慢添加

HCl (4N於二噁烷中) (0.685L, 2.74mol)，維持內部溫度為約20℃。在添加肼基乙酸乙酯鹽酸鹽(212.05g, 1.372 mol)後，將所得混合物於20℃下攪拌4小時。將反應混合物加熱至50℃過夜。向反應混合物中緩慢添加10N NaOH水溶液(0.548 L, 5.48 mol)並將內部溫度維持於20℃。添加後，添加300ml MeTHF，並將所得懸浮液於20℃下攪拌3小時。排出並過濾懸浮液。將濾餅用己烷(1 L)洗滌並於56℃下在真空烘箱中乾燥以獲得標題化合物，其直接用於下一步驟。MS (m/z) 229.1 $[M-Na+H]^+$。

2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(27)之合成

將前一步驟之2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯裝入4 L反應器中，之後添加EtOH (3.5 L)及濃H_2SO_4 (152 ml, 2.74 mol)。將所得混合物在回流下攪拌2小時。將EtOH在真空下減少至150ml。緩慢添加H_2O (500ml)。收集固體並用H_2O及$NaHCO_3$、之後己烷(500ml)洗滌。於45℃在烘箱下乾燥固體以獲得標題化合物。MS (m/z) 257.1 $[M+H]^+$。

2-(3-(二氟甲基)-5-側氧基-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(28)之合成：

標題化合物係根據針對化合物**4**之合成提供之方法利用2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯來製備。MS (m/z) 271.1 $[M+H]^+$。

2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氫螺[環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫雜環戊烷]-1(3bH)-基)乙酸乙酯(29)之合成：

向DCM (2.0 L)中之2-(3-(二氟甲基)-5-側氧基-3b,4,4a,5-四氫-1H-環

丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(148.5 g, 0.55 mol)中一次性添加乙烷-1,2-二硫醇(88.0 g, 0.94 mol)，之後添加BF_3•2AcOH (175.8 g, 0.94 mol)。將反應於室溫下攪拌12 h。將系統冷卻至0℃並用飽和$NaHCO_3$水溶液(1000 ml)淬滅。分離有機層，用鹽水(500 ml)洗滌並經Na_2SO_4乾燥。在真空中移除溶劑並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供標題化合物。MS (m/z): 347.1 $[M+H]^+$。

2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(30)之合成：

將DBDMH (99 g, 0.35 mol)於DCM (120 mL)中之溶液在鐵氟龍瓶中冷卻至-8℃。經30 min之時段逐滴添加HF/Py (120 mL)。將反應於-78℃下攪拌30 min。於-78℃下經15 min之時段逐滴添加2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氫螺[環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫雜環戊烷]-1(3bH)-基)乙酸乙酯(40 g, 0.12 mol)於DCM (80 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌30 min，隨後緩慢升溫至-30℃並攪拌1.5 h。將反應混合物緩慢傾倒至$NaHCO_3$水溶液(500 mL)中並用EA (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌並經Na_2SO_4乾燥。在真空中移除溶劑以得到粗產物，藉由管柱層析對其進行進一步純化以提供標題化合物。MS (m/z): 293.2 $[M+H]^+$。

2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(31a)及2-((3bR,4aS)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(31b)之分離：

藉由手性HPLC在以下條件下將2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-

四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯分離成其構成鏡像異構物標題化合物：管柱：ChiralPak AD；移動相：Hex/3C EtOH = 95/5；室溫；UV檢測：250 nm。分析型HPLC [移動相：Hex/3C EtOH = 95/5；流速：0.75 mL/min；管柱：Chiralpak AD-H, 150×4.6 mm, 5um；波長：220 nm] **31a**：t= 5.30 min，**31b**：t= 7.00 min。

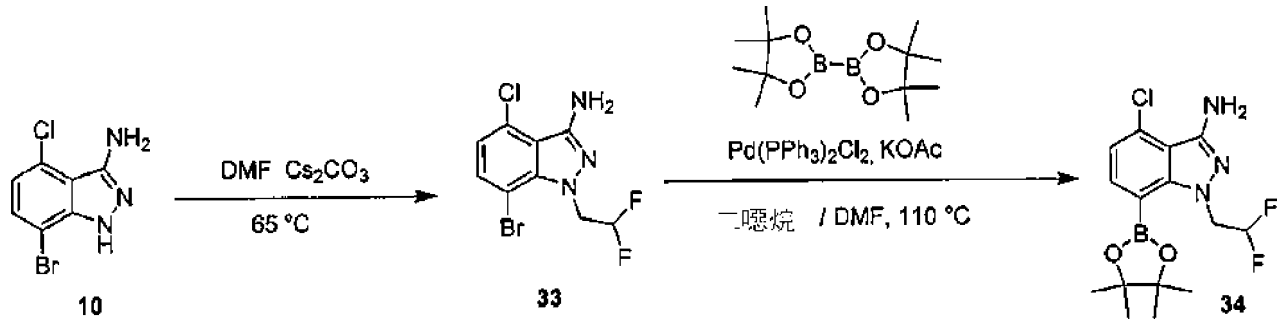
化合物**31a** - ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.63 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H)。

2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(32)之合成：

向2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(26 g, 89.0 mmol)於THF (180 mL)、MeOH (90 mL)及水(90 mL)中之溶液中添加LiOH (5.13 g, 213.5 mmol)。將混合物攪拌4 h。濃縮混合物以移除大部分THF及MeOH，藉由1N HCl酸化水層以調節pH至2-3，隨後用EA (600 mL×2)萃取。分離有機相併合併，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮以提供標題化合物。MS (m/z) 265.0 $[M+H]^+$。

實例7

化合物34之製備



7-溴-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(33)之合成：

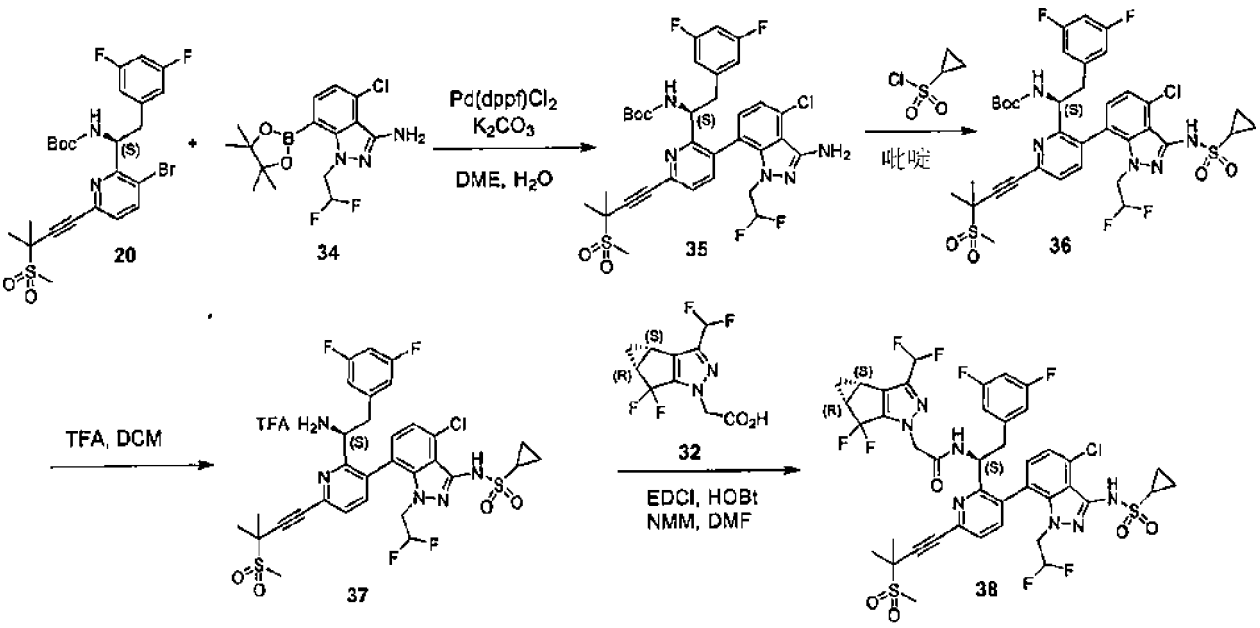
在攪拌下向2000-mL 4頸圓底燒瓶中放置7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(130 g, 527.40 mmol, 1.00 equiv)、N,N-二甲基甲醯胺(1300 mL)、Cs_2CO_3 (260 g, 797.99 mmol, 1.50 equiv)達20 min，之後添加1,1-二氟-2-碘乙烷(122 g, 635.59 mmol, 1.20 equiv)。將所得混合物於65℃下攪拌過夜，隨後冷卻至室溫，藉由添加3 L 水/冰淬滅，用3×1.5 L乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用1×1.5 L H_2O、1×1.5 L鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮，並自乙醇重結晶，以得到標題化合物。MS (m/z) 312.1 $[M+H]^+$。

4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲唑-3-胺(34)之合成：

向經氮之惰性氣氛吹掃及維持之3000-mL 4頸圓底燒瓶中放置7-溴-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(80 g, 257.63 mmol, 1.00 equiv)、1,4-二噁烷(800 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(800 mL)、KOAc (76 g, 774.40 mmol, 3.00 equiv)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(197 g, 775.78 mmol, 3.00 equiv)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 g, 11.40 mmol, 0.04 equiv)。將混合物於110℃下攪拌4 h，隨後冷卻至室溫，藉由添加5 L水/水淬滅，用2×2 L乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用1×1 L H_2O、1×1 L鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物施加至經乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶析之矽膠管柱上，以得到標題化合物。MS (*m/z*): 358 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR: (DMSO-d6, 300MHz, 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)。

實例8

式(IIb) (化合物38)之製備



(S)-(1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(35)之合成：

將(S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.53 mmol)、4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲唑-3-胺(250 mg, 0.7 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (14 mg, 0.016 mmol)及碳酸鉀(186 mg, 1.35 mmol)裝入微波管中並放置於氬下。添加二甲氧基乙烷(2.5 mL)及水(0.3 mL)，並將反應混合物在微波反應器(Biotage® Initiator+)中加熱至130℃並保持7分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，並分配在EtOAc與0.1 N HCl之間。移除水層並在真空下濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物以提供標題化合物。MS(ESI) m/z: 708.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-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)。

(S)-(1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(36)之合成：

於環境溫度下在攪拌下將(S)-(1-(3-(3-胺基-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(700 mg, 0.99 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(24 mg, 0.2 mmol)溶解於吡啶(2 mL)中。向其中添加環丙烷-1-磺醯氯(222 μL, 2.2 mmol)。將反應混合物於70℃下攪拌直至反應完成。添加水並攪拌1小時，且藉由真空過濾收集所得沈澱，隨後溶解於二氯甲烷中，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物，以得到標題化合物。MS (m/z): 812.44 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-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)。

(S)-N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-基)環丙烷磺醯胺(37)之合成：

向(S)-(1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(705 mg, 0.87 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶

液中添加三氟乙酸(3 mL)。將反應混合物攪拌1小時，隨後緩慢傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液中。將其用EtOAc萃取。分離有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，以得到標題化合物。MS (m/z): 712.34 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-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)。

N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙醯胺(38)之合成：

將(S)-N-(7-(2-(1-胺基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-基)環丙烷磺醯胺(514 mg, 0.72 mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(191 mg, 0.72 mmol)、1-羥基苯并三唑(49 mg, 0.36 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(180 mg, 0.94 mmol)裝入圓底燒瓶中並溶解於DMF (10 mL)中。添加n-甲基嗎啉(0.20 mL, 1.8 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加水並攪拌1小時。藉由真空過濾收集所得沈澱，隨後溶解於二氯甲烷中，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由RP-HPLC純化殘餘物，以產生呈TFA鹽形式之標題化合物。MS (m/z) 958.88 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-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)。

生物實例

實例A

測試A：MT4細胞中之抗病毒分析

對於抗病毒分析，一式四份地將0.4 μL 189X測試濃度之DMSO中之3倍連續稀釋之化合物添加至384孔板(10個濃度)之每一孔中之40 μL細胞生長培養基(RPMI 1640、10% FBS、1%青黴素-鏈黴素、1% L-麩醯胺酸、1% HEPES)中。

於37℃下將1 mL MT4細胞之等分試樣用25 μL細胞生長培養基(模擬感染)或HIV-IIIb濃縮ABI儲液之新鮮1:250稀釋液(0.004 m.o.i.)預感染3小時。將經感染及未經感染之細胞稀釋於細胞生長培養基中並向分析板之每一孔中添加35 μL (2000個細胞)。

隨後於37℃下將分析板維持於加濕、5% CO_2培育器中。培育5天後，向分析板之每一孔中添加25 μl 2×濃縮CellTiter-Glo™試劑(目錄號G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)。藉由於室溫下培育10分鐘實施細胞溶解且隨後使用Envision讀板儀(PerkinElmer)對化學發光進行讀數。EC_{50}值計算為引起發光信號(即HIV-1複製之量度)減小50%之化合物濃度。

實例B

測試B：細胞毒性分析

使用與如抗病毒分析(測試A)中所述相同之方案測定化合物細胞毒性及相應CC_{50}值，只是使用未經感染之細胞。

本發明化合物展現如下表中所繪示與化合物A及化合物B相比之抗病毒活性(測試A)。

化合物	EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)
化合物24	0.185	30068
化合物38	0.399	55218
化合物A	1.715	21839
化合物B	2.991	14491

實例C

測試C. 在向Sprague-Dawley大鼠及小獵犬及食蟹猴靜脈內投與後之藥物動力學分析

檢品及調配物

將化合物24及38 IV投與以0.5 mg/mL調配於5%乙醇、20% PG、45% PEG 300、30% pH 2 (0.01N HCl)水中。將化合物A及化合物B靜脈內輸注劑量以0.5 mg/mL調配於5%乙醇、45% PEG 400及50% 水(pH 2.0)之無菌溶液中。所有IV調配物皆係在溶液中。

所用動物

每一大鼠IV投用組由3隻雄性SD大鼠組成。在投用時，動物體重通常介於0.317 kg與0.355 kg之間。在劑量投與之前使動物禁食過夜並在投用後高達4 hr禁食。每一狗IV投用組由3隻雄性未經處理之小獵犬組成。在投用時，動物體重約10 kg至12 kg。在劑量投與之前使動物禁食過夜並在投用後高達2 hr禁食。

每一食蟹猴(cynomolgus (cyno) monkey) IV投用組由3隻雄性未經處理之食蟹猴組成。在投用時，動物體重約3.2 kg至4 kg。在劑量投與之前使動物禁食過夜並在投用後高達2 hr禁食。

投用

對於IV輸注組，測試化合物係藉由經30分鐘靜脈內輸注投與。根據每一動物之體重調節輸注速率以2 mL/kg遞送1 mg/kg之劑量。

試樣收集

在投用後指定時間點自每一動物取連續靜脈血樣(對於大鼠為約0.4 mL及對於狗為1.0 mL)。將血樣收集至含有EDTA作為抗凝劑之Vacutainer™管(Becton-Disckinson Corp, New Jersey, USA)中並立刻放置於濕冰上，待血漿離心。在收集1小時內開始離心。將所有試樣放置於96孔管中並維持於乾冰上，之後於約-70℃下儲存。

血漿中之式(I)化合物之濃度之測定

使用LC/MS/MS方法以量測血漿中之測試化合物之濃度。

計算

利用血漿濃度-時間數據實施非房室藥物動力學分析。藥物動力學參數之概述示於下表中。

化合物	大鼠 CL (L/h/kg)	大鼠 V_{ss} (L/kg)	大鼠 $t_{1/2}$ (h)	狗 CL (L/h/kg)	狗 V_{ss} (L/kg)	狗 $t_{1/2}$ (h)	Cyno CL (L/h/kg)	Cyno Vss (L/kg)	Cyno $t_{1/2}$ (h)
化合物24	0.05	1.8	28	0.07	1.6	22	0.24	2.7	12
化合物38	0.08	1.8	19	0.33	1.77	7	0.21	2.1	9.5
化合物A	0.50	1.0	2	0.25	0.8	4	0.45	1.18	2.3
化合物B	0.43	1.4	3	0.28	1.3	6	0.42	1.59	3.4
CL：觀察之清除率；Vss：穩態下之分佈之體積；$t_{1/2}$：終末半衰期									

化合物	大鼠 C_{max}	大鼠 AUC_{inf} (μM·h)	狗 C_{max}	狗 AUC_{inf} (μM·h)	Cyno C_{max}	Cyno AUC_{inf} (μM·h)
化合物24	1.8	19	2.2	14.8	1.3	4.5
化合物38	2.4	13	1.6	3.3	1.3	4.9
化合物A	1.4	2.7	2.1	5	1.8	2.6
化合物B	1.1	2.7	1.4	4.3	1.4	2.9
AUC_{inf}：自t = 0至無限之曲線下面積；C_{max}：最大血漿濃度						

實例D

測試D. 經培養人類肝細胞中之代謝穩定性

根據業內已知之方法製備經放射標記之測試化合物(其中向結構中引入氚代替一或多個氫)。

將經放射標記之化合物以0.25 μM之受質濃度及10 uCi/mL之放射性濃度在彙集之冷凍保藏肝細胞中培育。最終肝細胞濃度係100萬個細胞/mL。將肝細胞/化合物反應混合物溶解於pH 7.4之InVitroGRO™ KHB緩衝液(目錄號Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD)中。培育一式兩份實施。培育中包括無細胞對照及陽性對照。培育係在輕柔振盪下在37℃培育器中在95%空氣/5% CO_2 (v/v)之潮濕氣氛下實施。在0小時、1小時、3小時及6小時後移出等分試樣(100 mL)並添加至200 mL包含5%水/95%乙腈(v/v)中之0.1% (v/v) TFA的淬滅溶液中。將試樣放置於振盪器上10 min，之後以3000 g離心30 min。如下所述，在Dionex HPLC/PerkinElmer流動閃爍分析儀上分析上清液之試樣。

液相層析-放射性層析

藉由比較在與Dionex/Chromeleon層析系統耦聯之Radiomatic 625TR流動閃爍分析儀上量測之經放射標記之代謝物與母峰進行量化。管柱係維持於32℃下之Phenomenex Synergi fusion RP (150 × 4.6 mm, 4 mm)。移動相A由99%水/1%乙腈(v/v)中之0.1% (v/v) TFA組成。移動相B由5%水/95%乙腈(v/v)中之0.1% (v/v) TFA組成。流速係1 mL/min，使用100 mL之試樣注入體積。梯度係如下：移動相B在47 min內自2%線性增加至75%，於75%下維持3 min，變回至2%，於2%下維持10 min。

藉由量測代謝物及母體隨時間之相對豐度之變化並自其計算母體化合物之消失速率來測定代謝穩定性。利用穩定性數據根據業內已知之方法計算預測之人類肝清除率值。預測之人類肝清除率值示於下表中。

	預測之人類肝清除率 (L/hr/kg)
化合物24	0.01
化合物38	0.02
化合物A	0.09
化合物B	0.04

可自上述比較數據推斷如下：

化合物24相對於化合物A及B在HIV抗病毒分析中更有效(分別更有效約9倍及約16倍)。化合物24相對於化合物A及B在大鼠中具有較長的活體內終末半衰期(分別長約14倍及約9倍)。化合物24相對於化合物A及B在大鼠中具有較低的活體內清除率(分別低約10倍及約8.6倍)。化合物24相對於化合物及及B在狗中具有更長的活體內終末半衰期(分別長約5倍及約4倍)。化合物24相對於化合物A及B在狗中具有較低的活體內清除率(分別

低約3倍及約4倍)。化合物24相對於化合物A及B在人類肝細胞中更穩定且具有較低的預測肝清除率(分別更穩定約9倍及約4倍)。

上述數據展現，在與化合物A及B比較時，化合物24具有改良之抗病毒功效及改良之藥物動力學概況(其由大鼠及狗中之較長半衰期及較低預測人類清除率所展現)。

另外，化合物38相對於化合物A及B在HIV抗病毒分析中更有效(分別更有效約4倍及約8倍)。化合物38相對於化合物A及B在大鼠中具有較長的活體內終末半衰期(分別長約9.5倍及約6.3倍)。化合物38相對於化合物A及B在大鼠中具有較低的活體內清除率(分別低約6.3倍及約5.4倍)。在與化合物A及B比較時，化合物38在狗中具有類似活體內清除率及終末半衰期。化合物38相對於化合物A及B在人類肝細胞中更穩定且具有較低的預測肝清除率(分別更穩定約4.5倍及約2倍)。

上述數據展現，在與化合物A及B比較時，化合物38具有改良之抗病毒功效及改良之藥物動力學概況(其由大鼠及狗中之較長半衰期及較低預測人類清除率所展現)。

觀察到之具體藥理學反應可根據並端視所選擇特定活性化合物或是否存在藥物載劑、以及所採用之調配物之類型及投與方式而變，且根據本發明實踐涵蓋結果之該等預期變化或差異。

本文揭示之實例闡述本文揭示之化合物之合成以及用於製備該等化合物之中間體。應理解，本文所述個別步驟可經合併。亦應理解，化合物之分開批料可經合併且隨後用於下一合成步驟。

調配物實例

將化合物38 (約30 mg/kg)以水性懸浮液形式調配於鹽水中之2%泊洛

沙姆338中(約150 mg/mL)。隨後將此調配物以單一皮下(SC)注射形式投與大鼠且測定藥物動力學(PK)概況。如圖3中可見，自單一SC注射，化合物38維持血漿濃度遠高於paEC95達> 10週。此數據展現化合物38展示延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物於鹽水中之2%泊洛沙姆188中之懸浮液(200mg/mL)。將懸浮液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖4顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖4中之數據所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物於鹽水中之2%泊洛沙姆188中之懸浮液(100mg/mL)。將懸浮液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖5顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖5中之數據所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物之鈉鹽於鹽水中之2%泊洛沙姆188中之懸浮液(200mg/mL)。將懸浮液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖6顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖6所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物於NMP中之溶液(100mg/mL)。將溶液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖7顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖7中之數據所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物於NMP中之溶液(200mg/ml)。將溶液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖8顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖8中之數據所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物之鈉鹽於NMP中之溶液(200mg/ml)。將溶液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖9顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖9中之數據所示，式Ib化合物在第70天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備式Ib化合物於10%乙醇、12%水及78% PEG 200中之溶液調配物(200mg/ml)。將溶液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖10顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖10中之數據所示，式Ib化合物在第28天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

提供含有200mg/mL式Ib與1.2莫耳濃度當量之NaOH以形成原位鈉鹽且存於10%乙醇、12%水及77% PEG中之溶液調配物。向個體經口投用6mg/kg之此調配物。製備具有1.2莫耳濃度當量之NaOH之式Ib化合物於10%乙醇、12%水及7% PEG 200中之溶液(200mg/ml)以形成原位鈉鹽。將溶液以6mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖11顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖11中之數據所示，式Ib化合物在第28天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

製備具有1.2莫耳濃度當量之NaOH之式Ib化合物於10%乙醇、13%水及77%四氫呋喃聚乙二醇醚中之溶液調配物(200 mg/mL)以形成原位鈉

鹽。將溶液以6 mg/kg之劑量皮下投與狗，並測定藥物動力學(PK)概況。圖12顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間變化之曲線圖。如圖12中之數據所示，式Ib化合物在第28天具有可量測之血漿濃度，此展現延長釋放藥物動力學。

經口調配物實例

在硬明膠膠囊中製備含有10%乙醇、20%維生素E TPGS及70% MIGLYOL 812中之式Ib化合物之經口調配物。向狗經口給予固定7.5mg劑量之式Ib化合物，並測定藥物動力學(PK)概況。圖13顯示式Ib化合物之血漿濃度隨時間之變化。

所有參考文獻(包括出版物、專利及專利文件)皆以引用方式併入本文中，如同以引用方式個別地併入。本發明提供各種實施例及技術之參考文獻。然而，應理解，可進行許多變化及修改，同時保留在本發明之精神及範疇內。

專利案號：106127987

公告本

申請日： 106年8月17日

IPC 分類： A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

I664966

【發明摘要】

【中文發明名稱】

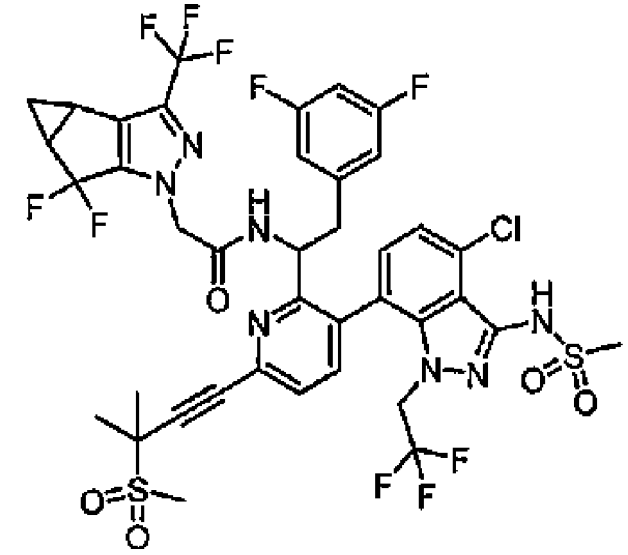
治療性化合物

【英文發明名稱】

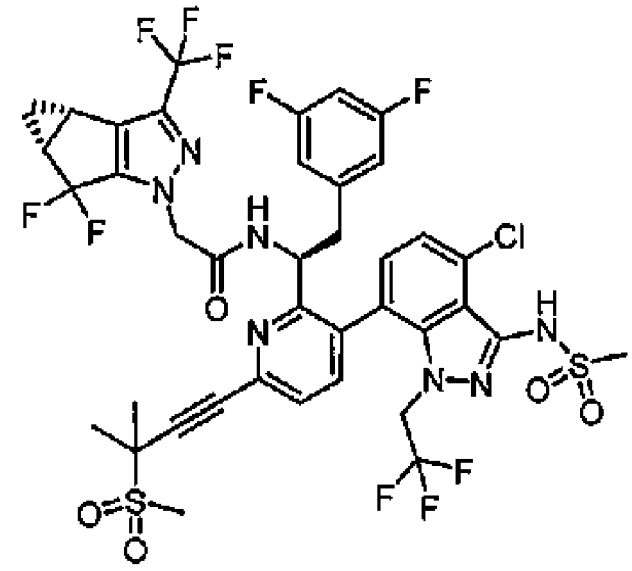
THERAPEUTIC COMPOUNDS

【中文】

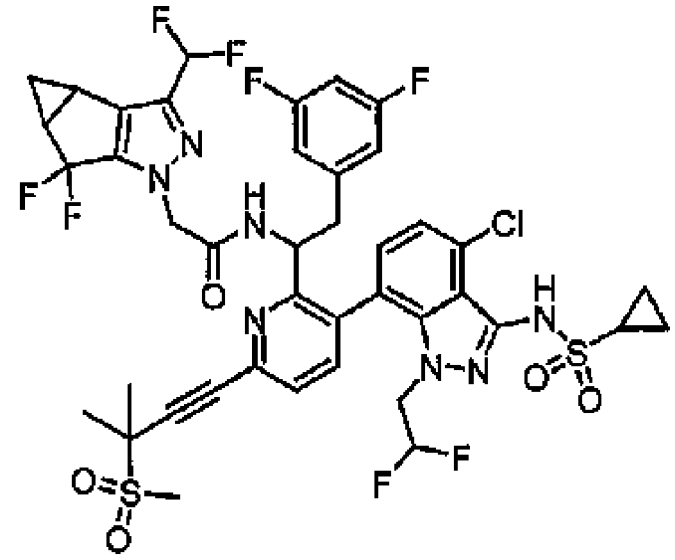
本發明係關於式(Ia)、(Ib)、(IIa)及(IIb)化合物，



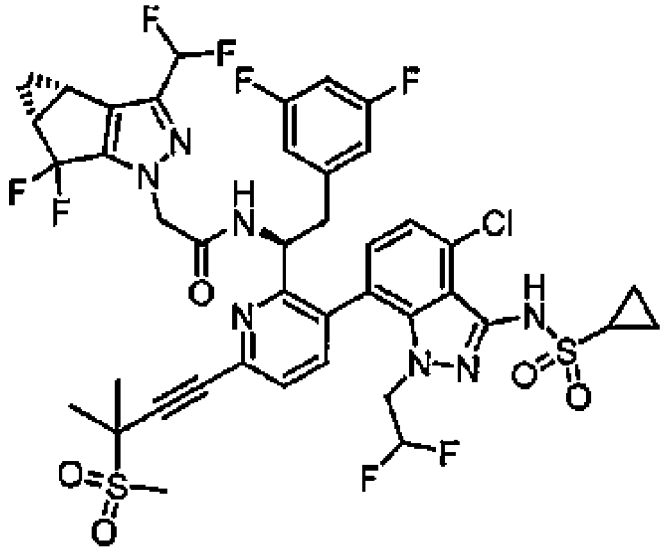
(Ia)



(Ib)



(IIa)

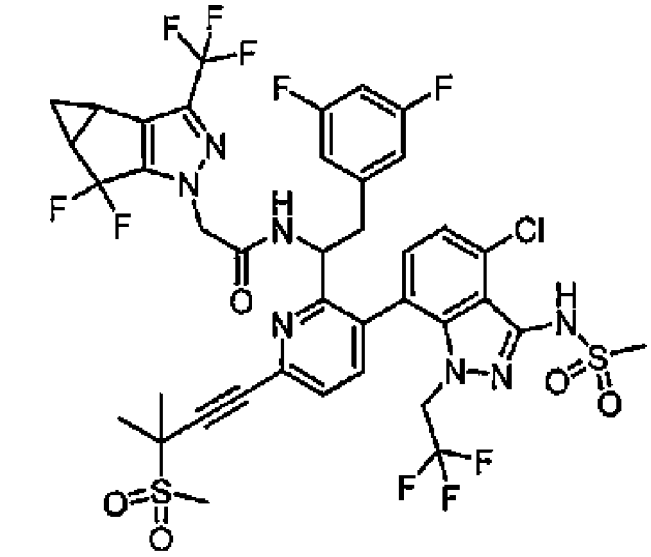


(IIb)

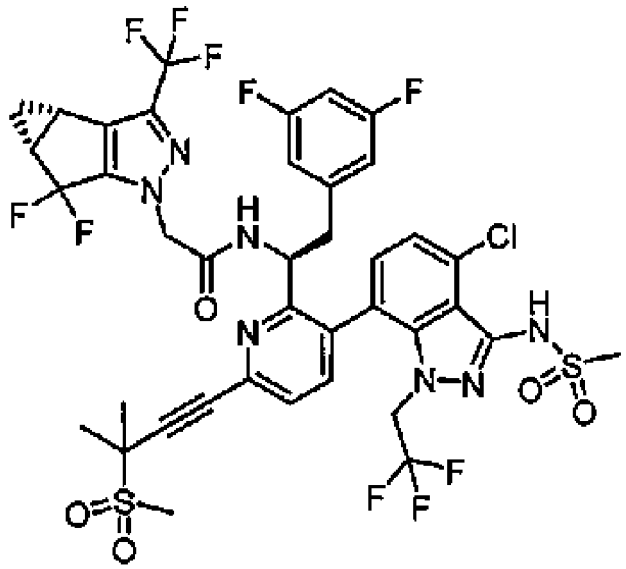
其可用於治療反轉錄病毒科病毒感染，包括由HIV病毒引起之感染。

【英文】

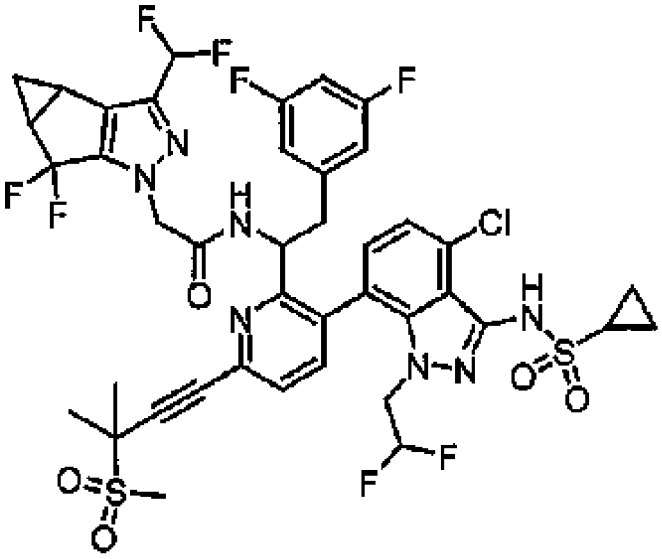
The present disclosure relates to a compound of formula (Ia), (Ib), (IIa), and (IIb):



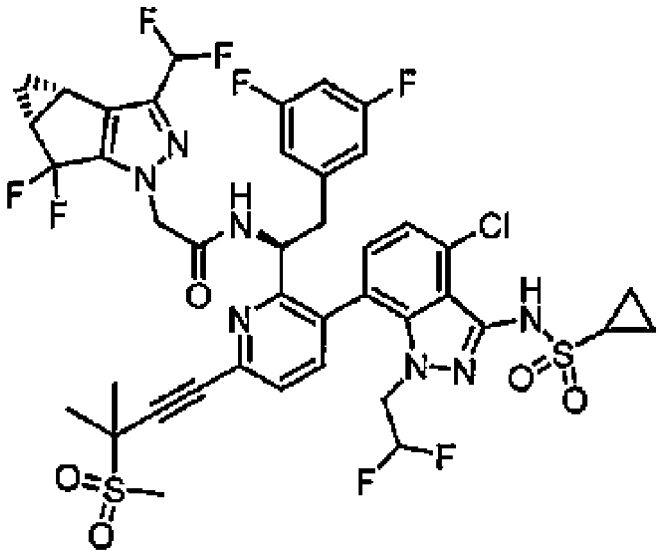
(Ia)



(Ib)



(IIa)



(IIb)

which are useful in the treatment of *a Retroviridae* viral infection including an infection caused by the HIV virus.

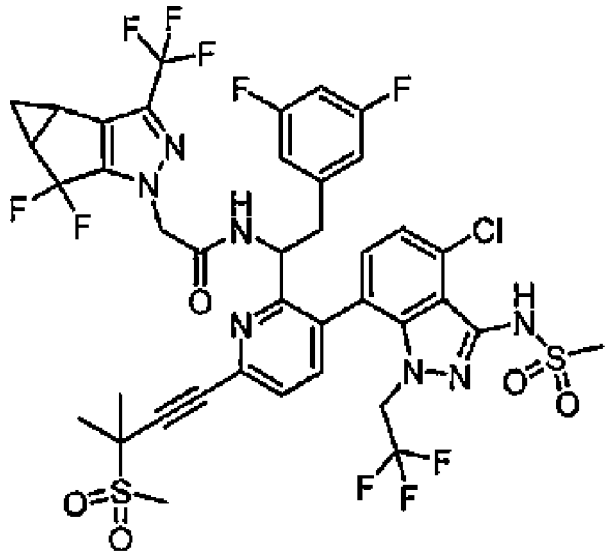
【指定代表圖】

圖4

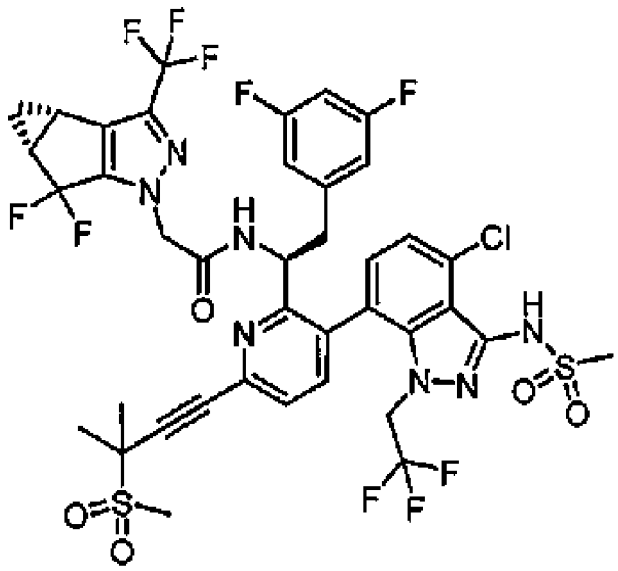
【代表圖之符號簡單說明】

無

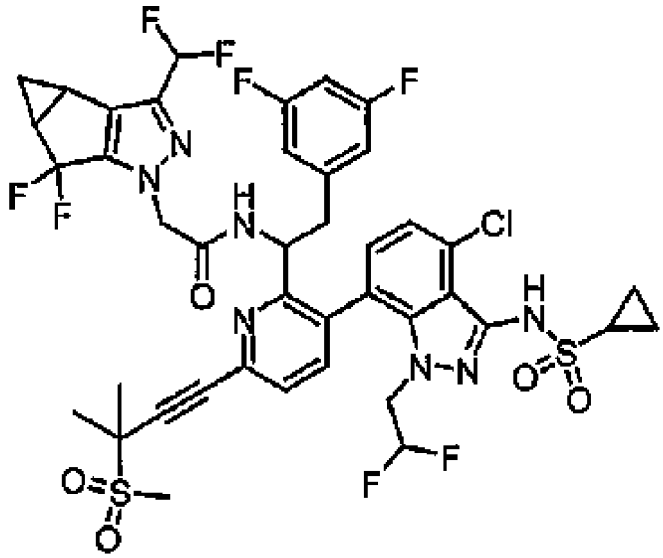
【特徵化學式】



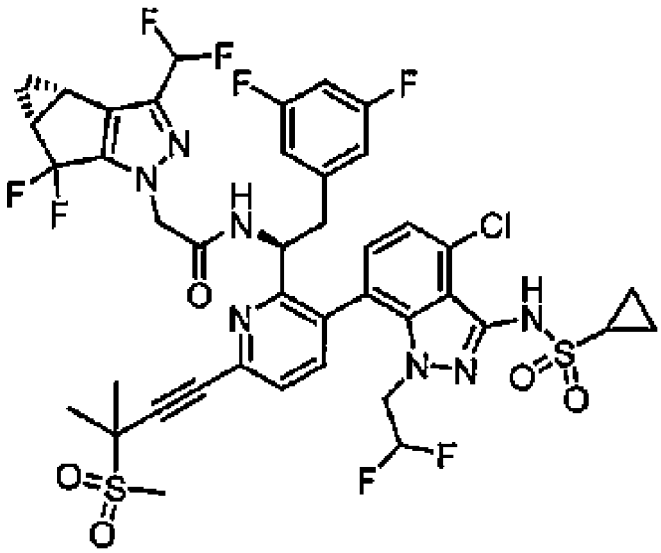
(Ia)



(Ib)



(IIa)

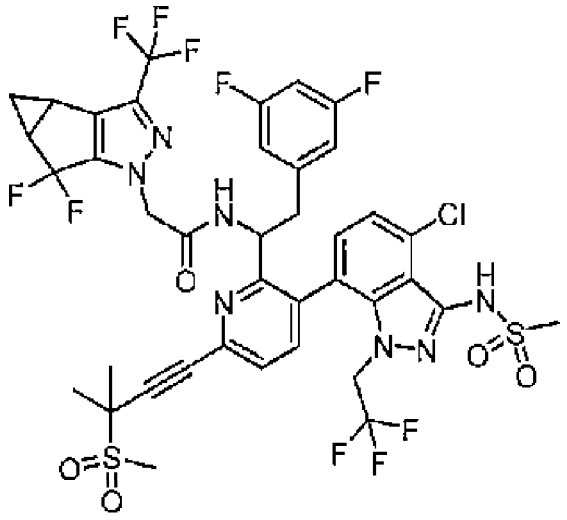


(IIb)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(Ia)化合物，

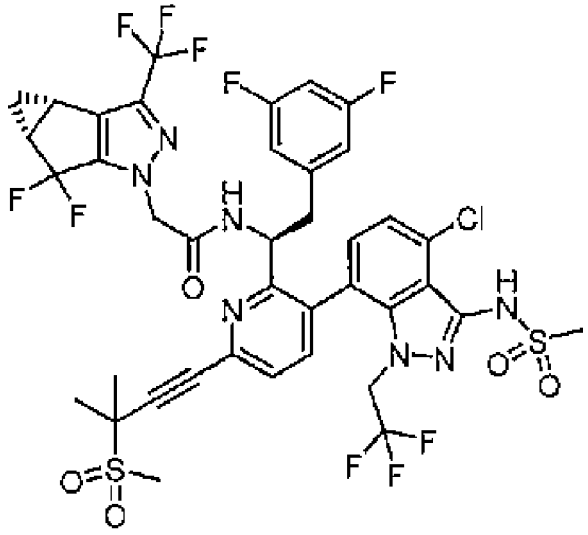


(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其係式(Ib)化合物



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

【第4項】

如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防人類免疫缺失病毒(HIV)感染之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之該化合物。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中該方法包含投與一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中該等額外治療劑係與該式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥上可接受之鹽同時投與。

【第7項】

如請求項6之化合物，其中該式(Ia)或(Ib)化合物與該等額外治療劑組合於單式劑型中用於同時投與。

【第8項】

如請求項5之化合物，其中投與該式(Ia)或(Ib)化合物且依序投與該等額外治療劑。

【第9項】

如請求項5之化合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於

免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白(retrocyclin)調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第10項】

如請求項5之化合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第11項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、泰諾福韋(tenofovir)、泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

【第12項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

【第13項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組合。

【第14項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與選自由硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及選自由恩曲他濱(emtricitabine)及拉米夫定(lamivudine)組成之群之第二額外治療劑組合。

【第15項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與選自由富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中該第二額外治療劑係恩曲他濱。

【第16項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與選自由富馬酸泰諾福韋二吡

呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中該第二額外治療劑係恩曲他濱。

【第17項】

如請求項5之化合物，其中將該化合物與4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋(bictegravir)或其醫藥上可接受之鹽組合。

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其進一步包含一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

【第20項】

如請求項19之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-

3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第21項】

如請求項19之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第22項】

如請求項19至21中任一項之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第23項】

如請求項19至21中任一項之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自

由以下組成之群：泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第24項】

如請求項19至21中任一項之醫藥組合物，其中該額外治療劑係4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽。

【第25項】

一種治療有效量之如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防人類免疫缺失病毒(HIV)感染之藥劑。

【第26項】

如請求項25之用途，其中將該藥劑與一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合投與。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、

HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第28項】

如請求項26或27之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第29項】

如請求項26或27之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第30項】

如請求項26或27之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾

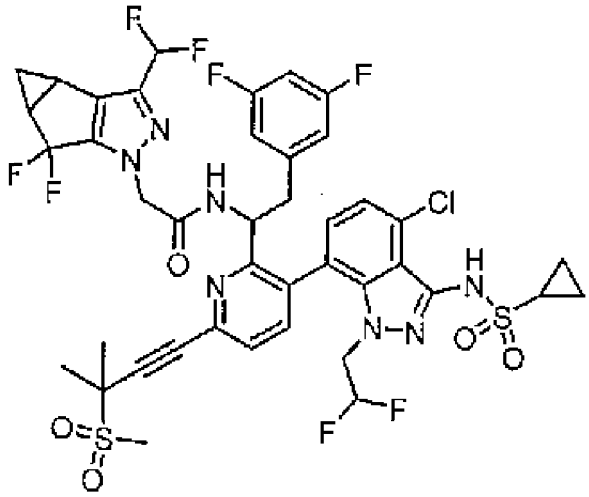
拉酚胺。

【第31項】

如請求項26或27之用途，其中將該藥劑與4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽組合投與。

【第32項】

一種式(IIa)化合物，

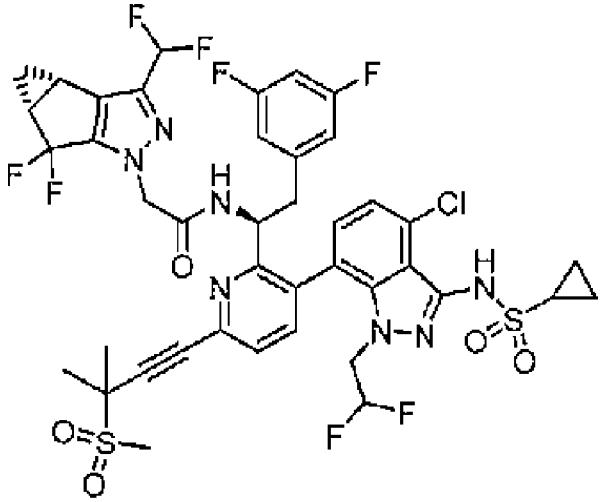


(IIa)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第33項】

如請求項32之化合物，其係式(IIb)化合物



(IIb)

或其醫藥上可接受之鹽。

【第34項】

如請求項32或33之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。

【第35項】

如請求項32或33之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防人類免疫缺失病毒(HIV)感染之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之該化合物。

【第36項】

如請求項35之化合物，其中該方法包含投與一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

【第37項】

如請求項36之化合物，其中該等額外治療劑係與該式(IIa)或(IIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽同時投與。

【第38項】

如請求項37之化合物，其中該式(IIa)或(IIb)化合物與該等額外治療劑組合於單式劑型中用於同時投與。

【第39項】

如請求項36之化合物，其中投與該式(IIa)或(IIb)化合物且依序投與該等額外治療劑。

【第40項】

如請求項36之化合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：

用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第41項】

如請求項36之化合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、

CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第42項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

【第43項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺或半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組合。

【第44項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯或富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組合。

【第45項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與選自由4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及選自由恩曲他濱及拉米夫定組成之群之第二額外治療劑組合。

【第46項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與選自由4′-乙炔基-2-氟-2′-

去氧腺苷、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中該第二額外治療劑係恩曲他濱。

【第47項】

如請求項36之化合物，其中將該化合物與選自由4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋二吡呋酯及半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯組成之群之第一額外治療劑及第二額外治療劑組合，其中該第二額外治療劑係恩曲他濱。

【第48項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項32或33之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【第49項】

如請求項48之醫藥組合物，其進一步包含一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

【第50項】

如請求項49之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶

抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第51項】

如請求項49之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第52項】

如請求項49至51中任一項之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福

韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第53項】

如請求項49至51中任一項之醫藥組合物，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第54項】

如請求項18至21及48至51中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係非經腸調配物。

【第55項】

如請求項54之醫藥組合物，其中將該非經腸調配物皮下投與有需要之個體。

【第56項】

如請求項54之醫藥組合物，其中將該非經腸調配物肌內投與有需要之個體。

【第57項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含鹽水。

【第58項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含泊洛沙姆(poloxamer)。

【第59項】

如請求項58之醫藥組合物，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆338。

【第60項】

如請求項58之醫藥組合物，其中該泊洛沙姆係泊洛沙姆188。

【第61項】

如請求項60之醫藥組合物，其中鹽水中泊洛沙姆188之濃度係約1%至約10%。

【第62項】

如請求項60之醫藥組合物，其中鹽水中泊洛沙姆188之濃度係約1%至約3%。

【第63項】

如請求項60之醫藥組合物，其中鹽水中泊洛沙姆188之濃度係約2%。

【第64項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含N-甲基-2-吡咯啶酮。

【第65項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物基本上由N-甲基-2-吡咯啶酮組成。

【第66項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含二甲亞碸。

【第67項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物基本上由二甲亞碸組成。

【第68項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含水。

【第69項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物進一步包含醇。

【第70項】

如請求項69之醫藥組合物，其中該醇係乙醇。

【第71項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物進一步包含聚乙二醇。

【第72項】

如請求項71之醫藥組合物，其中該聚乙二醇具有約200 g/mol之平均分子量。

【第73項】

如請求項68之醫藥組合物，其進一步包含無機鹼。

【第74項】

如請求項73之醫藥組合物，其中該無機鹼係氫氧化鈉。

【第75項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含約5%至約20%乙醇、約5%至約20%水及約60%至約90%聚乙二醇200。

【第76項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含約10%至約15%乙醇、約10%至約15%水及約70%至約80%聚乙二醇200。

【第77項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該非經腸調配物包含約10%乙醇、

約12%水及約78%聚乙二醇200。

【第78項】

如請求項18至21及48至51中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係經口調配物。

【第79項】

如請求項54之醫藥組合物，其中該化合物係以鈉鹽形式存在。

【第80項】

一種治療有效量之如請求項32或33之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療或預防人類免疫缺失病毒(HIV)感染之藥劑。

【第81項】

如請求項80之用途，其中將該藥劑與一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合投與。

【第82項】

如請求項81之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷或非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷或核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或別位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、蛋白二硫化物異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二

聚化拮抗劑、HIV-1病毒傳染性因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整聯蛋白拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、回溯環狀蛋白調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕捉非整聯蛋白1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激物、ATP依賴性RNA解旋酶DDX3X抑制劑、反轉錄酶啟動複合物抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第83項】

如請求項81或82之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶之HIV非核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV非核苷酸抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷抑制劑、反轉錄酶之HIV核苷酸抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第84項】

如請求項81或82之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、硫酸阿巴卡韋、泰諾福韋、泰諾福韋二吡呋酯、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、半富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。

【第85項】

如請求項81或82之用途，其中該等額外治療劑選自由以下組成之群：4′-乙炔基-2-氟-2′-去氧腺苷、比克替拉韋或其醫藥上可接受之鹽、泰諾福韋艾拉酚胺、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺及半富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺。