

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 036921

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.01.15

(21) Номер заявки  
201990295

(22) Дата подачи заявки  
2017.08.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ВИЧ

(31) 62/377,312; 62/457,555

(32) 2016.08.19; 2017.02.10

(33) US

(43) 2019.07.31

(86) PCT/US2017/047416

(87) WO 2018/035359 2018.02.22

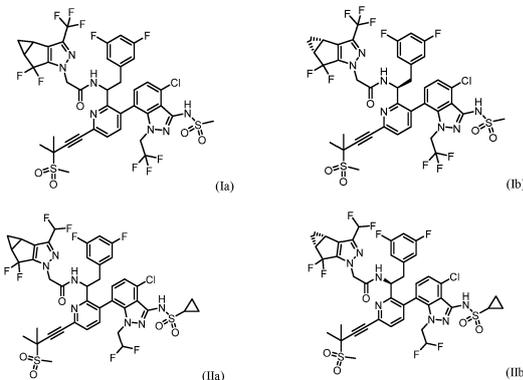
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(56) US-A1-2014303164  
WO-A1-2017007689

(72) Изобретатель:  
Грауп Майкл, Генри Стивен  
Дж., Линк Джон О., Роу Чарльз  
Уильям, Сайто Роланд Д., Шрёдер  
Скотт Д., Стефанидис Димитриос, Це  
Уинстон С., Чжан Дженнифер Р. (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формул (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb):



которые можно применять в лечении инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

B1

036921

036921

B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США с серийным номером 62/377312, поданной 19 августа 2016 г., и предварительной заявки на патенты США с серийным номером 62/457555, поданной 10 февраля 2017 г., которые полностью включены в настоящих текст посредством ссылки.

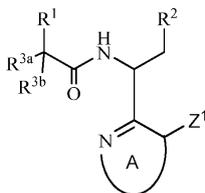
### Область

Настоящее изобретение относится к новым соединениям для применения в лечении инфекций, вызываемых вирусами семейства Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ. Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям для получения такого соединения и к фармацевтическим композициям, содержащим указанное новое соединение.

### Уровень техники

Вирусы с положительной однонитевой РНК, составляющие семейство Retroviridae, включают подсемейства Orthoretrovirinae и рода Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus и Spumavirus, которые вызывают болезни человека и животных. Инфекция принадлежащим к лентивирусам (Lentivirus) вирусом ВИЧ-1 у человека приводит к истощению хелперных Т-клеток и нарушению иммунных функций, что ведет к иммунодефициту и уязвимости организма для оппортунистических инфекций. Лечение инфекций, вызываемых вирусом ВИЧ-1, средствами высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) подтвердило свою эффективность в снижении вирусной нагрузки и существенном снижении скорости прогрессирования заболевания (Hammer, S.M. et al., JAMA 2008, 300:555-570). Однако эти средства лечения могут обуславливать возникновение штаммов ВИЧ, устойчивых к существующим терапевтическим средствам (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R.J. et al., Science 2010, 327:697-701). Соответственно, существует насущная необходимость в выявлении новых антиретровирусных агентов, которые обладают активностью против возникающих вариантов ВИЧ с резистентностью к лекарственным средствам.

В заявке на патент США 2014/0296266A1, опубликованной 2 октября 2014 г., раскрыты соединения, которые можно применять для лечения инфекции вирусом Retroviridae, включая инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ. Заявка на патент США № 2014/0296266A1 относится, среди прочих объектов, к соединениям формулы I



I

где А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил с одним или двумя атомами азота, причем указанный 6-членный моноциклический гетероарил замещен одной группой  $Z^1$  в показанном положении, одной группой  $Z^2$  и необязательно замещен одной или более (например, 1 или 2) групп  $Z^3$ ;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл в составе  $R^1$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^4$ ;

$R^2$  представляет собой фенил, 5-членный моноциклический-гетероарил, 6-членный моноциклический-гетероарил или  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, причем любой фенил, 5-членный моноциклический-гетероарил, 6-членный моноциклический-гетероарил или  $(C_3-C_7)$ карбоцикл в составе  $R^2$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^5$ ;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо выбран из H, галогена,  $(C_1-C_3)$ алкила и  $(C_1-C_3)$ галогеналкила или  $R^{3a}$  выбран из H,  $(C_1-C_3)$ алкила и  $(C_1-C_3)$ галогеналкила и  $R^{3b}$  выбран из -OH и -CN;

$Z^1$  выбран из 6-12-членного арила, 5-14-членного гетероарила и 3-14-членного гетероцикла, причем любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил и 3-14-членный гетероцикл в составе  $Z^1$  необязательно содержит в качестве заместителей один или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ ;

каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 6-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -OC(O)<sup>Rp1</sup>, -OC(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -SR<sup>n1</sup>, -S(O)R<sup>p1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n1</sup>, -C(O)OR<sup>n1</sup>, -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, причем любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл в составе  $Z^{1a}$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ ;

каждый  $Z^{1b}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила и  $(C_2-C_8)$ алкинила, причем любой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил и  $(C_2-C_8)$ алкинил в составе  $Z^{1b}$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или больше групп (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ ;

каждый  $Z^{1c}$  независимо выбран из  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, фенила, 5-6-членного моноциклического ге-



содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{2a}$ ;

$R^{q3}$  и  $R^{r3}$  каждый независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, 5-12-членного гетероарила и 6-12-членного арила, причем любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и 6-12-членный арил в составе  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ , и при этом любой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил в составе  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{2a}$ , или  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или гетероарил, причем указанный гетероцикл или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ ;

каждый  $R^{n4}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила;

каждый  $R^{p4}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила;

$R^{q4}$  и  $R^{r4}$  каждый независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила;

каждый  $Z^3$  независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила;

каждый  $Z^4$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -OC(O)R<sup>p5</sup>, -OC(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -SR<sup>n5</sup>, -S(O)R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CONR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> и -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, причем любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл в составе  $Z^4$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{4a}$  или  $Z^{4b}$ , и при этом любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил в составе  $Z^4$  необязательно содержит в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) групп  $Z^{4a}$ ;

каждый  $Z^{4a}$  независимо выбран из галогена, -CN, -OR<sup>n6</sup>, -OC(O)R<sup>p6</sup>, -OC(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -SR<sup>n6</sup>, -S(O)R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>COR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CONR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n6</sup>, -C(O)OR<sup>n6</sup> и -C(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>;

каждый  $Z^{4b}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила;

каждый  $R^{n5}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый  $R^{p5}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

$R^{q5}$  и  $R^{r5}$  каждый независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый  $R^{n6}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

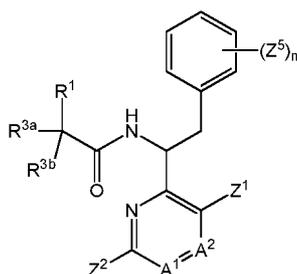
каждый  $R^{p6}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

$R^{q6}$  и  $R^{r6}$  каждый независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый  $Z^5$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, -CN и -OR<sup>n7</sup>, причем любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил в составе  $Z^5$  необязательно содержит в качестве заместителей один или больше (например, 1, 2, 3, 4 или 5) галогенов; и

каждый  $R^{n7}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла; или его фармацевтически приемлемая соль.

В заявке на патент США 2014/0303164A1, опубликованной 9 октября 2014 г., раскрыты соединения, которые можно применять в лечении инфекции, вызванной вирусом семейства Retroviridae, включая инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ. Заявка на патент США 2014/0303164A1 относится, среди прочего, к соединениям формулы IIIд



IIIд

где  $A^1$  представляет собой  $\text{CH}$ ,  $\text{C-Z}^3$  или азот;

$A^2$  представляет собой  $\text{CH}$  или азот;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл в составе  $R^1$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^4$ , причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или разными;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой  $\text{H}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил;

$Z^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, причем любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл в составе  $Z^1$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ , причем указанные группы  $Z^{1a}$  и  $Z^{1b}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 5-12-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{n1}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{n1}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{COR}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{CONR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n1}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n1}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{n1}}\text{COR}^{\text{p1}}$ , причем любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл в составе  $Z^{1a}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ , и при этом группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами, которые могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ гетероалкил;

каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил;

каждый  $R^{\text{n1}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил в составе  $R^{\text{n1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ , причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  могут быть одинаковыми или разными, и при этом любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил в составе  $R^{\text{n1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$ , причем группы  $Z^{1c}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $R^{\text{p1}}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический-гетероарил в составе  $R^{\text{p1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ , причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  могут быть одинаковыми или разными, и при этом любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил в составе  $R^{\text{p1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$ , причем указанные группы  $Z^{1c}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $R^{\text{q1}}$  и  $R^{\text{r1}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический-гетероарил, причем любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический-гетероарил в составе  $R^{\text{q1}}$  или  $R^{\text{r1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ , причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  могут быть одинаковыми или разными, и при этом любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил в составе  $R^{\text{q1}}$  или  $R^{\text{r1}}$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$ , причем указанные группы  $Z^{1c}$  могут быть одинаковыми или разными, или  $R^{\text{q1}}$  и  $R^{\text{r1}}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, причем указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ , причем группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $R^{\text{q2}}$  и  $R^{\text{r2}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, или  $R^{\text{q2}}$  и  $R^{\text{r2}}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

$Z^2$  представляет собой  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенил,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероарил, 3-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероцикл,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n3}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q3}}\text{R}^{\text{r3}}$ , причем любой 6-12-членный арил, 5-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероарил или 3-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероцикл в составе  $Z^2$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ , причем группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или разными, и при этом любой  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенил или  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил в составе  $Z^2$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{2c}$ , где группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $R^{\text{h3}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил;

каждый  $R^{\text{q3}}$  и  $R^{\text{r3}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил;

каждый  $Z^{2b}$  независимо представляет собой оксо,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкил или  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкил;

каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой оксо, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{n4}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{n4}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{COR}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{CONR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{p4}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n4}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n4}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q4}}\text{R}^{\text{r4}}$ ;

каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $R^{n4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> или -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, причем любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил в составе  $Z^4$  необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $Z^{4a}$ , причем указанные группы  $Z^{4a}$  могут быть одинаковыми или разными;

каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген, -CN или -OR<sup>n6</sup>;

каждый R<sup>n5</sup>, R<sup>p5</sup>, R<sup>q5</sup>, R<sup>r5</sup> и R<sup>n6</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, которые могут быть одинаковыми или разными; n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемой соли.

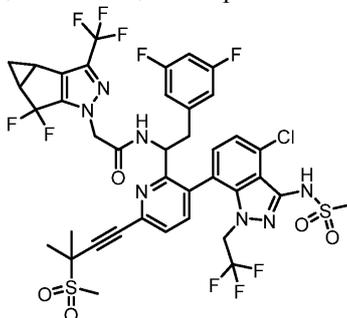
Несмотря на описанные выше данные, существует потребность в соединениях, которые были бы эффективными и стабильными, и демонстрировали улучшенные профили фармакокинетики и/или фармакодинамики для лечения инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

Также в области терапевтических средств против ВИЧ и лечения ВИЧ представляет интерес расширение фармакокинетических свойств схем, предлагаемых пациентам. Хотя современные схемы лечения ВИЧ достаточно прогрессивны для того, чтобы пациенты не принимали несколько пилюль несколько раз в день, сегодня пациентам всё же приходится принимать по пилюле каждый день в течение всего прогнозируемого срока жизни. Соответственно, было бы полезно иметь средства терапии ВИЧ, которые требовали бы приема лекарства реже, чем один раз в день (например, один раз каждые два дня, один раз в неделю, один раз каждые несколько недель, один раз в месяц и т. д.).

Ниже представлены новые соединения, демонстрирующие улучшенную эффективность, улучшенную метаболическую стабильность и улучшенные профили фармакокинетики и/или фармакодинамики.

#### Краткое описание

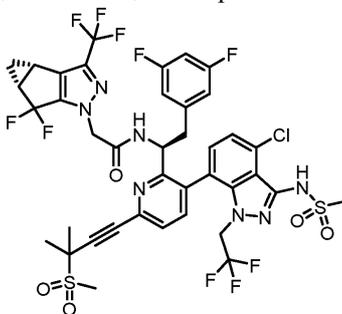
В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли.

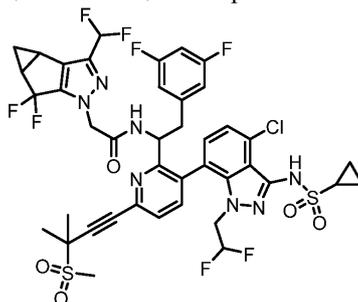
В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли.

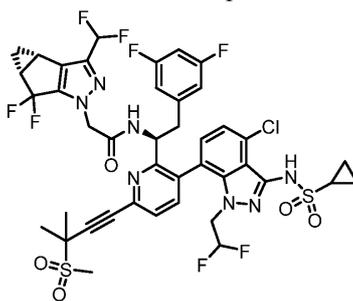
В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIb)



(IIb)

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой форму, подходящую для инъекций. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для перорального введения. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой форму для парентерального введения (например, подходящую для инъекций). В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к изделию, содержащему однократную дозировку соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к изделию, содержащему однократную дозировку соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных фак-

торов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение этому субъекту соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинской терапии.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинской терапии.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предотвращении ВИЧ-инфекции у пациента.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предотвращении ВИЧ-инфекции у пациента.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, которые можно применять для синтеза соединения формулы (Ia) или (Ib).

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, которые можно применять для синтеза соединения Формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb).

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) представляет собой натриевую соль.

Дополнительные варианты реализации раскрытого объекта раскрыты в настоящем документе.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показан <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида.

На фиг. 2 показан <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида.

На фиг. 3 показана концентрация (нМ) соединения 38 после однократного подкожного (SC) введения у крыс.

На фиг. 4 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в 2% полоксамера 188 в солевом растворе при подкожном введении собакам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 5 показан график концентрации в плазме от времени для 100 мг/мл формулы (Ib) в 2% полоксамера 188 в солевом растворе при подкожном введении собакам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 6 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в форме натриевой соли в 2% полоксамера 188 в солевом растворе при подкожном введении собакам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 7 показан график концентрации в плазме от времени для 100 мг/мл формулы (Ib) в форме свободной кислоты в NMP при подкожном введении собакам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 8 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в форме свободной кислоты в NMP при подкожном введении собакам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 9 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в форме натриевой соли в NMP при подкожном введении субъекту в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 10 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в 10% этанола, 12% воды и 78% ПЭГ 200 при подкожном введении субъектам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 11 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в форме образованной in situ соли в 10% этанола, 12% воды и 77% ПЭГ 200 при подкожном введении субъектам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 12 показан график концентрации в плазме от времени для 200 мг/мл формулы (Ib) в 10% этанола, 13% воды и 77% гликофуrolа с 1.2 моль-экв. NaOH с образованием *in situ* Na соли при подкожном введении субъектам в дозе 6 мг/кг.

На фиг. 13 показан график концентрации в плазме от времени для фиксированной 7.5 мг пероральной дозы формулы (Ib) в 10% этанола, 20% витамина E TPGS, 70% MIGLYOL 812 у собак.

#### Подробное описание

Нижеследующее описание написано с учетом того, что настоящее изобретение следует рассматривать как пример заявленного объекта и что не предполагается ограничения сопутствующей формулы изобретения конкретными приведенными в качестве иллюстрации вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, приведенные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, приведенными после любого другого заголовка. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, обычно придаваемое им средним специалистом в данной области.

При использовании в настоящем документе торговых названий, подразумевается, что они независимо включают продукт, имеющий такое торговое название, и активный фармацевтический ингредиент(ы) продукта, имеющего указанное торговое название.

В настоящем документе и в прилагающейся формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число того же термина, если контекст явно не требует обратного. Соответственно, например, указание "соединения" включает множество таких соединений, а указание "анализа" включает указание одного или более анализов и т.д. В настоящем тексте термин " $C_{max}$ " относится к максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства в плазме/сыворотке.

"Фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, пригодным для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или у человека.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, пигмент/краситель, улучшитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее вещество, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами в качестве приемлемых для применения у человека или домашних животных.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает (или может быть преобразована в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, и соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, натрия или калия), ионом щелочного металла (например, кальция или магния) или ионом алюминия, или координируется с органическим основанием, таким как диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Также в это определение включены соли аммония и замещенного или кватернизированного аммония. Представительные неограничивающие списки фармацевтических солей можно найти в источниках S.M. Berge с соавт., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, под ред. R. Hendrickson, 21-е изд., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на стр. 732, табл. 38-5; оба эти источника включены в настоящий документ путем ссылки.

"Субъект" и "субъекты" относится к людям, домашним животным (например, собакам и кошкам), сельскохозяйственным животным (например, крупному рогатому скоту, овцам, козам и свиньям), лабораторными животным (например, мышам, крысам, хомякам, морским свинкам, кроликам, собакам и обезьянам) и т.п.

В настоящем тексте "лечение" или "процесс лечения" представляет собой подход к получению полезных или желательных результатов. Для целей настоящего раскрытия полезные или желательные результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте реализации "лечение" или "процесс лечения" включает одно или более из следующего: а) подавление заболевания или состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, причиной которых является заболевание или состояние, и/или снижение степени заболевания или состояния), б) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или со-

стоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния), и/или с) облегчение заболевания или состояния, например обеспечение регрессии клинических симптомов, снижение выраженности болезненного состояния, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни, и/или увеличения периода выживания. В настоящем тексте "задержка" развития заболевания или состояния обозначает отсрочить, затруднить, замедлить, задержать, стабилизировать и/или отложить развитие заболевания или состояния. Эта задержка может иметь различную продолжительность в зависимости от истории заболевания и/или субъекта, которого лечат. Как это очевидно для специалиста в данной области, достаточная или значительная задержка может, на практике, включать предотвращение, и в этом случае у субъекта не развивается заболевание или состояние. Например, способ, который "задерживает" развитие СПИД, представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания на данном временном отрезке и/или снижает степень заболевания на данном временном отрезке, по сравнению с ситуацией, в которой этот способ не применяется. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях на значительном числе субъектов. Например, развитие СПИД можно выявить с использованием известных методов, таких как проверка ВИЧ+ статуса субъекта и оценка числа Т-клеток у субъекта или других показателей развития СПИД, таких как крайнее утомление, потеря массы, постоянная диарея, высокая температура, набухшие лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху, или присутствие оппортунистического состояния, о котором известно, что оно связано со СПИД (например, состояние, которое обычно не наблюдается у субъектов с функционирующей иммунной системой, но возникает у пациентов со СПУД). Развитие может также относиться к прогрессированию заболевания, которое вначале может быть обнаружимым и включает возникновение, рецидив и начало. В настоящем тексте "предотвращение" или "процесс предотвращения" относится к схеме, которая защищает от возникновения заболевания или нарушения таким образом, что клинические симптомы заболевания не развиваются. Соответственно, "предотвращение" относится к применению терапии (например, введению терапевтического вещества) у субъекта до возникновения обнаруживаемых признаков заболевания у субъекта (например, введению терапевтического вещества субъекту при отсутствии обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъект может представлять собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания или нарушения, как в случае индивидуума, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с развитием или возникновением заболевания или нарушения. Соответственно, термин "предотвращение ВИЧ-инфекции" относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой ВИЧ-инфекции, терапевтического вещества против ВИЧ. Понятно, что субъектом для применения превентивной терапии, направленной против ВИЧ, может быть индивидуум, подверженный риску инфицирования вирусом ВИЧ. Далее, подразумевается, что предотвращение не обязательно приводит к полной защите от начала заболевания или нарушения. В некоторых случаях предотвращение включает снижение риска развития заболевания или нарушения. Снижение риска может не приводить к полному исключению риска развития заболевания или нарушения. В настоящем тексте "подверженный риску" индивидуум представляет собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания, которое лечат. Индивидуум, "подверженный риску", может иметь или не иметь обнаруживаемое заболевание или состояние, и обнаруживаемое заболевание может проявляться или не проявляться у него до лечения описанными в данном документе способами. "Подверженный риску" обозначает, что у индивидуума есть один или больше так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или состояния и известны в данной области. Индивидуум с одним или более из этих факторов риска имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивидуум без этого фактора риска (или без этих факторов). Например, индивидуумы, подверженные риску развития СПИД, представляют собой индивидуумов с ВИЧ.

В настоящем тексте термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно обеспечивает желательный биологический или медицинский ответ, включая количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения заболевания, достаточно для обеспечения такого лечения заболевания, или к количеству, которое эффективно для защиты против возникновения или начала заболевания. Эффективное количество будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также тяжести, и возраста, массы и т.д. субъекта, которого лечат. Эффективное количество может включать диапазон количеств. В данной области понимают, что эффективное количество может быть в одной или более дозах, т.е. для достижения желательной конечной точки лечения может требоваться единственная доза или некоторое количество доз. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или большего числа терапевтических агентов, и может считаться, что отдельный агент вводят в эффективном количестве, если в комбинации с одним или большим числом других агентов может быть достигнут или достигается желательный или полезный результат. Подходящие дозы любых вводимых совместно соединений могут быть (необязательно) снижены за счет объединенного действия (например, аддитивных или синергетических эффектов) соединений.

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются совмещаемыми зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеры представляет собой "рацемиче-

скую" смесь. Смесь энантиомеров в отношении, отличном от 1:1, представляет собой "скалемическую" смесь.

"Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Абсолютная стереохимия приводится в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого атома углерода может быть обозначена как R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более асимметричных центров и/или характеризуются затрудненным вращением вокруг оси связи и, соответственно, могут порождать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерические формы, которые в терминах абсолютной стереоизомерии могут быть обозначены как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие изомеры, включая рацемические смеси, скалемические смеси, смеси диастереоизомеров, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть приготовлены с применением синтонов или хиральных реагентов, или разделены с применением обычных методик. Если прямо не определено иное, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, даже если прямо указан только один таутомер (например, подразумевается, что упоминание одной таутомерной формы включает обе таутомерные формы в тех случаях, когда может существовать пара из двух таутомерных форм). Например, при указании соединения, содержащего амид (например, через структуру или химическое название), подразумевается, что настоящее изобретение также включает таутомер, представляющий собой имидокислоту, и описывает это соединение таким же образом, как если бы амид был указан в явном виде отдельно или вместе с имидокислотой. В тех случаях, когда может существовать больше двух таутомеров, настоящее изобретение включает все такие таутомеры, даже если химическое название и/или структура отражают только один таутомер.

В настоящем изобретении также предложены пролекарства соединения формулы (Ia) или (Ib). В области фармацевтики "пролекарство" определяется как биологически неактивное производное лекарственного средства, которое после введения в организм человека преобразуется в биологически активное исходное соединение по какому-либо химическому или ферментативному механизму.

Кроме того, в некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия также предложены пролекарства соединений формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb). Для специалиста в данной области понятно, что настоящее изобретение включает также любое соединение, раскрытое в настоящем тексте (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)), которое может быть обогащено до состояния, превышающего природные соотношения изотопов, по одному или всем атомам одним или более изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), но не ограничиваясь им. Также раскрыты соединения, в которых от 1 до n атомом водорода, присоединенных к какому-либо атому углерода, могут быть заменены на атом дейтерия или D, где n представляет собой число атомов углерода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизированию и, соответственно, могут быть полезны для повышения полужизни соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с применением средств, известных в данной области, с применением исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в раскрытые соединения, включают также изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Замены испускающими позитроны изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , могут быть полезны для исследований методом позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ), направленных на изучение занятости рецепторов субстратом. Меченные изотопами соединения формулы (Ia) или (Ib) обычно могут быть получены с применением обычных методик, известных специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным ниже в разделе "Примеры", с применением меченных изотопами реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее. Кроме того, в некоторых вариантах реализации меченные изотопами соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) обычно могут быть приготовлены с применением обычных методик, известных специалисту в данной области или с применением способов, аналогичных описанным в примерах, приведенных ниже, с применением подходящего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, применяющегося в исходном способе.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать хиральные центры и/или центры геометрической изомерии (E- и Z- изомеры); также включены все такие оптические, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические изомеры. В тех случаях, когда соединения представлены в хиральной форме, подразумевается, что такой вариант реализации включает конкретные диастереоизомерно или энантиомерно обогащенные формы, но не ограничен ими. В тех случаях, когда хираль-

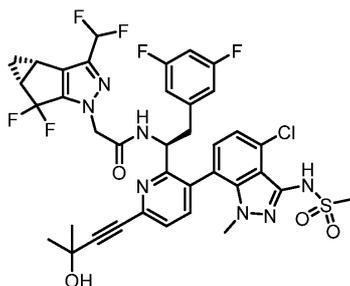
ность не указана, но присутствует, подразумевается, что такой вариант реализации относится к любой их конкретной диастереомерно или энантиомерно обогащенной форме или к рацемической или скалемической смеси такого соединения (соединений). В настоящем тексте "скалемическая смесь" представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1:1. Также предложены фармацевтически приемлемые гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе.

В одном из предпочтительных вариантов реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) в лечении инфекции вирусом *Retroviridae*, включая инфекцию вирусом ВИЧ, включающему введение терапевтически эффективного количества нуждающемуся в этом субъекту. В одном из предпочтительных вариантов реализации настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) в лечении инфекции вирусом *Retroviridae*, включая инфекцию вирусом ВИЧ, включающему введение терапевтически эффективного количества нуждающемуся в этом субъекту. Привлекательная задача заключается в том, чтобы найти соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, имеющее низкое значение  $EC_{50}$ . Значение  $EC_{50}$  относится к концентрации соединения в тесте, которое обеспечивает 50% максимальной эффективности. Соединение с более низкой  $EC_{50}$  достигает близкой эффективности при более низкой концентрации соединения по сравнению с соединением с более высокой  $EC_{50}$ . Соответственно, в разработке лекарственных средств обычно предпочтительна более низкая  $EC_{50}$ .

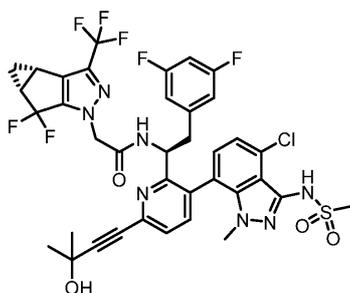
Привлекательная задача заключается в том, чтобы найти соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, которое обладает хорошей физической и/или химической стабильностью. Повышение общей стабильности соединения может обеспечить увеличение времени циркуляции в организме. Благодаря более низкой деградации стабильное соединение можно вводить в более низких дозах, и оно все же будет сохранять эффективность. Более низкая деградация также снижает проблемы, связанные с побочными продуктами деградации соединения.

Привлекательная задача заключается в том, чтобы найти соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, которое обладает улучшенным фармакокинетическим и/или фармакодинамическим профилем и длительным временем полужизни. Желательно, чтобы лекарство характеризовалось умеренным или низким клиренсом и длительным временем полужизни, поскольку это может дать хорошую биодоступность и высокую экспозицию при системной экспозиции. Снижение клиренса и увеличение времени полужизни может обеспечить снижение ежедневной дозы, необходимой для эффективности, и соответственно, обеспечить улучшенный профиль безопасности. Таким образом, улучшенный фармакокинетический и/или фармакодинамический профиль и длительное время полужизни могут обеспечить улучшенную комплаентность пациентов. Привлекательная задача заключается в том, чтобы найти соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, которое обладает хорошим фармакокинетическим профилем в инъекируемом составе с замедленным высвобождением. Предпочтительно, чтобы лекарство имело низкое значение  $EC_{50}$  и фармакокинетические параметры длительного действия, поскольку это может обеспечить низкую частоту введения. Снижение частоты введения может обеспечить улучшенную комплаентность пациентов. Снижение частоты введения может быть желательным для пациентов с затрудненным или ограниченным доступом к медицинской помощи.

В предпочтительном варианте обнаружено соединение формулы (Ia) и (Ib) согласно настоящему документу, которое обеспечивает преимущества относительно структурно близких соединений (обозначенных в настоящем документе как соединения A и B), раскрытых в патентных публикациях США 2014/0296266A1 и 2014/0303164A1:

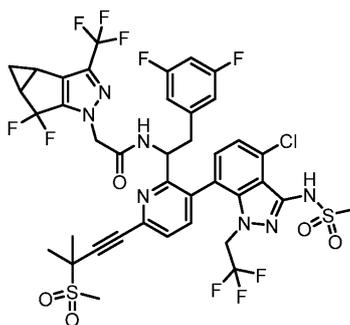


Соединение А



Соединение В

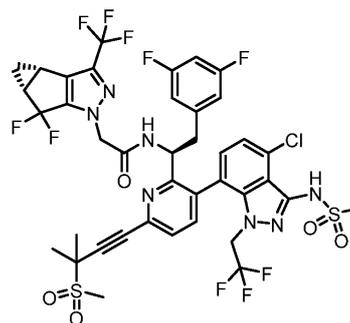
Соответственно, настоящее описание включает, без ограничения указанным, обеспечение соединения формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль и способы применения соединения формулы (Ia) для лечения инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

Соответственно, настоящее описание включает, без ограничения указанным, обеспечение соединения формулы (Ib)

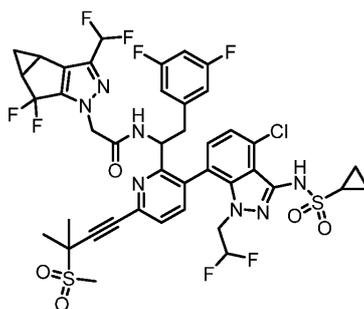


(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль и способы применения соединения Формулы (Ib) для лечения инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формул (IIa) и (IIb), которое обеспечивает преимущества по сравнению с Соединениями А и В (показанными выше).

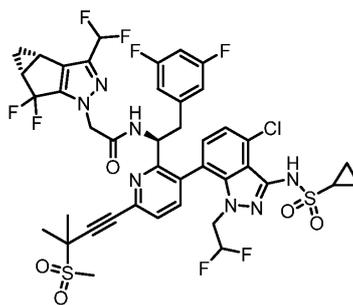
Соответственно, настоящее описание включает, без ограничения указанным, обеспечение соединения формулы (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль и способы применения соединения формулы (IIa) для лечения инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

Соответственно, настоящее описание включает, без ограничения указанным, обеспечение соединения формулы (IIb)



(IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль и способы применения соединения формулы (IIb) для лечения инфекций, вызываемых вирусами Retroviridae, включая инфекции, вызываемые вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации Соединения, раскрытые в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или их фармацевтически приемлемые соли) применяют для предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, подверженного риску инфекции. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для предэкспозиционной (доконтактной) профилактики (PrEP) с целью снижения риска заражения вирусом ВИЧ-1 половым путем.

Считается, что соединения, раскрытые в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль) обладают активностью в отношении большинства мутантов ВИЧ-1, образованных в результате отбора применяемыми в клинике ингибиторами протеазы (PI, ИП), нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (NNRTI) и ингибиторами интегразы (INSTI).

Комбинированная терапия.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соеди-



других терапевтических агентов. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или больше других терапевтических агентов обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)), и одного или больше других терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективные количества соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли и указанного одного или больше других терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента. В случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль вводят с одним или больше других терапевтических агентов. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или больше других терапевтических агентов в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) и одного или больше других терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективные количества соединения, раскрытого в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемой соли и указанного одного или больше других терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме субъекта. В случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений. Совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или их фармацевтически приемлемых солей до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, введение соединения, раскрытого в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли можно осуществлять в пределах секунд, минут или часов от введения одного или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемой соли вводят первой, после чего в течение секунд или минут вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В качестве альтернативы разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят сначала, после чего в пределах секунд или минут следует введение разовой дозы соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)). В других вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)) вводят первой, а затем после интервала продолжительностью в несколько часов (например, 1-12 ч) вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, а затем после интервала продолжительностью в несколько часов (например, 1-12 ч) вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia) или (Ib)).

В некоторых вариантах реализации совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или их фармацевтически приемлемых солей перед или после введения единичных дозировок одного или более других терапевтических агентов. Например, соединение, раскрытое в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в пределах секунд, минут или часов от введения одного или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемой соли вводят первой, после чего в пределах секунд или минут вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В альтернативном варианте разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, после чего вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем документе, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) в пределах секунд или минут. В других вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) вводят первой, а затем после интервала продолжительностью в несколько часов (например, 1-12 ч) вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, а затем после интервала продолжительностью в несколько часов (например, 1-12 ч) вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)).

Во избежание сомнений совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или больше других терапевтических агентов может относиться к совместному введению с одним или более других терапевтических агентов, описанных в настоящем тексте, например агентов, перечисленных выше.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним или более других терапевтических агентов в единой лекарственной форме для одновременного введения субъекту. В некоторых вариантах реализации такую единую лекарственную форму можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации единую лекарственную форму можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации единая лекарственная форма биодоступна при пероральном введении, и ее можно вводить перорально. В некоторых вариантах реализации единая лекарственная форма может представлять собой твердую лекарственную форму для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним или более других терапевтических агентов в единой лекарственной форме для одновременного введения субъекту. В некоторых вариантах реализации такую единую лекарственную форму можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации единую лекарственную форму можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации единая лекарственная форма биодоступна при пероральном введении, и ее можно вводить перорально. В некоторых вариантах реализации единая лекарственная форма может представлять собой твердую лекарственную форму для перорального введения.

Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль) в комбинации с одним или более других терапевтических агентов можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения биодоступны при пероральном введении, и их можно вводить перорально.

Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с одним или больше других терапевтических агентов можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения биодоступны при пероральном введении, и их можно вводить перорально.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль выполнена в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ, таких как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерические), вещества, улучшающие фармакокинетику, и их комбинации. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль выполнено в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ, таких как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерических), вещества, улучшающие фармакокинетику, и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль выполнено в форме раствора, который может необязательно содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ, таких как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерических), вещества, улучшающие фармакокинетику, и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль выполнено в форме суспензии, которая может необязательно содержать одно или более соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать одно или более других соединений, которые можно применять для лечения ВИЧ, таких как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерические), вещества, улучшающие фармакокинетику и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для приема один раз в день.

Комбинированная терапия ВИЧ.

В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой анти-ВИЧ агент, выбранный из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторы созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матриксного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора компонента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора компонента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеиновой конвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов НАДН оксидазы и G6PD, веществ, улучшающих фармакокинетику, средств генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, ингибиторов капсида, иммунотерапевтических средств, ингибиторов PI3K, антител к ВИЧ и биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные средства для лечения ВИЧ.

Примеры комбинированных лекарственных средств включают ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дуранавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренз, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин).

вудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутеграви́р, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дуранавир и кобицистат; долутеграви́р и рилпиви́рин; долутеграви́р и рилпиви́рин гидрохлорид; кабoтергравир и рилпиви́рин; кабoтергравир и рилпиви́рин гидрохлорид; долутеграви́р, абакавира сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтеграви́р и ламивудин; дорави́рин, ламивудин и тенофовира дизoпрокси́ла фу́марат; дорави́рин, ламивудин и тенофовира дизoпрокси́л; долутеграви́р + ламивудин; ламивудин + абакавир + зидовудин; ламивудин + абакавир; ламивудин + тенофовира дизoпрокси́ла фу́марат; ламивудин + зидовудин + невирапин; лопинавир + ритонавир; лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин; лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин; тенофовир + ламивудин; и тенофовира дизoпрокси́ла фу́марат + э́мтрици́табин + рилпиви́рин гидрохлорид; лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин; Vacc-4x и ромидепсин; и APH-0812.

Другие лекарственные средства против ВИЧ.

Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоровир, "Банлек", деферипрон, Гамимун, метэнкефалин, налтрексон, Проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 вирал, SB-728-T, 1,5-дикафелoилхи́новая кислота, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, геннотерапевтическое средство AAV-eCD4-Ig, геннотерапевтическое средство MazF, BlockAide (Блокейд), ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo (Иммугло) и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ.

Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, бреканавир, дуранавир, фосампренавир, фосампренавир кальций, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавир мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавир мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.

Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапиви́рин, делавердин, делавердин мезилат, дорави́рин, э́фави́ренз, э́трави́рин, лентина́н, невирапин, рилпиви́рин, AIC-292, KM-023 и VM-1500. Другие ингибиторы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы раскрыты в публикации патента США № US2016/0250215. Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, азувидин, э́мтрици́табин, тенофовир, тенофовира алафена́мид, тенофовира алафена́мида фу́марат, тенофовира алафена́мида гемифу́марат, тенофовира дизoпрокси́л, тенофовира дизoпрокси́ла фу́марат, тенофовира дизoпрокси́ла гемифу́марат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакави́ра сульфат, аловудин, априци́табин, ценсавудин (censavudine), диданозин, э́лвци́табин, фе́стинавир, фосалвудина тидоксил, CMX-157, дапиви́рин, дорави́рин, э́трави́рин, OCR-5753, тенофовира дизoпрокси́ла о́ротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфа́зид, ставудин, за́льци́табин, зидовудин, GS-9131, GS-9148 и KP-1461.

В некоторых вариантах реализации примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, азувидин, э́мтрици́табин, тенофовир, тенофовира алафена́мид, тенофовира алафена́мида фу́марат, тенофовира алафена́мида гемифу́марат, тенофовира дизoпрокси́л, тенофовира дизoпрокси́ла фу́марат, тенофовира дизoпрокси́ла гемифу́марат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакави́ра сульфат, аловудин, априци́табин, ценсавудин (censavudine), диданозин, э́лвци́табин, фе́стинавир, фосалвудина тидоксил, CMX-157, дапиви́рин, дорави́рин, э́трави́рин, OCR-5753, тенофовира дизoпрокси́л о́ротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфа́зид, ставудин, за́льци́табин, зидовудин, GS-9131, GS-9148, KP-1461 и 4'-э́тинил-2'-дезокси́аденозин (EFdA).

Ингибиторы интегразы ВИЧ.

Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают э́лвитеграви́р, курку́мин, производные куркумина, цикориевую кислоты, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикафелoилхи́новую кислоту, производные 3,5-дикафелoилхи́новой кислоты, ау́ринкарбо́новую кислоту, производные ау́ринкарбо́новой кислоты, ко́фейную кислоту фе́нэтило́вый э́фир ко́фейной кислоты, производные фе́нэтило́вого э́фира ко́фейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтеграви́р, долутеграви́р, JTK-351, биктеграви́р, AVX-15567, производные дикетохино́лина-4-1, ингибитор интегразы LEDGF, ледги́ны, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стилбене́дисульфoную кислоту, T-169 и кабoтергравир. Примеры связывающихся не в каталитическом сайте, или аллостерических ингибиторов интегразы ВИЧ (NCINI), включают CX-05045, CX-05168 и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку.

Примеры ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку (слияния) включают сеникривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы связывания с CD4, ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, аравирок, сеникривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевинок (TD-0232), анти-GP120/CD4 или CCR5 биспецифические антитела, В-07, МВ-66, полипептид С25Р, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

Примеры ингибиторов gp41 включают альбувиртид, энфувиртид, BMS-986197, биоулучшенный энфувиртид, биоаналог энфувиртида, HIV-1 ингибиторы слияния (P26-Варс), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

Примеры ингибиторов связывания с CD4 включают ибализумаб и аналоги САДА.

Примеры ингибиторы gp120 включают Radha-108 (рецептол) 3В3-РЕ38, VanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавир трометамин, IQP-0831 и BMS-663068.

Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, ALT-1188, пептид N15 и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ.

Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176 и GSK-2838232.

Агенты, обращающие латентное состояние.

Примеры агентов, обращающих латентное состояние, включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкаде, ингибиторы протеинкиназы С (PKC), ингибиторы ВЕТ-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, РМА, САНА (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), IL-15, JQ1, дисульфрам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола и GSK-343.

Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиноостат.

Примеры активаторов PKC включают индолактамы, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида.

Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы белка р7 нуклеокапсида ВИЧ (NCp7), такие как азидокарбонамид, и ингибиторы белка капсида ВИЧ р24, верий AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15.

Иммунотерапевтические средства.

Примеры иммунотерапевтических средств включают toll-подобные рецепторы, такие как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13, модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток (Pd-1), модуляторы лиганда 1 программируемой гибели клеток (Pd-L1), агонисты IL-15, DermaVir, интерлейкин-7, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин (альдеслейкин, ИЛ-2), интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа, интерферон гамма, гидроксимочевину, микофенолат мофетил (МРА) и его сложноэфирное производное микофенолат мофетил (ММФ), рибавирин, полимер полиэтиленимин (PEI), гепон, ринтатолиמוד, ИЛ-12, WF-10, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, CYT-107, гибридный белок интерлейкин-15/Fc, нормферон (1 Normferon™), пегинтерферон альфа-2a, пегинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, RPI-MN, GS-9620 и IR-103.

Ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы (PI3K).

Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, карбоксиамидотриазол оротат, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифозин, пиктилисиб, пиларалисиб (pilaralisib), пиквитибиб (piquitinib) мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, таселисиб, 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 и ZSTK-474.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки.

Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков включают DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, bnABs (антител к ВИЧ-1 широкого спектра), BMS-936559, ТМВ-360 и агенты, нацеленные на gp120 или gp41 ВИЧ, рекрутирующие антитела молекулы, мишенью которых является ВИЧ, моноклональные антитела к CD63, антитела к вирусу GB типа С, анти-GP120/CD4, CCR5 биспецифические антитела, анти-nef однодоменные антитела, анти-Rev антитела, анти-CD18 антитела из верблюдовых, анти-ICAM-1 антитела из верблюдовых, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела против ВИЧ на основе gp41, рекомбинантные человеческие МАТ (PGT-121), ибализумаб, Immuglo (иммугло), МВ-66

Примеры агентов, нацеленных подобным образом на ВИЧ, включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAV080-00-AB, MGD-014 и VRC07.

Вещества, улучшающие фармакокинетику,

Примеры вещества, улучшающие фармакокинетику, включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты.

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, раскрытые в документах WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead

Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Университет Пенсильвании), 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) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцины против ВИЧ.

Примеры вакцины против ВИЧ включают пептидные вакцины, рекомбинантные белковые субъединичные вакцины, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, птидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, gp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа C, Remune (Ремьюн), ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантную вакцину на основе аденовируса-5 с ДНК из разных таксонов (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, мРНК-вакцину HIV-TriMix, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцины с поли-ICLC в качестве адъюванта, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp1405V2.TVI+MF-59, вакцину rVSVINHIV-1 gag, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, такие как псевдовирионная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину на основе gag/pol/nef/env ВИЧ, вакцину против ТАТ ВИЧ, вакцины на основе конъюгированных полипептидов, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцины на основе gag, GI-2010, вакцина, содержащая gp41 вируса ВИЧ-1, вакцина против ВИЧ (с адъювантом РЖА), гибридные пептидные вакцины, содержащие I i-key/эпитоп ГКГС II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцины на основе Env разных подтипов (мультикладные), вакцина вируса "Анкара" MVA, Pennvax-GP, вакцину, содержащую pp71-дефицитный HCMV, несущий gag ВИЧ, рекомбинантную пептидную вакцину (ВИЧ-инфекция), NCI, вакцину, содержащую gp160 ВИЧ, вакцину против ВИЧ RNaive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину ВИЧ, вакцину UBI, содержащую gp120 ВИЧ, Vacc-4x + ромидепсин, полипептидную вакцину, содержащую вариант gp120, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C.

Комбинированная терапия ВИЧ.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль, объединяют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовир; адефовира дипивоксил; кобицистат; эмтрицитабин; тенофовир; тенофовира дизопроксил; тенофовира дизопроксила фумарат; тенофовира алафенамид; тенофовира алафенамида гемифумарат; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ралтегравир; ралтегравир и ламивудин; аравирик; энфувиртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорид; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дуранавир и кобицистат; атазанавир; атазанавира сульфат; долутегравир; элвитегравир; ритонавир; атазанавира сульфат и ритонавир; дуранавир; ламивудин; проластин; фосампренавир; фосампренавир кальций эфавиренз; этравирин; нелфинавир; нелфинавир мезилат; интерферон; диданозин; ставудин; индинавир; индинавир сульфат; тенофовир и ламивудин; зидовудин; невирапин; саквинавир; саквинавир мезилат; альдеслейкин; зальцитабин; типранавир; ампренавир; делавердин; делавердин мезилат; Radha-108 (рецептол); ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; эфавиренз, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; фосфазид; ламивудин, невирапин и зидовудин; абакавир и абакавира сульфат.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизо-

проксила фумарат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; аравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистат; атазанавира и кобицистат; дуранавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дуранавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция эфавиренза; этравирина; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкина; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавердина; делавердина мезилата; Radha-108 (рецептола); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; абакавира сульфата; 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина (EFdA) и биктегравира или его фармацевтически приемлемая соль.

Для специалиста в данной области понятно, что дополнительные терапевтические агенты, перечисленные выше, могут принадлежать более чем к одному из перечисленных выше классов. Не предполагается, что конкретные классы не ограничивают функциональность соединений, приведенных в рамках этих классов. В одном из конкретных вариантов реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним или двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В одном из конкретных вариантов реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим обратную транскриптазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и веществом, улучшающим фармакокинетику. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и веществом, улучшающим фармакокинетику. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним или двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В одном из конкретных вариантов реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим обратную транскриптазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и веществом, улучшающим фармакокинетику. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и веществом, улучшающим фармакокинетику. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют





при любом уровне дозировки соединения (например, от 1 до 1000 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена отдельно в явном виде. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) может быть скомбинировано с предложенными в настоящем документе агентами при любом уровне дозировки соединения (например, от 1 до 1000 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена отдельно в явном виде.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксил и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) может быть скомбинировано с предложенными в настоящем документе агентами при любом уровне дозировки соединения (например, от 1 до 1000 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена отдельно в явном виде. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 20-80 мг биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), или его фармацевтически приемлемая соль) может быть скомбинировано с предложенными в настоящем документе агентами при любом уровне дозировки соединения (например, от 1 до 1000 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена отдельно в явном виде.

В одном варианте реализации предложены наборы, содержащие соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

В некоторых вариантах реализации предложены наборы, содержащие соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

#### Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и необязательно один или более других терапевтических агентов. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и необязательно один или более других терапевтических агентов. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть изготовлены с использованием обычных носителей (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала), которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие и т.п. Водные

композиции могут быть изготовлены в стерильной форме, и в случае, когда они предназначены для доставки, путем, отличным от перорального, обычно могут быть изотоническими. Все композиции могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как описаны у Rowe с соавт., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е изд., American Pharmacists Association, 1986. Вспомогательные вещества могут содержать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводороды, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеаровая кислота и т.п.

В некоторых вариантах реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем тексте, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть изготовлены с использованием обычных носителей (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала), которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие и т.п. Водные композиции могут быть изготовлены в стерильной форме, и в случае, когда они предназначены для доставки, путем, отличным от перорального, обычно могут быть изотоническими. Все композиции могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как описаны у Rowe с соавт., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е изд., American Pharmacists Association, 1986. Вспомогательные вещества могут содержать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводороды, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеаровая кислота и т.п.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительно, если они представлены в форме фармацевтических композиций. Композиции как для ветеринарного применения, так и для применения у человека содержат по меньшей мере одно соединение формулы (Ia) или (Ib), совместно с одним или более приемлемых носителей и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, определенных выше в настоящем документе. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и один другой терапевтический ингредиент. Носители (носитель) являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и физиологически безопасны.

В некоторых вариантах реализации, хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительно, если они представлены в форме фармацевтических композиций. Композиции как для ветеринарного применения, так и для применения у человека содержат по меньшей мере одно соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) совместно с одним или более приемлемых носителей и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, определенных выше в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и один другой терапевтический ингредиент. Носители (носитель) являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и физиологически безопасны для реципиента композиции.

Композиции включают композиции, подходящие для различных путей введения. Композиции могут быть представлены в удобной дозированной лекарственной форме и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Такие способы включают этап объединения активного ингредиента (например, соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или более неактивных ингредиентов (например, носителем, вспомогательным фармацевтическим веществом и т.д.). Композиции могут быть получены путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или и тем, и другим с последующим формованием продукта (при необходимости). Методики изготовления в целом описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., Lippincott Williams and Wilkins, Филадельфия, шт. Филадельфия, США, 2006.

В некоторых вариантах реализации композиции включают композиции, подходящие для различных путей введения. Композиции могут быть представлены в удобной дозированной лекарственной форме и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Такие способы включают этап объединения активного ингредиента (например, соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или более неактивных ингредиентов (например, носителем, вспомогательным фармацевтическим веществом и т.д.). Композиции могут быть полу-

чены путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или и тем, и другим с последующим формованием продукта (при необходимости). Методики изготовления в целом описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, шт. Филадельфия, США, 2006.

Описанные в настоящем документе композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц (дозированная лекарственная форма), включая, без ограничения, капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

В случае применения для перорального применения могут быть изготовлены, например, таблетки, троше, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть изготовлены в соответствии с любым известным в данной области способом изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или больше агентов, включая подсластители, вкусоароматические агенты, красители и консерванты, которые позволяют получить съедобный препарат. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат натрия или кальция, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия, гранулирующие вещества и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеаровая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут иметь покрытие, нанесенное с использованием любых известных методик, включая микроинкапсуляцию, для задержки дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает устойчивое действие в течение более продолжительного периода. Например, можно применять замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат, отдельно или в комбинации с воском. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыты лекарственные формы для перорального применения (например, таблетки), которые могут быть получены методом экструзии горячего расплава, либо методом высушивания распылением дисперсии (SDD).

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыты твердые капсулы, наполненные порошком, частицами или гранулами, содержащими активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, которые подходят для изготовления твердых или мягких капсул. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат натрия или кальция, лактоза, лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат натрия или кальция; гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеаровая кислота или тальк.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыты твердые или мягкие капсулы, заполненные жидкими или полужидкими смесями, содержащими активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, которое подходит для изготовления твердых или мягких капсул. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, солюбилизующие масла, такие как маисовое масло, кунжутное масло или кукурузное масло; триглицериды со средней длиной цепи и соответствующие сложные эфиры, такие как дериватизированное пальмоядровое масло или кокосовое масло; самоэмульгирующиеся липидные системы (SEDDS или SMEDDS), такие как триглицерид каприловой кислоты или пропиленгликоль монокаприлат; модификаторы вязкости, такие как цетиловый спирт, стерильный спирт, глицерин стеарат; и солюбилизаторы и поверхностно-активные вещества, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, этанол, полиэтоксилатированное касторовое масло, поллоксамеры или полисорбаты.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут иметь форму инъекционного (подходящих для инъекций) препарата, такого как водная или масляная суспензия для инъекций. Суспензия может быть изготовлена в соответствии с известной технологией применением подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ, которые упоминаются в настоящем документе. Стерильные инъекционные препараты могут также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, такие как препараты в форме раствора в 1,3-бутан-диоле, или приготовленные в форме лиофилизованного порошка. Приемлемые основы и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, в соответствии с обычной практикой можно применять стерильные нелетучие масла в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели подходит любое асептическое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно, в приготовлении инъекционных препаратов можно сходным образом применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. В некоторых вариантах реализации стерильный инъекционный препарат, раскрытый в настоящем документе, может также пред-

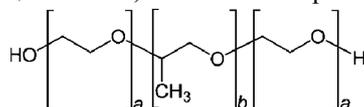
ставлять собой раствор или суспензию для инъекций, приготовленные из восстановленного лиофилизированного порошка в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутан-диоле. Приемлемые основы и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Дополнительно, в соответствии с обычной практикой можно применять стерильные нелетучие масла в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели подходит любое асептическое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Дополнительно, в приготовлении инъекционных препаратов можно сходным образом применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворимые вещества, которые делают состав изотоничным относительно крови предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие вещества и загустители. В некоторых вариантах реализации суспензия представляет собой наносуспензию. В некоторых вариантах реализации суспензия представляет собой наносуспензию.

В некоторых вариантах реализации составы, подходящие для парентерального введения (например, внутримышечного (IM, VM) и подкожного (SC, ПК) введения), будут включать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества должны быть совместимыми с другими ингредиентами состава и безвредны с физиологической точки зрения для их реципиентов. Примеры подходящих вспомогательных веществ хорошо известны специалистам в области составов для парентерального введения, и их можно найти, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (под ред. Rowe, Sheskey & Quinn), 6-е изд. 2009. Примеры солюбилизирующих вспомогательных веществ в составе для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения) включают, но не ограничены ими, полисорбаты (такие как полисорбат 20 или 80) и полочксамеры (такие как полочксамер 338, 188 или 207). В некоторых вариантах реализации раскрыто парентеральное введение (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), которое включает соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и полочксамер, в частности полочксамер 338. В некоторых вариантах реализации количество полочксамера (например, полочксамера 388) в парентеральном введении, раскрытом в настоящем документе, меньше примерно 5%, например, меньше примерно 3%, примерно 2%, примерно 1% или примерно 0.5%. Примеры солюбилизирующих вспомогательных веществ в составе для парентерального введения (например, в составе для подкожного или внутримышечного введения) включают, но не ограничены ими, полисорбаты (такие как полисорбат 20 или 80), полочксамеры (такие как полочксамер 338, 188 или 207). В некоторых вариантах реализации раскрыто парентеральное введение (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), которое содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и полочксамер.

В некоторых вариантах реализации вспомогательные вещества включают N-метил-2-пирролидон (NMP), диметилсульфоксид, полиэтиленгликоль и/или тетраликоль/гликофуrol.

В целом полочксамеры представляют собой синтетические неионные линейные трехблочные сополимеры, имеющие центральную гидрофобную цепь из полиоксипропилена, к которой примыкают два гидрофильных полипропиленоксида, в некоторых вариантах в весовом отношении 4:2:4. Соответственно, в некоторых вариантах реализации композиции, раскрытые в настоящем документе, включают соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и блок-сополимер, состоящий из одного сегмента полиоксипропилена и двух гидрофильных сегментов полипропиленоксида. В некоторых вариантах реализации отношение сегмента полиоксипропилена к двум сегментам гидрофильного полипропиленоксида составляет 4:2:4 (гидрофильный пропиленоксид:полиоксипропилен:гидрофильный пропиленоксид). Общеизвестно, что полочксамеры имеют следующую структуру:



где a и b представляют собой целые числа (например, a составляет 2-130, а b составляет 15-67).

Например, понятно, что полочксамер 188 имеет молекулярную массу в диапазоне от примерно 7680 до примерно 9510 Да (где a составляет примерно 80, а b составляет примерно 27). Международный журнал PharmTech Research, Vol. 1, No. 2, p. 299-303, Апрель-июнь 2009. В некоторых случаях полочксамер 188 имеет среднюю молекулярную массу примерно 8400 Да. Аналогичным образом, полочксамер 338 имеет молекулярную массу в диапазоне от примерно 12700 до примерно 17400 Да (где a составляет примерно 141, а b составляет примерно 44).

Примеры вспомогательных веществ в составе для парентерального введения (например, препарате для подкожного или внутримышечного введения) могут также включать полиэтиленгликоль. В целом полиэтиленгликоль (PEG, ПЭГ) представляет собой полиэфир общей формулы H-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH. В некоторых вариантах реализации ПЭГ может быть "кэпирован" алкильной группой. В таких вариантах реализации кэпированный ПЭГ имеет формулу алкил-(O-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-алкил (например,

$\text{CH}_3-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3$ . Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут включать ПЭГ, имеющий среднюю молекулярную массу от приблизительно 100 до приблизительно 1000. В некоторых вариантах реализации средняя молекулярная масса ПЭГ в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 100 до приблизительно 800. В некоторых вариантах реализации средняя молекулярная масса ПЭГ в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 200 до приблизительно 600. В некоторых вариантах реализации средняя молекулярная масса ПЭГ в фармацевтической композиции составляет приблизительно 400. В некоторых вариантах реализации средняя молекулярная масса ПЭГ в фармацевтической композиции составляет приблизительно 300. В некоторых вариантах реализации средняя молекулярная масса ПЭГ в фармацевтической композиции составляет приблизительно 200. В некоторых вариантах реализации фармацевтической композиции могут объединять ПЭГ с различной молекулярной массой с получением желаемого свойства или свойств (например, вязкости). Конкретные примеры ПЭГ включают ПЭГ 100, ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 500, ПЭГ 600 и т.д., но не ограничиваются ими. ПЭГ 100, например, относится к полиэтиленгликолю со средней молекулярной массой, равной примерно 100. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию, которая содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и солевой раствор. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию, которая содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, солевой раствор и полоксамер (такой как полоксамер 338, 188, или 207).

В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию, которая содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и солевой раствор. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию, которая содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, солевой раствор и суспендирующий агент. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения (например, состав для подкожного или внутримышечного введения), раскрытый в настоящем документе, представляет собой водную суспензию, которая содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, солевой раствор и полоксамер (такой как полоксамер 338, 188 или 207).

В некоторых вариантах реализации предложена суспензия, содержащая соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль в полоксамере и солевом растворе. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в солевом растворе составляет от примерно 0.1 до примерно 20%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в солевом растворе составляет от примерно 0.1 до примерно 10%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в солевом растворе составляет примерно 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 или примерно 10%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в солевом растворе составляет примерно 2%. В некоторых вариантах реализации полоксамер представляет собой полоксамер 188. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ib). В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой натриевую соль соединения формулы (Ib). В некоторых вариантах реализации предложена суспензия, содержащая соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль в полоксамере и маннитоле. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в маннитоле составляет от примерно 0.1 до примерно 20%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в маннитоле составляет от примерно 0.1 до примерно 10%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в маннитоле составляет примерно 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 или примерно 10%. В некоторых вариантах реализации концентрация полоксамера в маннитоле составляет примерно 2%. В некоторых вариантах реализации полоксамер представляет собой полоксамер 188. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соединение формулы (Ib). В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой натриевую соль соединения формулы (Ib). В некоторых вариантах реализации раскрыта композиция в виде твердой лекарственной формы, включая твердую инъекционную лекарственную форму, такую как твердая депо-форма.

В некоторых вариантах реализации активный ингредиент (например, соединение формулы Ib) присутствует в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент (например, соединение формулы Ib) присутствует в форме натриевой соли.

В некоторых вариантах реализации раскрытая в настоящем документе фармацевтическая композиция представляет собой состав для парентерального введения. В некоторых вариантах реализации состав вводят подкожно нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах реализации состав вводят внутримышечно нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения содержит N-метил-2-пирролидон. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения состоит по существу из N-метил-2-пирролидона. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения содержит диметилсульфоксид.

В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и воду. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения содержит соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и воду. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения дополнительно содержит спирт. В некоторых вариантах реализации спирт представляет собой этанол. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения дополнительно содержит полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах реализации полиэтиленгликоль имеет среднюю молекулярную массу примерно 200 г/моль (полиэтиленгликоль 200). В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения дополнительно содержит неорганическое основание. В некоторых вариантах реализации неорганическое основание представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах реализации неорганическое основание представляет собой этоксид натрия. В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.1 до примерно 1.5 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt). В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.5 до примерно 1.5 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt). В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 1.0 до примерно 1.2 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt). В некоторых вариантах реализации состав содержит примерно 1.2 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt).

В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения состоит по существу из соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, воды, этанола и полиэтиленгликоля 200.

В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения состоит по существу из соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, воды, этанола, полиэтиленгликоля 200 (полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой 200 г/моль) и NaOH. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения состоит по существу из соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, воды, этанола, полиэтиленгликоля 200 и NaOEt. В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.1 до примерно 1.5 мол.экв. NaOH или NaOEt. В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.5 до примерно 1.5 мол.экв. NaOH или NaOEt. В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 1.0 до примерно 1.2 мол.экв. NaOH или NaOEt. В некоторых вариантах реализации состав содержит примерно 1.2 мол.экв. NaOH или NaOEt. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения представляет собой состав в форме раствора, содержащий смесь этанола, воды и полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах реализации состав для парентерального введения представляет собой состав в форме раствора, содержащий смесь этанола, воды и ПЭГ 200. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора содержит примерно 5-20% этанола, примерно от 5 до 20% воды и примерно от 60 до 90% ПЭГ 200. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора содержит примерно 10-15% этанола, примерно 10-15% воды и примерно от 70 до 80% ПЭГ 200. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора содержит примерно 10% этанола, примерно 12% воды и примерно 78% ПЭГ 200. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора дополнительно содержит неорганическое основание. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора дополнительно содержит гидроксид натрия или этоксид натрия. В некоторых вариантах реализации состав в форме раствора дополнительно содержит гидроксид натрия. В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.1 до примерно 1.5 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt). В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 0.5 до примерно 1.5 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt). В некоторых вариантах реализации состав содержит от примерно 1.0 до примерно 1.2 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt).

В некоторых вариантах реализации состав содержит примерно 1,2 мол.экв. неорганического основания (например, NaOH или NaOEt).

В некоторых вариантах реализации предложены составы в форме растворов, содержащие 200 мг/мл формулы (Ib) с примерно 0.1-1.5 экв. в NaOH в примерно 10% этанол, примерно 12% воды и примерно 77% ПЭГ.

В некоторых вариантах реализации предложен состав для перорального введения соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), содержащий по меньшей мере одно вспомогательное вещество. Вспомогательные вещества могут включать этанол, триглицериды со средней длиной цепи (например, MIGLYOL 810 (Миглиол 810), MIGLYOL 821, MIGLYOL 840 и т.д.), витамин Е TPGS, (d- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоль), глицерин и/или фармацевтически приемлемые масла (например, кунжутное масло, касторовое масло, сафлоровое масло, растительное масло, соевое масло и т.д.). Составы для перорального введения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать любую комбинацию из одного или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества в совокупности могут составлять >65% по весу от всего состава для перорального введения, >70% по весу от всего состава для перорального введения, >80% по весу от всего состава для перорального введения, >90% по весу от всего состава для перорального введения или >95% по весу от всего состава для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации предложен состав для перорального применения соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb). В некоторых вариантах реализации состав для перорального применения содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), от примерно 5 до примерно 20% этанола, от примерно 10 до примерно 30% витамина Е TPGS и от примерно 50 до примерно 85% MIGLYOL 812.

В некоторых вариантах реализации состав для перорального применения содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), от примерно 8 до примерно 15% этанола, от примерно 15 до примерно 25% витамина Е TPGS и от примерно 60 до примерно 77% MIGLYOL 812. В некоторых вариантах реализации состав для перорального применения содержит соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), примерно 10% этанола, примерно 20% витамина Е TPGS и примерно 70% MIGLYOL 812. В некоторых вариантах реализации состав для перорального применения изготавливают в жестких желатиновых капсулах.

Количество активного ингредиента, которое можно объединять с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьировать в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и конкретного пути введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, объединенного с подходящим и удобным количеством материала-носителя (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала). В некоторых вариантах реализации материал-носитель варьирует от приблизительно 5 до приблизительно 95% от всей композиции (мас.:мас.). Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции согласно этим вариантам реализации могут включать другие агенты, обычно применяемые в данной области, в зависимости от типа конкретной композиции, например, композиции, подходящие для перорального применения, могут включать вкусоароматические вещества.

В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая раскрытый в настоящем документе активный ингредиент (например, соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль) в одном варианте не содержит агенты, которые влияют на скорость, с которой метаболизируется активный ингредиент. Соответственно, понятно, что композиции, содержащие соединение формулы (Ia) или (Ib), в некоторых вариантах реализации не содержат агенты, которые могли бы повлиять (например, замедлить, затруднить или задержать) на метаболизм соединения формулы (Ia) или (Ib) или какого-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением (Ia) или (Ib). Также понятно, что любой из способов, наборов, изделий и т.п., подробно описанных в настоящих документах, в некоторых вариантах реализации не содержит агенты, которые могли бы повлиять (например, замедлить, затруднить или задержать) на метаболизм соединения (Ia) или (Ib) или какого-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением любой формулы (Ia) или (Ib).

В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая раскрытый в настоящем документе активный ингредиент (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль), не содержит агенты, которые влияют на скорость, с которой метаболизируется активный ингредиент. Соответственно, понятно, что композиции, содержащие соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), в некоторых вариантах реализации не содержат агенты, которые могли бы повлиять (например, замедлить, затруднить или задержать) на метаболизм соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или какого-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb). Также понятно, что любой из способов, наборов, изделий и т.п., подробно описанных в настоящих документах, в некоторых вариантах реализации не содержит агенты, которые могли бы повлиять (например, замедлить, затруднить или задержать) на метаболизм соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или какого-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением любой формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb).

Способы применения.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лечения СПИД или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лечения СПИД или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение соединения формулы (Ia), (Ib) (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли этому субъекту.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, веществ, улучшающих фармакокинетику, и других лекарственных средств для ВИЧ, а также их комбинаций. В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс изомеразы A, ингибиторов дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, веществ, улучшающих фармакокинетику, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, веществ, улучшающих фармакокинетику, и других лекарственных средств для ВИЧ, а также их комбинаций. В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством (например, одного, двух, трех или четырех, или одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-дис-транс изомеразы А, ингибиторов дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, веществ, улучшающих фармакокинетику, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии ВИЧ-инфекции (например, ВИЧ-1) или репликации вируса ВИЧ (например, ВИЧ-1) или СПИД или отсрочке начала СПИД у субъекта (например, человека)).

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии ВИЧ-инфекции (например, ВИЧ-1 или репликации вируса ВИЧ (например, ВИЧ-1) или СПИД или отсрочке начала СПИД у субъекта (например, человека)).

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции или репликации вируса ВИЧ, или СПИД, или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека). Один вариант реализации относится к соединению формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или для применения в терапевтическом лечении или для задержки начала СПИД.

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции или репликации вируса ВИЧ или СПИД, или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека). Один вариант реализации относится к соединению формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или для применения в терапевтическом лечении или для задержки начала СПИД.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или те-

рапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для ВИЧ-инфекции у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение субъекту (например, человеку), нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение субъекту (например, человеку), подверженному риску развития СПИД. В настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном варианте реализации соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции или репликации вируса ВИЧ, или СПИД, или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека).

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в терапии. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль предназначено для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции или репликации вируса ВИЧ или СПИД или отсрочки начала СПИД у субъекта (например, человека). Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой субъекта, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет человека, инфицированного ВИЧ, у которого уже развился СПИД.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет собой субъекта, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в этом субъект представляет человека, инфицированного ВИЧ, у которого уже развился СПИД.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или более (например, одним двумя, тремя или четырьмя, или одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом. В одном варианте реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс изомеразы A, ингибиторов дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов цик-

лин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, веществ, улучшающих фармакокинетику, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций. В одном варианте реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, вещества, улучшающих фармакокинетику, и других лекарственных средств для ВИЧ, а также их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или более (например, одним двумя, тремя или четырьмя, или одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В одном варианте реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цистринс изомеразы А, ингибиторов дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Иск, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, веществ, улучшающих фармакокинетику, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций. В одном варианте реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, вещества, улучшающих фармакокинетику, и других лекарственных средств для ВИЧ, а также их комбинаций.

В одном варианте реализации предложено соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным фармацевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В конкретном варианте реализации предложено соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным фармацевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила и тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль, в комбинации с первым дополнительным фармацевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В конкретном варианте реализации предложено соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или

его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным фармацевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила и тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта. В конкретном варианте реализации предложено соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения инфицирования, в случае когда индивидуум контактирует с вирусом, и/или для предотвращения установления постоянной инфекции вирусом, и/или для предотвращения появления симптомов заболевания и/или для предотвращения достижения детектируемых уровней вируса в крови, например, для предэкспозиционной (доконтактной) профилактики (PrEP, ПрЭП, ДКП) или постэкспозиционной (постконтактной) профилактики (PEP, ПЭП, ПКП). Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложены способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2). Например, способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации предложены соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения инфицирования, в случае когда индивидуум контактирует с вирусом, и/или для предотвращения установления постоянной инфекции вирусом, и/или для предотвращения появления симптомов заболевания, и/или для предотвращения достижения детектируемых уровней вируса в крови, например, для предэкспозиционной (доконтактной) профилактики (PrEP, ПрЭП, ДКП) или постэкспозиционной (постконтактной) профилактики (PEP, ПЭП, ПКП). Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложены способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2). Например, способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с более безопасным половым поведением. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение индивидууму, подверженному риску заражения ВИЧ. Примеры индивидуумов с высоким риском заражения ВИЧ включают, без ограничения, индивидуумов, подверженных риску заражения ВИЧ половым путем.

В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с более безопасным половым поведением. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска заражения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение индивидууму, подверженному риску заражения ВИЧ. Примеры индивидуумов с высоким риском заражения ВИЧ включают, без ограничения, индивидуумов, подверженных риску заражения ВИЧ половым путем.

В некоторых вариантах реализации снижение риска заражения ВИЧ составляет по меньшей мере примерно 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95%. В некоторых вариантах реализации снижение риска заражения ВИЧ составляет по меньшей мере примерно 75%. В некоторых вариантах реализации снижение риска заражения ВИЧ составляет примерно 80, 85 или 90%.

В другом варианте реализации раскрыто применение соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции у человека с инфекцией или риском инфекции.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции у человека с инфекцией или риском инфекции.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или для задержки начала СПИД.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или для задержки начала СПИД. Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в качестве исследовательского инструмента (например, для исследования ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в качестве исследовательского инструмента (например, для исследования ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

Пути введения.

Соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль (которые в настоящем тексте также называются активным ингредиентом) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Понятно, что предпочтительный путь может варьировать в зависимости, например, от состояния реципиента. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения биодоступны при пероральном введении, и их можно вводить перорально.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль (которые в настоящем тексте также называются активным ингредиентом) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топический (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Понятно, что предпочтительный путь может варьировать в зависимости, например, от состояния реципиента. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить парентерально. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения можно вводить внутривенно, подкожно или внутримышечно. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения биодоступны при пероральном введении, и их можно вводить перорально.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить при помощи шприца, подходящего для введения соединения. В некоторых вариантах реализации шприц является одноразовым. В некоторых вариантах реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации шприц предварительно заполнен соединением формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить при помощи устройства для самостоятельных инъекций, содержащего шприц. В некоторых вариантах реализации шприц является одноразовым. В некоторых вариантах реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации шприц предварительно заполнен соединением формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой солью.

Режим введения.

Соединение, такое как соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту в соответствии с эффективным режимом введения в течение необходимого периода времени или срока, такого как по меньшей мере примерно один день, по меньшей мере примерно одна неделя, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 4 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединения вводят по схеме с ежедневным введением или с интервалами. В одном варианте соединения вводят по схеме с ежемесячным введением. В одном варианте соединения вводят каждые два месяца. В одном варианте соединения вводят каждые три месяца. В одном варианте соединения вводят каждые четыре месяца. В одном варианте соединения вводят каждые пять месяцев. В одном варианте соединения вводят каждые 6 месяцев.

В некоторых вариантах реализации соединения, такое как соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту в соответствии с эффективным режимом введения в течение необходимого периода времени или срока, такого как по меньшей мере примерно 1 день, по меньшей мере примерно 1 неделя, по меньшей мере примерно 1 месяц, по меньшей

мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 4 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах реализации соединение вводят по схеме с ежедневным введением или с интервалами. В некоторых вариантах реализации соединения вводят по схеме с ежемесячным введением. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 2 месяца. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 3 месяца. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 4 месяца. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 5 месяцев. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 6 месяцев.

В некоторых вариантах реализации соединения, такое как соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить субъекту по меньшей мере примерно 1 месяц, по меньшей мере примерно 4 месяца или по меньшей мере примерно 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации соединения (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль) можно подкожно вводить субъекту по меньшей мере примерно 1 месяц. В некоторых вариантах реализации соединения (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить подкожно или внутримышечно субъекту по меньшей мере примерно 4 месяца или по меньшей мере примерно 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации соединения (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить подкожно субъекту по меньшей мере примерно 1 месяц. В некоторых вариантах реализации соединения (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb), или его фармацевтически приемлемая соль) можно вводить подкожно или внутримышечно субъекту по меньшей мере примерно каждые 3 месяца.

Дозировку или частоту введения соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли можно регулировать в ходе курса лечения на основании мнения врача, который осуществляет введение. В некоторых вариантах реализации дозировку или частоту введения соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли можно регулировать в ходе курса лечения на основании мнения врача, который осуществляет введение.

Соединение можно вводить субъекту (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединения вводят один раз в день. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединения вводят один раз в день. В некоторых вариантах реализации соединения вводят ежемесячно. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 3 месяца. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 4 месяца. В некоторых вариантах реализации соединения вводят каждые 6 месяцев.

Соединение, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia) или (Ib)) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить при величине дозы, которая является эффективной. Например, величина дозировки может составлять от 1 до 1000 мг соединения. В некоторых вариантах реализации величина дозы составляет примерно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 или 150 мг соединения. В некоторых вариантах реализации величина дозы составляет примерно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, (например, соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb)) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить при величине дозы, которая является эффективной. Например, величина дозировки может составлять от 1 до 1000 мг соединения. В некоторых вариантах реализации величина дозы составляет примерно 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 или 150 мг соединения. В некоторых вариантах реализации величина дозы составляет примерно 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе для приема один раз в день. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемая соль вводят в дозе для приема один раз в день, составляющей примерно 1 мг.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежемесячно. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежемесячно в дозе примерно 100 мг. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 6 месяцев в дозе примерно 600 мг.

Наборы и изделия.

Настоящее раскрытие относится к набору, содержащему соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации набор может включать один или больше других терапевтических агентов, описанных выше в настоящем документе. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения в ингибировании обратной

транскриптазы ВИЧ, например, для применения в лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или в качестве исследовательского инструмента. Инструкции по применению обычно представляют собой инструкции в письменной форме, хотя электронные носители для хранения данных (например, магнитная дискета или оптический диск) также приемлемы.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение также относится к набору, содержащему соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте реализации набор может содержать один или больше других терапевтических агентов, описанных выше в настоящем документе. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, например, для применения в лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или в качестве исследовательского инструмента. Инструкции по применению обычно представляют собой инструкции в письменной форме, хотя электронные носители для хранения данных (например, магнитная дискета или оптический диск) также приемлемы. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому набору, содержащему один или более контейнеров, содержащих соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно к такому контейнеру (контейнерам) может прилагаться уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение и продажу фармацевтических средств, отражающее одобрение указанного органа для изготовления, применения или продажи для применения у человека. Каждый компонент (в случае присутствия более чем одного компонента) может быть упакован в отдельный контейнер или некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допустимо с точки зрения перекрестной реактивности и срока хранения. Наборы могут быть представлены в виде дозированных лекарственных форм, упаковок без деления на дозы (например, в многодозовых упаковках) или в дозах меньше стандартной). Наборы также могут включать несколько единичных доз соединений и инструкции по применению, и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках (например, аптеках при больницах или аптеках с рецептурным отделом).

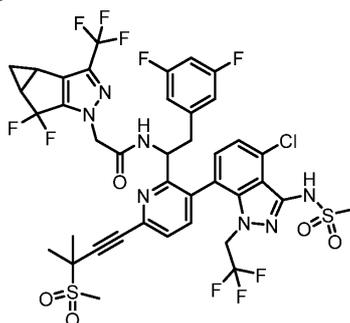
Настоящее раскрытие также относится к фармацевтическому набору, содержащему один или больше контейнеров, содержащих соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно к такому контейнеру (контейнерам) может прилагаться уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение и продажу фармацевтических средств, отражающее одобрение указанного органа для изготовления, применения или продажи для применения у человека. Каждый компонент (в случае присутствия более чем одного компонента) может быть упакован в отдельный контейнер или некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допустимо с точки зрения перекрестной реактивности и срока хранения. Наборы могут быть представлены в виде дозированных лекарственных форм, упаковок без деления на дозы (например, в многодозовых упаковках или в дозах меньше стандартной). Наборы также могут включать несколько единичных доз соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках (например, аптеках при больницах или аптеках с рецептурным отделом).

Также раскрыто изделие, содержащее единицу дозировки соединения формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в способах, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, склянки, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Изделие также может быть стерилизовано и/или герметизировано.

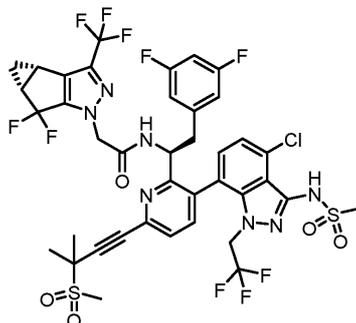
В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыты изделия, содержащие единицу дозировки соединения формулы (Ia), (Ib), (IIa) и/или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в способах, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, склянки, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Изделие также может быть стерилизовано и/или герметизировано.

Номенклатура.

Название соединений формулы (Ia) и (Ib) согласно настоящему изобретению сгенерированы с использованием ChemBioDraw Ultra 11.

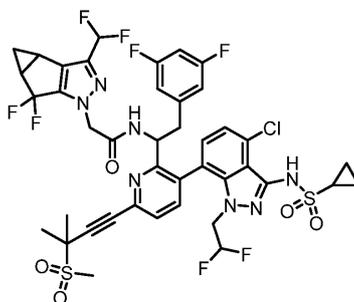


представляет собой N-(1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид.

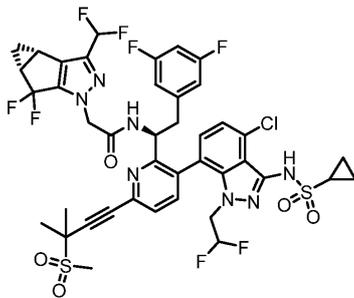


представляет собой N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид.

Названия соединений формулы (IIa) и (IIb) согласно настоящему изобретению сгенерированы с использованием ChemBioDraw Ultra 14.



представляет собой N-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид.



представляет собой N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид.

Синтез соединений формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb).

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям (интермедиятам), которые можно применять для получения раскрытых соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Если не указано иное, способы и методики настоящего изобретения осуществляют в целом в соответствии с обычными методами, хорошо известными и описанными в различных общих и более специальных источниках и обсуждаемыми в настоящем описании. См., например, Loudon, Organic Chemistry, 5-е изд., Нью-Йорк, США: Oxford University Press, 2009, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7-е изд., Wiley-Interscience, 2013. В некоторых случаях раскрытые в настоящем документе способы включают этап образования соли соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах предложены промежуточные соединения, которые можно применять в получении соединений формулы (Ia) или (Ib) согласно настоящему изобретению. Например, эти промежуточные соединения включают любое одно из или комбинацию соединений 1-23 или их солей. В некоторых вариантах реализации промежуточные соединения выбраны из соединений 8a, 12,

14, 19, 20, 21, 22, 23 и/или 23b, их комбинаций или их солей.

В некоторых вариантах реализации предложены промежуточные соединения, которые можно применять в получении соединений формулы (IIa) или (IIb). Например, эти промежуточные соединения включают любое одно из или комбинацию соединений 1, 10, 20 и 25-37 или их солей. В некоторых вариантах реализации промежуточные соединения выбраны из соединений 20, 32, 34, 35, 36 и/или 37, их комбинаций или их солей.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть очищены любыми средствами, известными в данной области, включая хроматографические средства, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография, сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ) и ионообменная хроматография. Можно применять любую стационарную фазу, включая нормальную и обратную фазы, а также ионные смолы. Чаще всего раскрытые соединения очищают при помощи хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2-е изд., под ред. L.R. Snyder, J.J. Kirkland, изд-во John Wiley and Sons, 1979; и *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (изд.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, 1969.

В ходе любого из способов получения раскрытых соединений может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реактивные группы на какой-либо из участвующих молекул. Это можно осуществить при помощи обычных защитных групп, как описано в классических работах, таких как T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley, Нью-Йорк, 2006. Защитные группы могут быть удалены на удобной последующей стадии с использованием способов, известных в данной области.

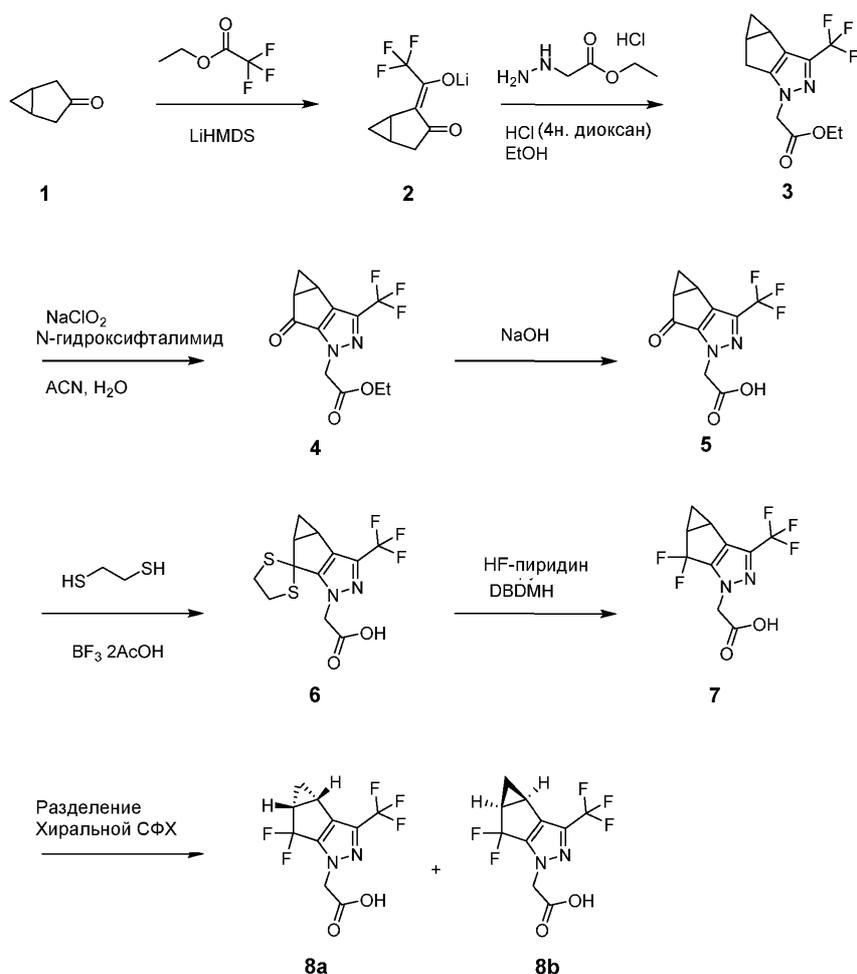
Примеры химических соединений, которые можно применять в способах согласно вариантам реализации, будут описаны ниже посредством представительных схем синтеза для общего получения и следующих за ними конкретными примерами. Специалист в данной области поймет, что превращения, показанные на приведенных ниже схемах, можно осуществлять в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, показанных на общих схемах, в предпочтительном варианте проводят при температуре от примерно 0°C до температуры дефлегмации (reflux temperature) применяемого органического растворителя.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут проявлять атропоизомерию, обусловленную стерическими затруднениями, влияющими на скорость осевого вращения вокруг одинарной связи. Каждый из образующихся конформационных изомеров можно наблюдать как отдельный объект при исследовании такими методами, как ЯМР и ВЭЖХ. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в виде смеси атропоизомеров. Однако детектирование атропоизомеров зависит от таких факторов, как температура, растворитель, условия очистки и временных параметров спектроскопической методики. Скорость взаимных превращений при комнатной температуре характеризуется временем полужизни от минут до часов, от часов до дней или от дней до лет. Соотношение атропоизомеров в равновесном состоянии может быть различным. Характеристические данные, представленные в настоящем документе, могут не соответствовать равновесному состоянию в зависимости от условий выделения и исследования, которые могут включать обращение, применяемые растворители и температуру, но не ограничиваются перечисленными. Представительные примеры синтеза соединений согласно настоящему изобретению приведены на схемах ниже, и в нижеследующих конкретных примерах. Приведенные ниже примеры являются чисто иллюстративными, и никоим образом не предназначены для ограничения настоящего раскрытия.

Получение 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (a) и 2-((3bR,4aS)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (8b).

Пример 1.

Получение соединений 8a и 8b:



Синтез 2,2,2-трифтор-1-(3-оксобицикло[3.1.0]гексан-2-илиден)этан-1-олата лития (2).

В реактор загружали бицикло[3.1.0]гексан-3-он (95.6 г, 0.99 моль) и этил-2,2,2-трифторацетат (113.2 мл, 0.95 моль) и ТГФ (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. LiHMDS (бис-(триметилсилил)амид лития) (1 л 1.0 М раствора в ТГФ, 1 моль) добавляли через воронку для добавления с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ≤1°C. После завершения добавления ровной струей через воронку для добавления добавляли гексаны (235 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали гексанами (3×400 мл) и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

Синтез этил-2-(3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]-пиразол-1-ил)ацетата (3).

В реактор загружали 2,2,2-трифтор-1-(3-оксобицикло[3.1.0]гексан-2-илиден)этан-1-олат лития (177.2 г, 0.89 моль) и EtOH (этанол) (779 мл). Температуру доводили до 0°C и поддерживали на этом уровне. Через воронку для добавления добавляли HCl в диоксане (4.0н., 443 мл), после чего добавляли твердый этилгидразиноацетат в форме соли HCl (138.4 г, 0.90 моль). Температуру реакционной смеси доводили до 35°C. Через 1 ч объем реакционной смеси снижали на ~40% путем дистилляции при пониженном давлении. Добавляли воду (1.3 л) при интенсивном перемешивании и доводили температуру до 15°C. Полученные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой (3×500 мл), гексанами (3×400 мл) и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 275.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил-2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (4).

В реактор загружали этил-2-(3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетат (291.2 г, 1.06 моль), ацетонитрил (1.65 л) и воду (825 мл), к которым добавляли N-гидроксифталимид (17.4 г, 0.103 моль) и NaClO<sub>2</sub> (41.0 г, 0.45 моль, ~20% общего добавляемого количества). Реакционную смесь нагревали до 50°C и добавляли остальной NaClO<sub>2</sub> (163.0 г, 1.80 моль) пятью порциями в течение 2 ч. После потребления исходного материала доводили температуру до 20°C и добавляли водный бисульфит натрия (40% мас./мас., 350 мл) через воронку для добавления. Добавляли

этилацетат (1.75 л) и разделяли слои. Осуществляли обратную экстракцию водного слоя этилацетатом (этилацетат) (500 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл) и смесью 1:1 вода/рассол (500 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с IPAc (изопропилацетатом) (300 мл). Неочищенное твердое вещество кристаллизовали из смеси IPAc/гептан. Полученные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали с гептаном и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 289.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (5).

К раствору этил 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (80.40 г, 278.95 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (2-метилтетрагидрофуране) (167 мл) добавляли 2 М водный гидроксид натрия (167 мл). После 25 мин перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли 2-метилтетрагидрофураном и медленно подкисляли, добавляя по каплям концентрированную  $\text{HCl}$ . Органический слой выделяли и экстрагировали водный слой дополнительной порцией 2-Ме-ТГФ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное масло разбавляли в этилацетате. Добавляли гексаны при интенсивном перемешивании до видимого образования твердого вещества. Твердое вещество выделяли фильтрацией и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 259.00  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Синтез 2-(3-(трифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)уксусной кислоты (6).

К раствору 2-(5-оксо-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (3.0 г, 11.5 ммоль) в ДХМ (дихлорметане) (25 мл) добавляли 1,2-этандитиол (1.07 мл, 12.68 ммоль), а затем комплекс трифторид бора-уксусная кислота (4.0 мл, 28.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (60 мл) и 2-Ме-ТГФ (60 мл). Органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (2 мл) и разбавляли раствор гексанами (12 мл) при интенсивном перемешивании с получением твердого вещества. Это твердое вещество выделяли фильтрацией и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 337.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 2-(5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (7).

К суспензии 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (12.75 г, 44.6 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли пиридин гидрофторид (5.0 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Суспензию перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. К суспензии добавляли раствор 2-(3-(трифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)уксусной кислоты (5.00 г, 14.9 ммоль) по каплям. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение еще 15 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (300 мл) при интенсивном перемешивании. Органический слой удаляли, а водный слой подкисляли до  $\text{pH} \sim 1$  концентрированной  $\text{HCl}$ . Водную фазу экстрагировали тремя порциями МТВЕ (метил-трет-бутилового эфира). Объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество разбавляли в МТВЕ (16 мл) и фильтровали для полного удаления полученного твердого вещества. Затем раствор экстрагировали 2 нормальным  $\text{NaOH}$  (16 мл). Водный слой разбавляли водой (16 мл) при интенсивном перемешивании и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Полученное твердое вещество удаляли фильтрацией. Водный слой подкисляли путем медленного, по каплям, добавления концентрированной  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 1$  при интенсивном перемешивании с получением твердого остатка. Твердое вещество выделяли фильтрацией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 281.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (8a) и 2-((3bR,4aS)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (8b).

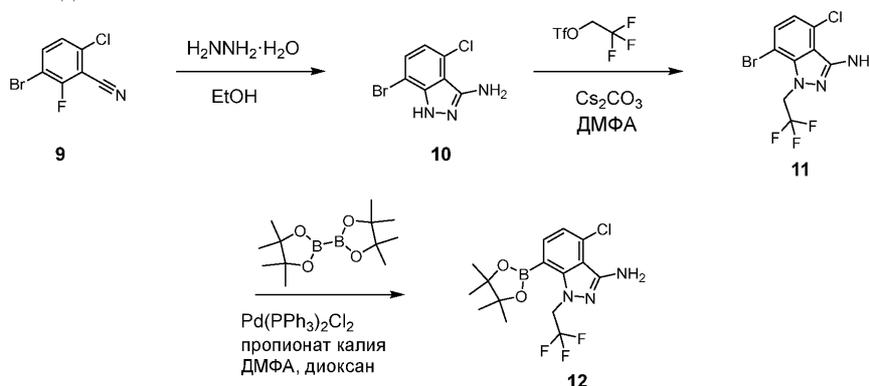
2-(5,5-Дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]-пиразол-1-ил)уксусную кислоту разделяли на энантиомерные составляющие, указанные в заголовке, путем хиральной СФХ при следующих условиях: инструмент: Thar 350 для препаративной СФХ; колонка: ChiralPak IC-10 мкм, 300×50 мм (внутр. диам.); Подвижная фаза: 35% изопропанол (0.1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 200 мл/мин; температура колонки:  $38^\circ\text{C}$ ; УФ-детекция: 220 нм; подготовка образца: соединение растворяли в изопропаноле до  $\sim 45$  мг/мл; инъекция: 6.5 мл на инъекцию. Аналитическая СФХ [подвижная фаза: А для  $\text{CO}_2$  и В для изопропанола (0.05% диэтанолamina); градиент: В 20%;

А; скорость потока: 2.35 мл/мин; колонка: Chiralpak IC-3, 150×4.6 мм, 3 мкм; длина волны: 254 нм] 8a:  $t_r=3.39$  мин, 8b:  $t_r=2.17$  мин.

Соединение 8a -  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4.93 (s, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.15 (m, 1H).

Пример 2.

Получение соединения 12



Синтез 7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-амина (10).

К 3-бром-6-хлор-2-фторбензонитрилу (13.9 г, 59.3 ммоль) в EtOH (этанол) (60 мл) добавляли гидразин моногидрат (5.77 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли EtOH (20 мл) и оставляли перемешиваться. Твердые вещества отделяли фильтрацией, промывали холодным EtOH и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 247.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амина (11).

В реактор загружали 7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-амин (397.2 г, 1.6 моль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1052 г, 3.2 моль), затем разбавляли ДМФА (диметилформамидом) (4000 мл). К этому через капельную воронку медленно добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (463.2 г, 1.9 моль). После завершения добавления реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч, после чего медленно добавляли H<sub>2</sub>O (16 л). После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться в течение 12 ч при 15°C. Суспензию фильтровали и суспендировали собранные твердые вещества в ДМФА (800 мл). К этому добавляли H<sub>2</sub>O (4800 мл) и собирали полученные твердые вещества фильтрацией и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 330.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 4-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амина (12).

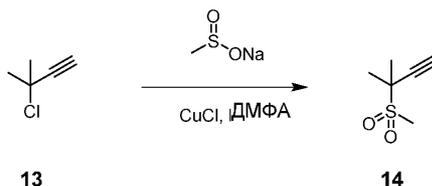
В реакционный сосуд загружали 7-бром-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амин (15.00 г, 45.66 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (17.39 г, 68.49 ммоль), пропионат калия (15.36 г, 136.98 ммоль), диоксан (90 мл) и ДМФА (диметилформамид) (30 мл). Добавляли бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0.64 г, 0.91 ммоль) и дегазировали реакционный раствор путем барботирования аргона в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до 105°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь фильтровали через слой целита и силикагеля, промывая этилацетатом. Фильтрат промывали 5% раствором LiCl и соевым раствором. Органические слои отделяли, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью IPAс/гептан (1/10) при 60°C, затем охлаждали до окружающей температуры и перемешивали в течение 15 с. Твердые вещества собирали фильтрацией и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 376.7 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.69 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.45 (q, 2H), 1.32 (s, 12H).

Пример 3.

Получение соединения 14



Синтез 3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ина (14).

К перемешиваемой суспензии метансульфината натрия (18.47 г, 175.5 ммоль) и хлорида меди(I) (1.45 г, 14.6 ммоль) в ДМФА (диметилформамид) (50 мл) по каплям добавляли 3-хлор-3-метилбут-1-ин (15.00 г, 146.3 ммоль, 16.4 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в

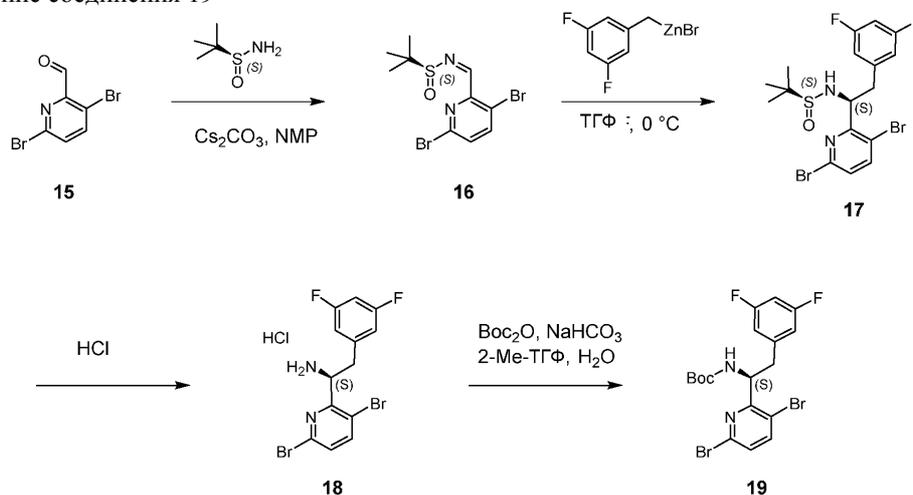
течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Раствор промывали водой и соевым раствором. Органический слой собирали и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали. Раствор концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

Мр: 114.8-115.5°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.04 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 1.67 (s, 6H).

Пример 4.

Получение соединения 19



Синтез (S)-N-((3,6-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (16).

3,6-Дибромпиридинальдегид (76.0 г, 0.287 моль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (36.51 г, 0.301 моль) объединяли в NMP (N-метил-2-пирролидоне) (200 мл). К реакционной смеси одной порцией добавляли твердый Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.94 г, 0.316 моль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем охлаждали до 5°C. К реакционной смеси добавляли воду (1.3 л). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч, отделяли твердые вещества фильтрацией, промывали водой (5×100 мл) и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 368.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (17).

В реакционный сосуд загружали (S)-N-((3,6-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (65.5 г, 177.95 ммоль), а затем ДМФА (диметилформамид) (260 мл). Эту смесь перемешивали в течение 5 мин до гомогенности и охлаждали раствор до 8°C. К реакционной смеси по каплям добавляли (3,5-дифторбензил)цинка бромид (0.5 М в ТГФ (тетрагидрофуран), 516.04 мл) в течение 90 мин. Эту смесь перемешивали в течение еще 2.5 ч. К реакционной смеси добавляли % АсОН (уксусную кислоту) в воде (640 мл) в течение 10 мин, а затем одной порцией СРМЕ (циклопентилметилловый эфир) (320 мл). Эту смесь перемешивали в течение 5 мин, нагревали до комнатной температуры и разделяли слои. Органический слой промывали 5%-ной АсОН (320 мл), затем обрабатывали 0.5 М NaOH (330 мл) и промывали соевым раствором. Органический слой собирали, сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. К неочищенной смеси добавляли MeOH (метанол) (33 мл). К перемешиваемой смеси добавляли по каплям 3 М HCl в СРМЕ (128 мл) в течение 15 мин. После перемешивания в течение 1 ч осадок удаляли фильтрацией. Фильтрат разбавляли гексаном (300 мл) и экстрагировали продукт водой (450 мл). Водный слой подщелачивали 8 молярным NaOH и экстрагировали циклопентилметилловым эфиром (375 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в растворе, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

МС (m/z): 497.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этан-1-амин (18).

Полученный раствор (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида разбавляли циклопентилметилловым эфиром до объема 700 мл, и добавляли к этому ацетонитрил (350 мл). В перемешиваемую смесь добавляли концентрированную HCl (37%, 16.4 мл) по каплям в течение 10 мин при комнатной температуре. Густую суспензию энергично перемешивали в течение 4 ч. Твердые вещества фильтровали и промывали смесью 2:1 СРМЕ (циклопропилметилловый эфир):ацетонитрил, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 393.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (19).

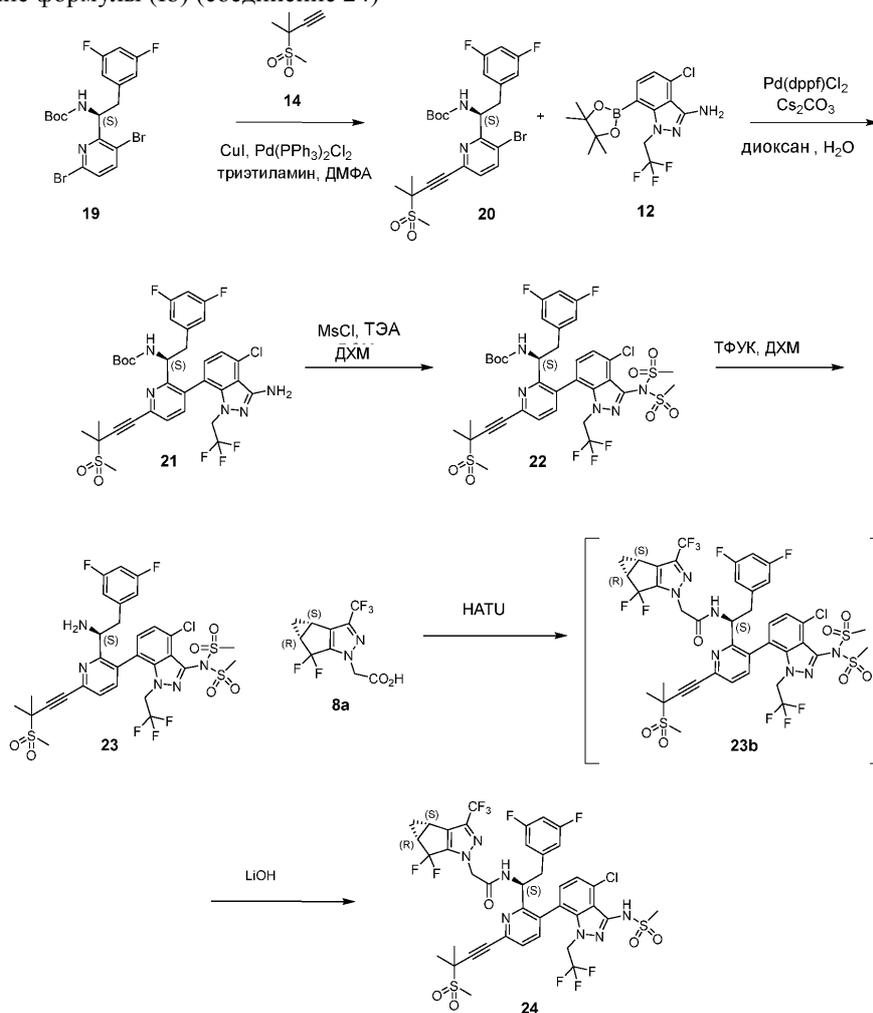
В реакционный сосуд загружали 2-Ме-ТГФ (190 мл), воду (190 мл) и (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этан-1-амин (46.9 г, 0.11 моль), а затем порциями добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (30.34 г, 0.36 моль). Реакционную смесь охлаждали до  $5^\circ\text{C}$  и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (27.47 г, 0.13 моль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали МТВЕ (метил-трет-бутиловым эфиром). Органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получили указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 492.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  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).

Пример 5.

Получение формулы (Ib) (соединение 24)



Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата(20).

В реактор загружали трет-бутил-(S)-(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-карбамат (50.00 г, 101.8 ммоль), 3-метил-3-метилсульфонил-бут-1-ин (17.86 г, 122.2 ммоль), ДМФА (диметилформамид) (90 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (триметиламин) (42.5 мл, 305.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . бис-(Трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (2.14 г, 3.1 ммоль) и добавляли йодид меди(I) (0.58 г, 3.1 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом ( $\text{MeCN}$ ) (200 мл), а затем добавляли по каплям 7% водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Образовывалась каша, температуру которой доводили до температуры окружающей среды. Через 3 ч собирали твердые вещества фильтрацией. Остаток на фильтре дважды промывали смесью  $\text{MeCN}$ /вода (1:1, 75 мл) и МТВЕ (метил-трет-бутиловым эфиром) (75 мл). Твердое вещество сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 556  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 6.70-6.55 (m, 2H), 5.79 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.99-2.88 (m, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.40\* (s, 7H), 1.30\* (s,

2H). \*обозначает присутствие атропоизомеров в отношении 4.6:1.

Синтез трет-бутил (S)-(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (21).

трет-Бутил-(S)-(1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (1000.0 мг, 1.79 ммоль), 4-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-амин (808.5 мг, 2.15 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (65.6 мг, 0.09 ммоль) и карбонат цезия (876.7 мг, 2.69 ммоль) загружали в круглодонную колбу и помещали в атмосферу аргона. Добавляли диоксан (10 мл) и воду (2 мл) и дегазировали суспензию путем барботирования аргона в течение 60 с. После дегазирования реакционную колбу оборудовали обратным холодильником и нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли водный слой. Органический слой концентрировали под вакуумом, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 726.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.69-7.55 (m), 7.55-7.42 (m), 7.16-7.06 (m), 7.07-6.96 (m), 6.89 (d), 6.60 (tt), 6.44 (dd), 6.20 (d), 6.16 (d), 6.08 (s), 5.69-5.53 (m), 5.29 (s), 5.26 (d), 4.95-4.85 (m), 4.64 (q), 4.59-4.46 (m), 4.36-4.19 (m), 3.94-3.76 (m), 3.64-3.54 (m), 3.18 (s), 3.17 (s), 3.01-2.84 (m), 2.78-2.68 (m), 1.86-1.82 (m), 1.38 (s), 1.34 (s), 1.26 (s), 1.23 (s), 1.15 (s).

Синтез трет-бутил (S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (22).

трет-Бутил (S)-(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (37.89 г, 52.18 ммоль) растворяли в метиленхлориде (380 мл) при перемешивании при температуре окружающей среды. К этому добавляли триэтиламин (21.82 мл, 156.54 ммоль), после чего медленно добавляли метансульфонилхлорид (8.08 мл, 104.36 ммоль). Когда реакция завершилась, добавляли воду (200 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Отделяли органический слой и один раз экстрагировали водный слой метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до маленького объема. Добавляли гексаны. Жидкую суспензию декантировали. Оставшееся твердое вещество сушили при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 882.69 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.87 (d), 7.83 (d), 7.76 (s), 7.74 (s), 7.69 (s), 7.67 (s), 7.65 (s), 7.52 - 7.47 (m), 7.46 (s), 7.37 (d), 7.33 (d), 7.11-7.03 (m), 4.79-4.55 (m), 4.51 (t), 4.36 (dt), 4.20-4.05 (m), 3.64 (s), 3.62 (s), 3.60 (s), 3.59 (s), 3.23 (s), 3.04 (d), 3.01 (d), 2.95-2.83 (m), 1.81 (s), 1.34 (s), 1.29 (s), 0.98 (s).

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (23).

К трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамату (39 г, 44 ммоль), растворенному в метиленхлориде (120 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 50 мин. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и медленно вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 782.84 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.61 (d), 7.54-7.44 (m), 7.40 (d), 7.33 (d), 7.20 (d), 6.66-6.57 (m), 6.44 (d), 6.33 (d), 6.17 (d), 4.64 (s), 3.68 (s), 3.64 (s), 3.61 (s), 3.55 (s), 3.19 (s), 3.05 (dd), 2.85-2.72 (m), 1.86 (s), 1.62 (s).

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (24).

(S)-N-(7-(2-(1-Амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (1757 мг, 2.25 ммоль), 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c] пирозол-1-ил)уксусную кислоту (666 мг, 2.36 ммоль) и НАТУ (1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат) (854 мг, 2.25 ммоль) загружали в круглодонную колбу и растворяли в ДМФА (диметилформамиде) (10.0 мл). К раствору быстро по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.80 мл, 4.49 ммоль). По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин с получени-

ем промежуточного соединения 23b, которое не выделяли (МС (m/z): 1046.65 [M+H]<sup>+</sup>). К раствору добавляли 2н. вод. раствор гидроксида натрия (5.0 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой собирали и промывали двумя порциями 5% раствора хлорида лития, а затем рассолом. Органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде аморфного твердого вещества.

МС (m/z): 968.24 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.87-7.57 (m), 7.33-7.09 (m), 6.80-6.70 (m), 6.54 (d), 6.47 (d), 6.37-6.19 (m), 5.02-4.94 (m), 4.90-4.70 (m), 4.70 4.51 (m), 3.94 (dq), 3.32-3.28 (m), 3.23 (d), 3.07 (dd, J=13.1, 7.6 Гц), 2.93 (dd), 2.68-2.35 (m), 1.81 (s), 1.41 (q), 1.12-1.00 (m).

<sup>19</sup>F-ЯМР (377 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ -63.65, -71.78 (t), -72.35 (t), -82.75 (dd), -105.70 (ddd), -111.73 - -113.10 (m).

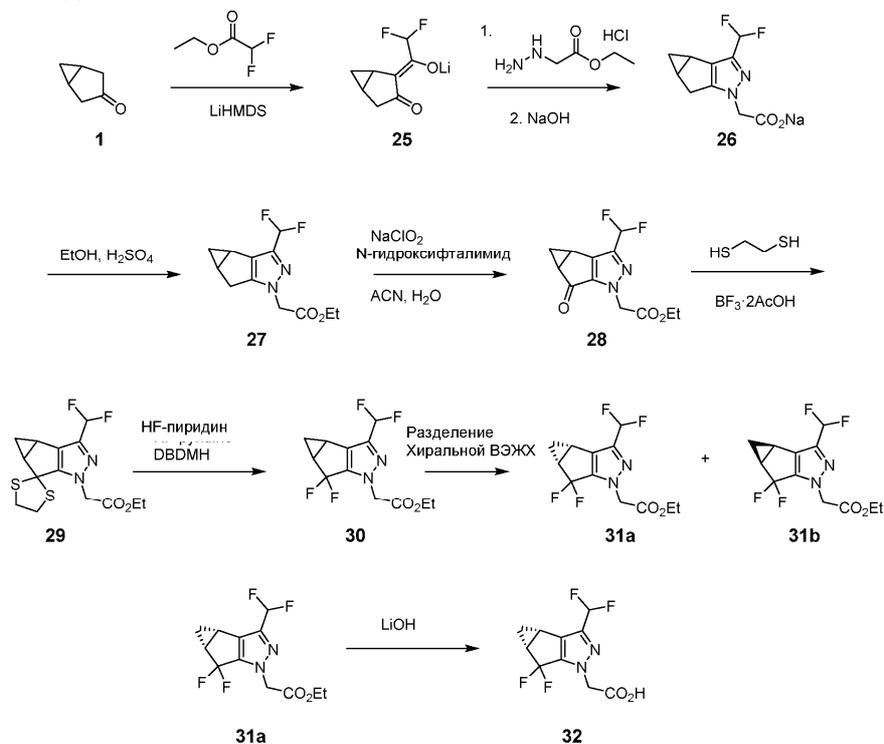
Чтобы более полно охарактеризовать 23b, это соединение выделяли.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 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).

Получение 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (32).

Пример 6.

Получение соединения 32



Синтез 2,2-дифтор-1-(3-оксобицикло[3.1.0]гексан-2-илиден)этан-1-олат лития (25).

Указанное в заголовке соединения получили в соответствии со способом, представленным для синтеза соединения 2, с применением этил-2,2-дифторацетата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.17 (t, J=53.6 Гц, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.31-0.27 (m, 1H).

Синтез 2-(3-(диформетил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетата натрия (26).

Me-TГФ (1.32 л) добавляли в 4-литровый реактор, после чего добавляли 2,2-дифтор-1-(3-оксобицикло[3.1.0]гексан-2-илиден)этан-1-олат лития (247 г, 1.32 моль). К этой смеси медленно добавляли HCl (4н. в диоксане) (0.685 л, 2.74 моль), поддерживая внутреннюю температуру около 20°C. После добавления этилгидразиноацетата гидрохлорида (212.05 г, 1.372 моль) полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли 10 н. водный NaOH (0.548 л, 5.48 моль) и поддерживали внутреннюю температуру на уровне 20°C. После добавляли 300 мл Me-TГФ и перемешивали полученную суспензию при 20°C в течение 3 ч. Суспензию отделяли от жидкости и фильтровали. Остаток на фильтре промывали гексаном

(1 л) и сушили в вакуумной печи при 56°C, в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

МС (m/z): 229.1 [M-Na+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]-пиразол-1-ил)ацетата (27).

Этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата из предыдущего этапа загружали в реактор объемом 4 л, после чего добавляли EtOH (3.5 л) и концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (152 мл, 2.74 моль). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Снижали количество EtOH до 150 мл под вакуумом. Медленно добавляли H<sub>2</sub>O (500 мл). Твердые вещества собирали и промывали водой и NaHCO<sub>3</sub>, а затем гексаном (500 мл). Твердое вещество сушили в печи при 45°C, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 257.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (28).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, представленным для синтеза соединения 4, с применением этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата.

МС (m/z): 271.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил 2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата (29).

К этил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]-пиразол-1-ил)ацетату (148.5 г, 0.55 моль) в ДХМ (2.0 л) одной порцией добавляли этан-1,2-дитиол (88.0 г, 0.94 моль), а затем BF<sub>3</sub>·2AcOH (175.8 г, 0.94 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Систему охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (1000 мл). Отделяли органический слой, промывали соевым раствором (500 мл) и сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворители удаляли под вакуумом и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 347.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (30).

Раствор DBDMH (99 г, 0.35 моль) в ДХМ (120 мл) охлаждали до -8°C в тефлоновом флаконе. По каплям добавляли HF/Py (120 мл) в течение периода продолжительностью 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор этил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата (40 г, 0.12 моль) в ДХМ (80 мл) в течение периода продолжительностью 15 мин при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем медленно нагревали до -30°C и перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь медленно вливали в вод. NaHCO<sub>3</sub> (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали 10% водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 мл), соевым раствором (500 мл) и сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворители удаляли под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который затем очищали колоночной хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 293.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор этил-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (31a) и этил-2-((3bR,4aS)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (31b).

Этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетат разделяли на составляющие указанные в заголовке энантиомеры хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: ChiralPak AD; подвижная фаза: Hex/3С EtOH = 95/5; комнатная температура; УФ-детекция: 250 нм. Аналитическая ВЭЖХ [подвижная фаза: гекс/3С EtOH = 95/5; скорость потока: 0.75 мл/мин; колонка: Chiralpak AD-H, 150×4.6 мм, 5 мкм; длина волны: 220 нм] 31a: t<sub>r</sub>=5.30 мин, 31b: t<sub>r</sub>=7.00 мин.

Соединение 31a - <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.63 (t, J=54.8 Гц, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H).

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (32).

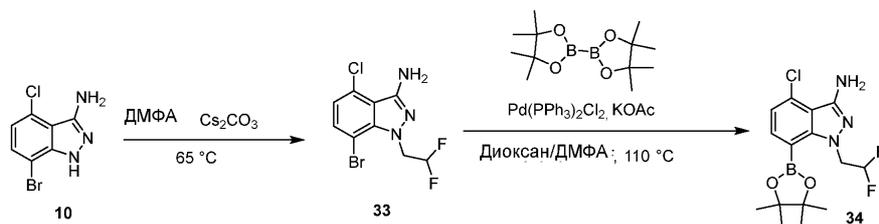
К раствору этил-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата (26 г, 89.0 ммоль) в ТГФ (180 мл), MeOH (90 мл) и воде (90 мл) добавляли LiOH (5.13 г, 213.5 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 4 ч. Эту смесь концентрировали с удалением большей части ТГФ и MeOH, водную фазу подкисляли 1-нормальной HCl до pH 2-3, затем экстрагировали этилацетатом (600 мл×2). Органическую фазу отделяли и объединяли, сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме, в результате чего получали указанное в

заголовке соединение.

МС (m/z): 265.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7.

Получение соединения 34



Синтез 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индазол-3-амин (33).

В 2000-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали 7-бром-4-хлор-1Н-индазол-3-амин (130 г, 527.40 ммоль, 1.00 экв.), N,N-диметилформамид (1300 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 г, 797.99 ммоль, 1.50 экв.) при перемешивании в течение 20 мин, после чего добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтан (122 г, 635.59 ммоль, 1.20 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C, затем охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали путем добавления 3 л смеси воды/лед, экстрагировали 3×1.5 л этилацетат. Объединенный органический слой промывали 1×1.5 л H<sub>2</sub>O, 1×1.5 л рассола, сушили при помощи безводного сульфата натрия, концентрировали под вакуумом и перекристаллизовывали из этанола, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 312.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (34).

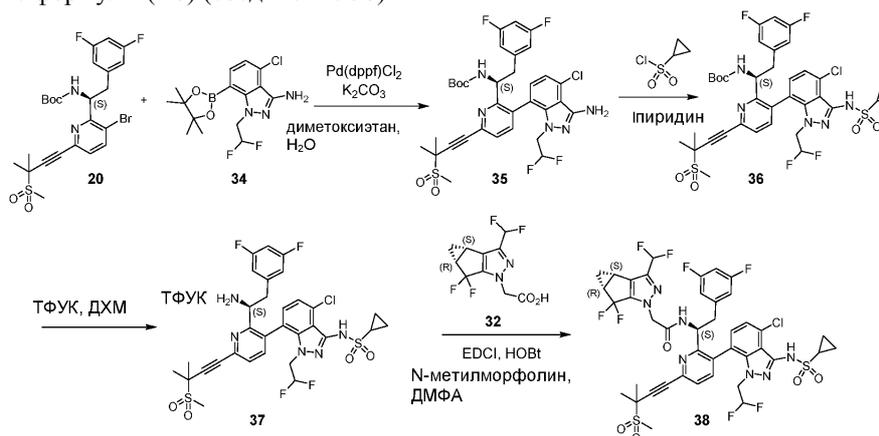
В 3000-мл 4-горлую круглодонную колбу, продуваемую азотом и поддерживаемую в нейтральной атмосфере азота, помещали 7-бром-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индазол-3-амин (80 г, 257.63 ммоль, 1.00 экв.), 1,4-диоксан (800 мл), N,N-диметилформамид (800 мл), KOAc (76 г, 774.40 ммоль, 3.00 экв.), 4,4,5,5-третраметил-2-(третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (197 г, 775.78 ммоль, 3.00 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 г, 11.40 ммоль, 0.04 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 110°C, затем охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали путем добавления 5 л смеси воды/лед, экстрагировали 2×2 л этилацетата. Объединенный органический слой промывали 1×1 л воды, 1×1 л рассола, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем, наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 358 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц, ppm): 5.763-7.66 (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).

Пример 8.

Получение формулы (Ib) (соединение 38)



Синтез трет-бутил-(S)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (35).

трет-Бутил-(S)-1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (300 мг, 0.53 ммоль), 4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (250 мг, 0.7 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II) (14 мг, 0.016 ммоль) и карбонат калия (186 мг, 1.35 ммоль) загружали в пробирку для микроволновой обработки и помещали в атмосферу аргона. Добавляли диметоксиэтан (2.5 мл) и воду (0.3 мл) и нагревали реакционную смесь до 130°C в микроволновом реакторе (Biotage®).

Initiator+) в течение 7 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и 0.1н. HCl. Водный слой удаляли, органический слой концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 708.20 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.91-7.50 (m), 7.28-6.89 (m), 6.88-6.65 (m), 6.56 (dd), 6.46-6.17 (m), 6.08-5.60 (m), 4.76-4.47 (m), 4.04-3.73 (m), 3.73-3.41 (m), 3.22 (s), 3.17-2.69 (m), 1.80 (s), 1.29 (d), 0.98 (d).

Синтез трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-карбамата (36).

трет-Бутил (S)-(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (700 мг, 0.99 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (24 мг, 0.2 ммоль) растворяли в пиридине (2 мл) при перемешивании при температуре окружающей среды. К этому добавляли циклопропан-1-сульфонилхлорид (222 мкл, 2.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C до завершения реакции. Добавляли воду и перемешивали в течение 1 ч и собирали полученный осадок вакуумной фильтрацией, затем растворяли в метиленхлориде, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 812.44 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.93-7.58 (m), 7.50-7.15 (m), 7.00 (dd), 6.82-6.51 (m), 6.47-6.29 (m), 6.18-5.65 (m), 4.77-4.43 (m), 4.31-4.08 (m), 3.99-3.63 (m), 3.22 (s), 3.18-2.71 (m), 1.80 (s), 1.28 (s), 1.20-0.76 (m).

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамида (37).

К раствору трет-бутил-(S)-(1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-карбамата (705 мг, 0.87 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем медленно вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Его экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

МС (m/z): 712.34 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7.93-7.58 (m), 7.50-7.15 (m), 7.00 (dd), 6.82-6.51 (m), 6.47-6.29 (m), 6.18-5.65 (m), 4.77-4.43 (m), 4.31-4.08 (m), 3.99-3.63 (m), 3.22 (d), 3.18-2.71 (m), 1.80 (d), 1.28 (s), 1.20-0.76 (m).

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(циклопропансульфонамидо)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (38).

(S)-N-(7-(2-(1-Амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-(2,2-дифторэтил)-1H-индазол-3-ил)циклопропансульфонамид (514 мг, 0.72 ммоль), 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (191 мг, 0.72 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (49 мг, 0.36 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (180 мг, 0.94 ммоль) загружали в круглодонную колбу и растворяли в ДМФА (10 мл). Добавляли N-метилморфолин (0.20 мл, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли воду и перемешивали в течение 1 ч. Образованный осадок собирали вакуумной фильтрацией, затем растворяли в метиленхлориде, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде соли ТФУК.

МС (m/z): 958.88 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) 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).

### Биологические примеры

Пример А.

Тест А. Исследование противовирусной активности на клетках МТ4.

Для исследования противовирусной активности 0.4 мкл 189Х исследуемой концентрации 3-кратно серийно разведенного в ДМСО соединения добавляли к 40 мкл среды для выращивания клеток (RPMI 1640, 10% ФБС, 1% пенициллин-стрептомицин, 1% L-глутамин, 1% НЕРЕС) в каждую лунку 384-луночного планшета (10 концентраций) в четырех повторах.

Аликвоты клеток МТ4 объемом 1 мл предварительно инфицировали в течение 3 ч при 37°C с применением 25 мкл среды для роста клеток (имитация инфицирования) или свежего 1:250 разбавления маточного раствора HIV-IIIb (компания ABI) (при значении множественности заражения (m.o.i.) 0.004). Инфицированные и неинфицированные клетки разбавляли в среде для роста клеток и добавляли 35 мкл (2000 клеток) в каждую лунку планшетов для анализа.

Планшеты для анализа держали в инкубаторе с увлажнением при 5% CO<sub>2</sub> и при 37°C.

После 5 инкубации в каждую лунку планшета для анализа добавляли 25 мкл 2X концентрированного реагента CellTiter-Glo™ Reagent (№ по каталогу G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI, США), клетки лизировали путем инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего считывали хемилюминесценцию с применением планшетного ридера Envision (PerkinElmer). Рассчитывали значения EC<sub>50</sub> как концентрацию соединения, которая вызывает 50% снижения сигнала люминесценции, что является мерой репликации ВИЧ-1.

Пример В.

Тест В. Исследование цитотоксичности.

Цитотоксичность соединения и соответствующие значения CC<sub>50</sub> определяли, используя протокол, описанный для теста противовирусной активности (Тест А), за тем исключением, что использовали неинфицированные клетки.

Как видно из таблицы ниже, соединение согласно настоящему изобретению демонстрирует противовирусную активность (Тест А) в сравнении с Соединением А и Соединением В.

Соединение	EC <sub>50</sub> (нМ)	CC <sub>50</sub> (нМ)
Соединение 24	0.185	30068
Соединение 38	0.399	55218
Соединение А	1.715	21839
Соединение В	2.991	14491

Пример С.

Тест С. Анализ фармакокинетики после внутривенного введения крысам, собакам породы бигль и яванским макакам.

Исследуемые изделия и состав.

Соединение 24 и 38 для внутривенного введения готовили в 5% этанола, 20% РG, 45% ПЭГ 300, 30% воды при рН 2 (0.01н. HCl) в количестве 0.5 мг/мл. Дозы соединения А и соединения В для внутривенной инфузии готовили в стерильном растворе, содержащем % этанола, 45% ПЭГ 400 и 50% воды (рН 2.0) в количестве 0.5 мг/мл. Все составы для внутривенного введения были выполнены в форме раствора.

Используемые животные.

Каждая группа крыс для внутривенного введения состояла из 3 самцов крыс Спрег-Дуули. На момент введения вес крыс составлял в целом от 0.317 до 0.355 кг.

Животным не давали пищи в течение ночи перед введением и до 4 ч после введения.

Каждая группа собак для внутривенного введения состояла из 3 самцов собак породы бигль, не использовавшихся ранее в экспериментах. На момент введения масса животных составляла ~10-12 кг. Животным не давали пищи в течение ночи перед введением и до 2 ч после введения.

Каждая группа яванских макак для внутривенного введения состояла из 3 самцов яванского макака, не использовавшихся ранее в экспериментах. На момент введения масса животных составляла ~3.2-4 кг. Животным не давали пищи в течение ночи перед введением и до 2 ч после введения.

Введение.

В случае группы внутривенной инфузии исследуемое соединение вводили путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Скорость инфузии подбирали в соответствии с массой тела каждого животного таким образом, чтобы доставить дозу, равную 1 мг/кг при 2 мл/кг.

Сбор образцов.

Брали серийные образцы крови (объемом приблизительно 0.4 мл каждый для крыс и 1.0 мл для собак) в указанные моменты времени после введения каждому животному.

Образцы крови собирали в пробирки Vacutainer™ (Becton-Disckinson Corp, New Jersey, США), содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта и сразу помещали на влажный лед до центрифугирования с целью получения плазмы. Центрифугирование начинали в течение 1 ч после сбора. Все образцы помещали в 96-луночные пробирки и держали на сухом льду до помещения на хранение при температуре приблизительно -70°C.

Определение концентраций соединения формулы (I) в плазме.

Для измерения концентрации исследуемых соединений в плазме использовал метод ЖХ/МС/МС.

Расчеты.

Некомпарментный анализ фармакокинетики проводили по результатам определения концентрации в плазме от времени. Сводные фармакокинетические параметры приведены в таблицах ниже.

Соединение	КЛ у крыс (л/ч/кг)	V <sub>ss</sub> у крыс (л/кг)	t <sub>1/2</sub> у крыс (ч)	КЛ у собак (л/ч/кг)	V <sub>ss</sub> у собак (л/кг)	t <sub>1/2</sub> у собак (ч)	КЛ у макак (л/ч/кг)	V <sub>ss</sub> у макак (л/кг)	t <sub>1/2</sub> у макак (л)
Соединение 24	0.05	1.8	28	0.07	1.6	22	0.24	2.7	12
Соединение 38	0.08	1.8	19	0.33	1.77	7	0.21	2.1	9.5
Соединение А	0.50	1.0	2	0.25	0.8	4	0.45	1.18	2.3
Соединение В	0.43	1.4	3	0.28	1.3	6	0.42	1.59	3.4

КЛ: наблюдаемый клиренс; V<sub>ss</sub>: объем распределения в стационарном состоянии; t<sub>1/2</sub>: конечное время полужизни

Соединение	C <sub>max</sub> у крыс	AUC <sub>inf</sub> (мкМ·ч) у собак	C <sub>max</sub> у собак	AUC <sub>inf</sub> (мкМ·ч) у собак	Яван. C <sub>max</sub>	Яван. AUC <sub>inf</sub> (мкМ·ч)
Соединение 24	1.8	19	2.2	14.8	1.3	4.5
Соединение 38	2.4	13	1.6	3.3	1.3	4.9
Соединение А	1.4	2.7	2.1	5	1.8	2.6
Соединение В	1.1	2.7	1.4	4.3	1.4	2.9

AUC<sub>inf</sub>: Площадь под кривой t = 0 до бесконечности; C<sub>max</sub>: максимальная концентрация в плазме

Пример D.

Тест D. Метаболическая стабильность в культуре гепатоцитов печени человека Радиомеченые исследуемые соединения, в структуру которых вместо одного или более атомов водорода введен тритий, получали способами, известными в данной области.

Радиомеченые соединения инкубировали в объединенных криоконсервированных гепатоцитах при концентрации субстрата, равной 0.25 мкМ, и концентрации радиоактивности, равной 10 мкКи/мл. Конечная концентрация гепатоцитов составляла 1 млн клеток/мл. Реакционную смесь гепатоциты/соединение растворяли в буфере InVitroGRO™ КНВ (№ по каталогу Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD) при pH 7.4. Инкубацию осуществляли в двух повторах. Контроль без клеток и положительный контроль включали во все инкубации. Инкубации осуществляли при мягком встряхивании при температуре в инкубаторе 37°C и влажности атмосферы 95% /5% CO<sub>2</sub> (об./об.). Аликвоты (100 мл) брали через 0, 1, 3 и 6 ч и добавляли в 200 мл нейтрализующего раствора, который содержал 0.1% (об./об.) ТФУК в смеси 5% вода/95% ацетонитрил (об./об.). Образцы помещали в шейкер на 10 мин, после чего центрифугировали при 3000g в течение 30 мин. Образцы надосадочной жидкости исследовали на сцинтилляционном анализаторе Dionex HPLC/PerkinElmer Flow Scintillation Analyzer, как описано ниже.

Жидкостная хроматография - радиохроматография.

Количественный анализ осуществляли путем сравнения пиков радиомеченых метаболитов и исходных соединений, определенных на анализаторе Radiomatic 625TR Flow Scintillation Analyzer, соединенном с хроматографической системой Dionex/Chromleon. Использовали колонку Phenomenex Synergi fusion RP (150×4.6 мм, 4 мм), которую поддерживали при 32°C. Подвижная фаза А состояла из 0.1% (об./об.) ТФУК в смеси 99% вода/1% ацетонитрил (об./об.). Подвижная фаза В состояла из 0.1% (об./об.) ТФУК в смеси 5% вода/95% ацетонитрил (об./об.). Скорость потока составляла 1 мл/мин при используемом объеме инъекции 100 мл. Использовали следующий градиент: подвижную фазу В линейно повышали до 75% на протяжении 47 мин, поддерживали на уровне 75% в течение 3 мин, снова меняли на 2%, поддерживали на уровне 2% в течение 10 мин.

Метаболическую стабильность определяли путем измерения относительного содержания метаболитов и исходного соединения в зависимости от времени и расчета на основании этих данных скорости исчезновения родительского соединения. Данные относительно стабильности применяли для расчета значений ожидаемого печеночного клиренса в соответствии с методами, известными в данной области. Значения ожидаемого печеночного клиренса у человека показаны в приведенной ниже таблице.

	Предсказанный печеночный клиренс у человека (л/ч/кг)
Соединение 24	0.01
Соединение 38	0.02
Соединение А	0.09
Соединение В	0.04

Из приведенных выше сравнительных данных можно сделать следующие выводы.

Соединение 24 более эффективно в тесте противовирусной активности против ВИЧ по сравнению с соединениями А и В (примерно в 9 и примерно в 16 соответственно более эффективно). Соединение 24 обладает более длительным конечным периодом полужизни *in vivo* у крыс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 14 и примерно в 9 раз более длительным соответственно). Соединение 24 характеризуется более низким клиренсом *in vivo* у крыс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 10 и примерно в 8.6 раз более низким соответственно). Соединение 24 обладает более длительным конечным периодом полужизни *in vivo* у собак по сравнению с соединениями А и В (примерно в 5 и примерно в 4 раза более длительным соответственно). Соединение 24 обладает более низким клиренсом *in vivo* у собак, чем соединения А и В (примерно в 3 и примерно в 4 раза более низким соответственно). Соединение 24 более стабильно в гепатоцитах человека и имеет более низкий предсказанный печеночный клиренс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 9 и примерно в 4 раза более стабильно соответственно).

Приведенные выше данные демонстрируют, что соединение 24 обладает улучшенной противовирусной активностью и фармакокинетическим профилем (на что указывает более длительное время полужизни у крыс и собак и более низкий предсказанный клиренс у человека) по сравнению с соединениями А и В.

Кроме того, соединение 38 более эффективно в тесте противовирусной активности против ВИЧ по сравнению с соединениями А и В (примерно в 4 и примерно в 8 раз более эффективно соответственно). Соединение 38 обладает более длительным конечным периодом полужизни *in vivo* у крыс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 9.5 и примерно в 6.3 раз более длительным соответственно). Соединение 38 характеризуется более низким клиренсом *in vivo* у крыс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 6.3 и примерно в 5.4 раз более низким соответственно). Соединение 38 обладает значениями клиренса *in vivo* и конечного времени полужизни у собак, близкими к соответствующим значениям соединений А и В. Соединение 38 более стабильно в гепатоцитах человека и имеет более низкий предсказанный печеночный клиренс по сравнению с соединениями А и В (примерно в 4.5 и примерно в 2 раза более стабильно, соответственно).

Приведенные выше данные демонстрируют, что соединение 38 обладает повышенной противовирусной активностью и улучшенным фармакокинетическим профилем (на что указывает более длительный период полужизни у крыс и собак и более низкий предсказанный клиренс у человека) по сравнению с соединениями А и В.

Конкретные наблюдаемые фармакологические реакции могут варьировать в соответствии с и в зависимости от конкретного выбранного активного соединения и того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также применяемые типы лекарственной формы и пути введения, и осуществление настоящего изобретения предусматривает такие ожидаемые вариации или различия результатов.

В раскрытых в настоящем документе примерах описан синтез соединений, раскрытых в настоящем документе, а также промежуточные соединения, применяемые для получения таких соединений. Понимается, что отдельные этапы, описанные в настоящем документе, можно комбинировать. Также понимается, что можно объединять отдельные партии соединения, и затем использовать далее на следующем этапе синтеза.

Пример получения составов (препаратов).

Соединение 38 (примерно 30 мг/кг) готовили в форме водной суспензии в 2% полоксамера 338 в солевом растворе (примерно 150 мг/мл). Затем этот состав вводили одной подкожной (SC, ПК) инъекции крысам и определяли фармакокинетический профиль (ПК). Как можно увидеть на фиг. 3, соединение 38 сохраняет значения концентрации в плазме значительно выше  $раEC_{95}$  в течение >10 недель после однократной подкожной инъекции. Эти данные показывают, что соединение 38 демонстрирует фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили суспензию соединения формулы (Ib) в 2% полоксамера 188 в солевом растворе (200 мг/мл). Суспензию вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 4 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 4, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили суспензию соединения формулы (Ib) в 2% полоксамера 188 в солевом растворе (100 мг/мл). Суспензию вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 5 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 5, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили суспензию натриевой соли соединения формулы (Ib) в 2% полоксамера 188 в солевом растворе (200 мг/мл). Суспензию вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 6 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как показывает фиг. 6, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили раствор соединения формулы (Ib) в NMP (N-метилпирролидоне) (100 мг/мл). Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 7 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 7, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили раствор соединения формулы (Ib) в NMP (200 мг/мл). Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 8 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 8, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили раствор натриевой соли соединения формулы (Ib) в NMP (200 мг/мл). Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 9 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 9, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 70, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили препарат соединения формулы (Ib) в 1 смеси 10% этанола, 12% воды и 78% ПЭГ 200 (200 мг/мл) в форме раствора. Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 10 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 10, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 28, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили состав, содержащий 200 мг/мл формулы (Ib) с 1.2 мол.экв. NaOH с получением *in situ* натриевой соли в смеси 10% этанола, 12% воды и 77% ПЭГ, в форме раствора. Этот состав вводили субъектам перорально в дозе 6 мг/кг. Готовили раствор соединения формулы (Ib) в смеси 10% этанола, 12% воды и 7% ПЭГ 200 (200 мг/мл) с 1.2 мол.экв. NaOH с получением *in situ* натриевой соли. Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 11 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 11, соединение формулы (Ib) сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 28, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Готовили состав соединения формулы (Ib) в смеси 10% этанола, 13% воды и 77% гликофуrolа (200 мг/мл) с 1.2 мол.экв. NaOH с получением *in situ* натриевой соли в форме раствора. Раствор вводили собакам подкожно в дозе 6 мг/кг и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 12 показан график концентрации в плазме соединения формулы (Ib) как функции от времени. Как видно из данных, показанных на фиг. 12, соединение формулы (Ib), сохраняет измеримые концентрации в плазме в день 28, демонстрируя фармакокинетические свойства пролонгированного высвобождения.

Пример состава (препарата) для перорального введения.

Готовили препарат для перорального введения, содержащий соединение формулы (Ib) в 10% этанола, 20% витамина E TPGS, и 70% миглиола 812 (MIGLYOL) в жестких желатиновых капсулах. Собакам перорально давали фиксированную 7.5 мг дозу соединения формулы (Ib) и определяли фармакокинетический (ФК) профиль. На фиг. 13 показано изменение концентрации в плазме со временем для соединения формулы (Ib).

Все цитируемые источники, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждый из них был отдельно включен посредством ссылки. В настоящем раскрытии указаны различные варианты реализации и методики. Тем не менее,



6. Фармацевтическая композиция по п.5, дополнительно содержащая один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента, при этом указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов факторов сплайсинга, модуляторов содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, ритонавира, кобицистата, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций; при этом дополнительно дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, ритонавира, кобицистата и других лекарственных средств для ВИЧ или любых их комбинаций.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, характеризующаяся тем, что:

i) указанная фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 2, при этом указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из GS-9131, GS-9148, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозина и биктегравира или их фармацевтически приемлемых солей, при этом дополнительно дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата; или

ii) указанная фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения по п.3 или 4, при этом указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из GS-9131, GS-9148, 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, при этом дополнительно дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.5-7, характеризующаяся тем, что указанная композиция представлена в составе для перорального введения или в составе для парентерального введения, при этом дополнительно состав для парентерального введения вводят подкожно или внутримышечно нуждающемуся в этом субъекту.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, характеризующаяся тем, что указанный состав для парентерального введения содержит:

i) солевой раствор и дополнительно дополнительно содержит полоксамер, при этом дополнительно указанный полоксамер представляет собой полоксамер 338 или полоксамер 188, при этом дополнительно, если указанный полоксамер представляет собой полоксамер 188, то концентрация полоксамера 188 в солевом растворе составляет от 1 до 10%, дополнительно от 1 до 3%, дополнительно примерно 2%; или

ii) N-метил-2-пирролидон, при этом дополнительно указанный состав состоит по существу из N-метил-2-пирролидона; или

iii) диметилсульфоксид, при этом дополнительно указанный состав состоит по существу из диметилсульфоксида; или

iv) воду, и/или спирт, при этом необязательно указанный спирт представляет собой этанол, и/или полиэтиленгликоль, при этом необязательно средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет примерно 200 г/моль, и/или неорганическое основание, при этом необязательно указанное неорганическое основание представляет собой гидроксид натрия.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где указанный состав iv) для парентерального введения содержит от 5 до 20% этанола, от 5 до 20% воды и от 60 до 90% полиэтиленгликоля 200 и необязательно содержит от 10 до 15% этанола, от 10 до 15% воды и от 70 до 80% полиэтиленгликоля 200; необязательно содержащий примерно 10% этанола, примерно 12% воды и примерно 78% полиэтиленгликоля 200.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.8-10, характеризующаяся тем, что указанное соединение присутствует в форме натриевой соли.

12. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли в терапии.

13. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

14. Применение по п.13, дополнительно включающее введение одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов, при этом необязательно:

i) дополнительные терапевтические агенты вводят одновременно с соединением формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемой солью, при этом необязательно соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb) применяют в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения; или

ii) последовательно вводят соединение формулы (Ia), (Ib), (IIa) или (IIb) и вводят дополнительные терапевтические агенты.

15. Применение по п.14, причем указанное соединение представляет собой соединение по п.1 или 2, и при этом указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка ТАТ, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов факторов сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка I, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего не интегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POI ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, ритонавира, кобицистата, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций, при этом необязательно дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, ритонавира, кобицистата и других лекарственных средств для ВИЧ или любых их комбинаций, при этом необязательно указанное соединение применяют в комбинации с:

i) абакавира сульфатом, тенофовиrom, тенофовира дизопроксилom, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамида или тенофовира алафенамидом гемифумаратом; или

ii) 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксаденозином, биктегравиром или их фармацевтически приемлемыми солями; или

iii) тенофовира алафенамидом, тенофовира алафенамида фумаратом или тенофовира алафенамида гемифумарата; или

iv) тенофовира дизопроксилom, тенофовира дизопроксила гемифумаратом или тенофовира дизопроксила фумаратом; или

v) первым терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина; или

vi) первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин; или

vii) первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила и тенофовира дизопроксила гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

16. Применение по п.14, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение по п.3 или 4, и при этом указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических) ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, ингибиторов модулятора гена vif ВИЧ, ингибиторов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов белка Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов факторов сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POI ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDХ3Х, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, ритонавира, кобицистата, средств генной терапии ВИЧ и вакцин ВИЧ или любых их комбинаций, при этом необязательно дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, ритонавира, кобицистата и других лекарственных средств для ВИЧ или любых их комбинаций, при этом необязательно указанное соединение применяют в комбинации с:

i) 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозином, биктегравиром или его фармацевтически приемлемой солью, абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовира дизопроксилем, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом; или

ii) 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозином, биктегравиром или его фармацевтически приемлемой солью, тенофовира алафенамидом, тенофовира алафенамида фумаратом или тенофовира алафенамида гемифумаратом; или

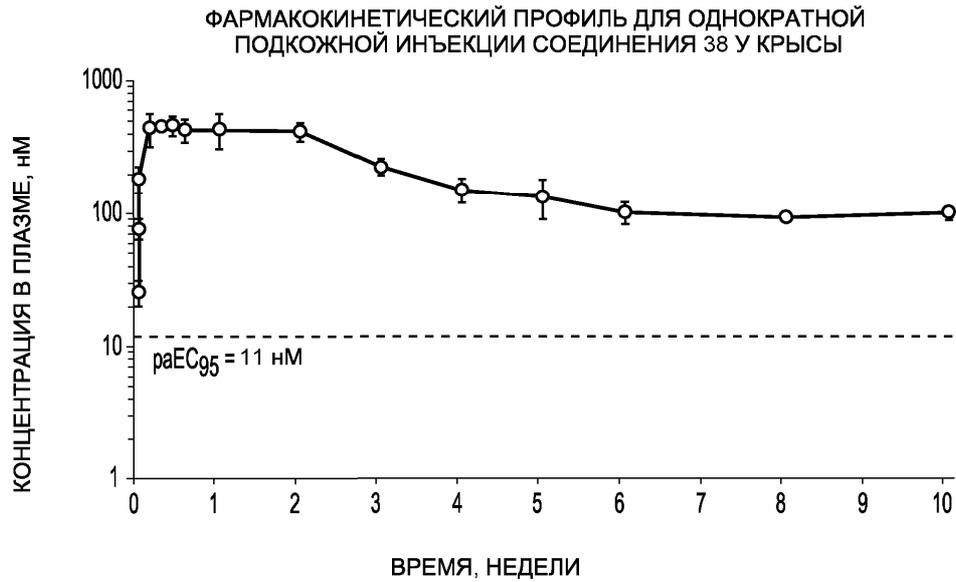
iii) 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозином, биктегравиром или его фармацевтически приемлемой солью, тенофовира дизопроксилем, тенофовира дизопроксила гемифумаратом или тенофовира дизопроксила фумаратом; или

iv) первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина; или

v) первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин; или

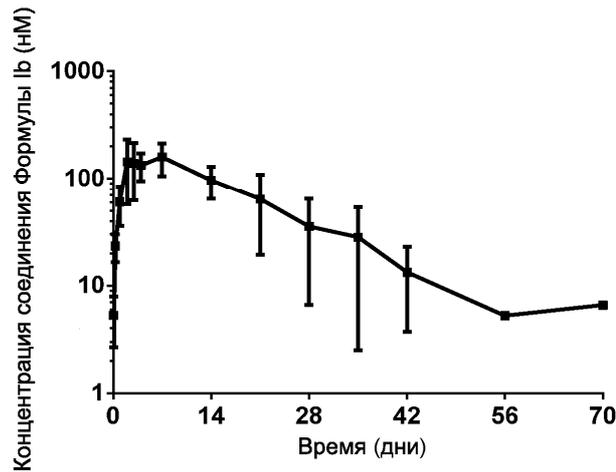
vi) первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из





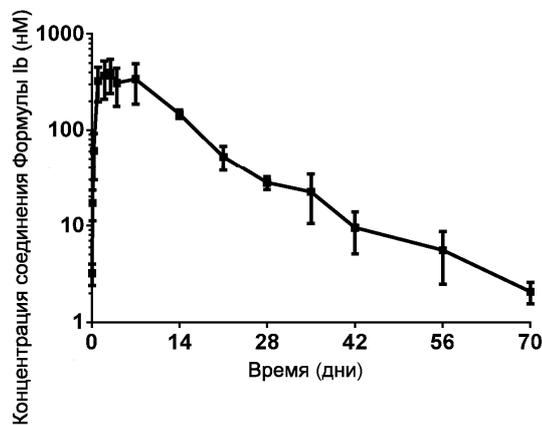
Фиг. 3

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, суспендированного в препарате физраствора с 2% Полоксамера 188, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



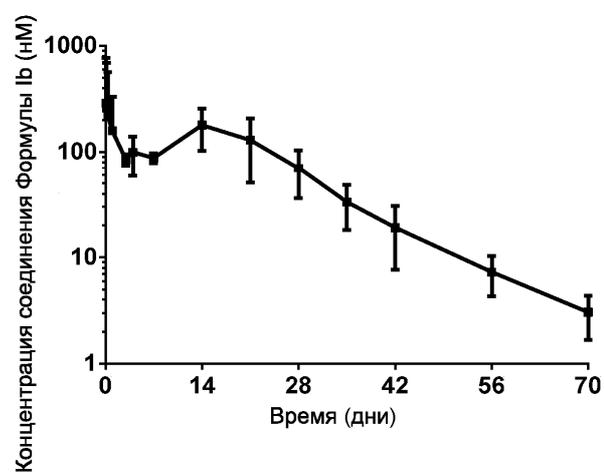
Фиг. 4

График концентрации от времени для 100мг/мл соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, суспендированного в препарате физраствора с 2% Полоксамера 188, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



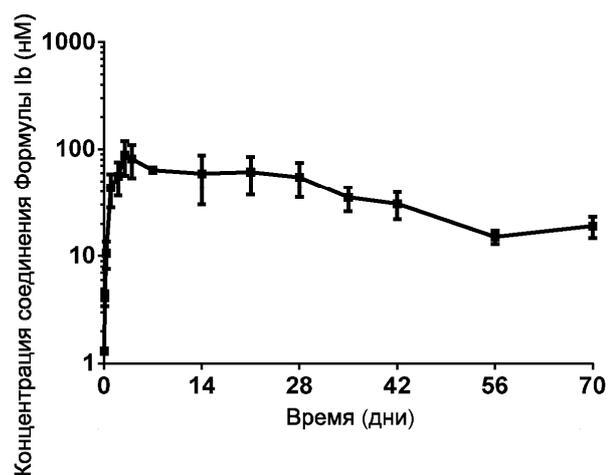
Фиг. 5

График концентрации от времени для 200мг/мл соединения Формулы Ib в форме натриевой соли, суспендированного в препарате физраствора с 2% Полоксамера 188, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



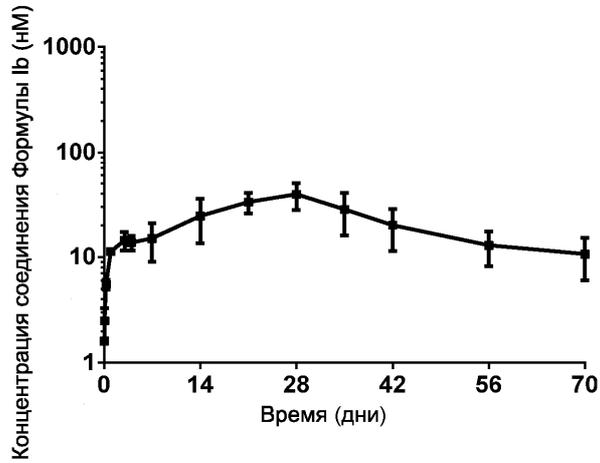
Фиг. 6

График концентрации от времени для 100 мг/мл соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, растворенного в N-метил-2- пирролидоне, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



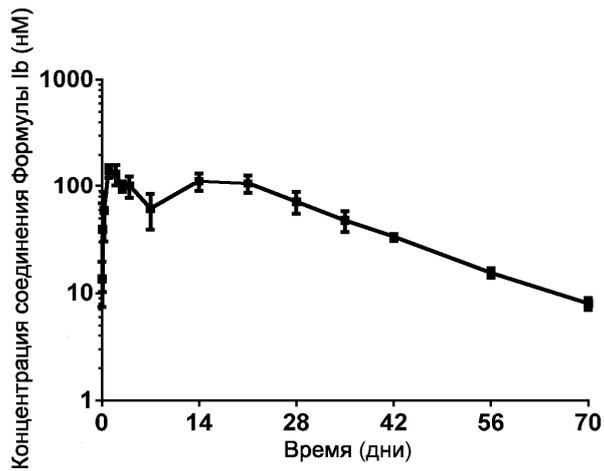
Фиг. 7

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, растворенного в N-метил-2- пирролидоне, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



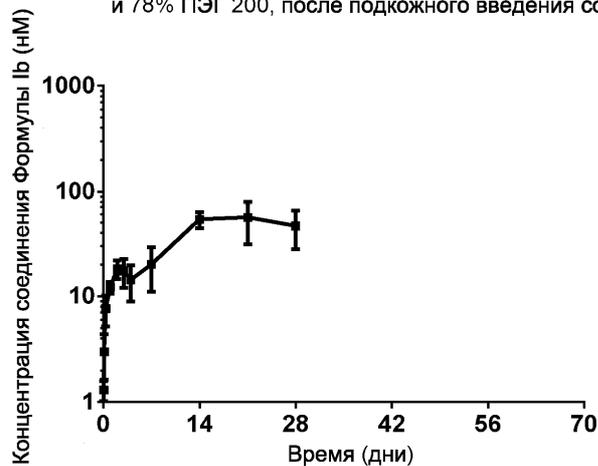
Фиг. 8

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib в форме натриевой соли, суспендированного в N-метил-2- пирролидоне, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



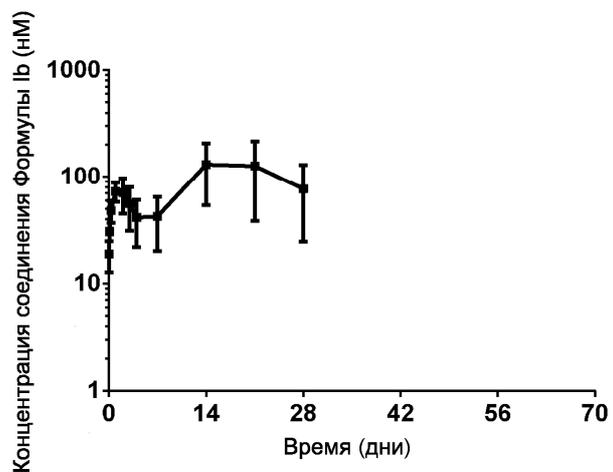
Фиг. 9

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, растворенного в смеси 10% этанола, 12% воды и 78% ПЭГ 200, после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



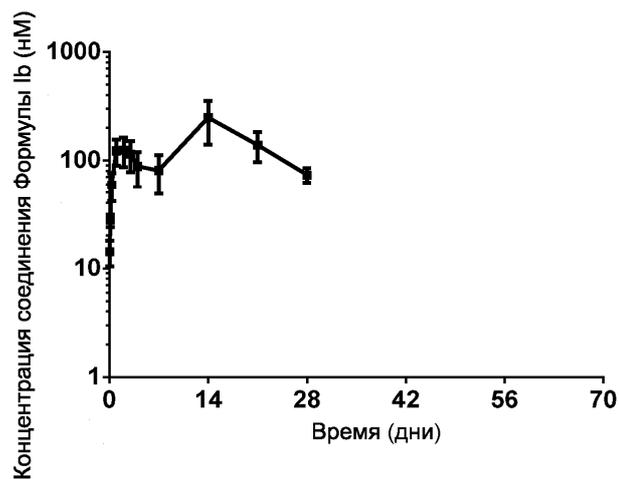
Фиг. 10

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib, растворенного в смеси 10% этанола, 12% воды и 77% ПЭГ 200, с 1,2 мол.эquiv. гидроксида натрия после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



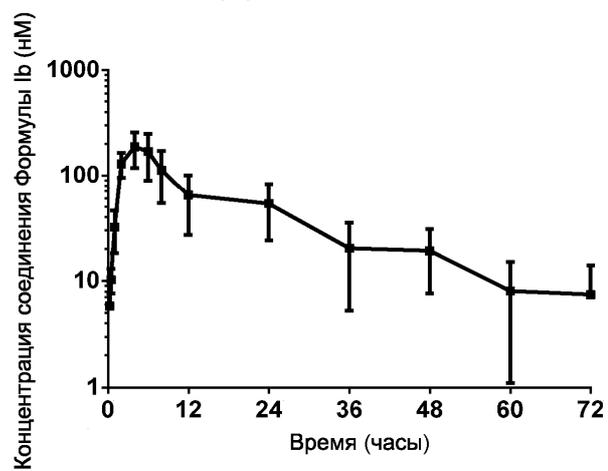
Фиг. 11

График концентрации от времени для 200 мг/мл соединения Формулы Ib, растворенного в смеси 10% этанола, 13% воды и 77% гликофуrolа, с 1,2 мол.эquiv. NaOH после подкожного введения собакам в дозе 6 мг/кг



Фиг. 12

График концентрации от времени для фиксированной 7,5 мг пероральной дозы соединения Формулы Ib в форме свободной кислоты, растворенного в смеси 10% этанола, 20% витамина Е ТPGS, 70% Миглиола 812, после перорального введения собакам



Фиг. 13

