

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037601**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.20

(21) Номер заявки
201892277

(22) Дата подачи заявки
2011.01.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/5365* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(31) 61/298,589

(32) 2010.01.27

(33) US

(43) 2019.03.29

(62) 201690872; 2011.01.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАЙВ ХЕЛТКЕР КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Андервуд Марк Ричард (US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) WO-A1-2005112930
US-A1-20090318421
WO-A2-2007082922

STELLBRINK Hans-Jurgen. Novel
compounds for the treatment of HIV type-1 infection.
Antiviral Chemistry Et Chemotherapy 19; 189-200,
2009, p. 189-190

POWDERLY William G. Integrase inhibitors
in the treatment of HIV-1 infection. J. Antimicrob
Chemother 2010: 65:2485-2488

(57) Изобретение относится к комбинации для лечения ВИЧ-инфекции, содержащей ингибитор интегразы ВИЧ и ламивудин. Такая комбинация полезна в ингибировании репликации ВИЧ, предупреждении и/или лечении ВИЧ-инфекции и в лечении СПИДа и/или САК (СПИД-ассоциированного комплекса).

037601

B1

037601

B1

Предшествующий уровень техники изобретения

Вирус иммунодефицита человека ("ВИЧ") является агентом, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита ("СПИД"), заболевание, характеризующееся разрушением иммунной системы, в частности CD4⁺ Т-клеток, с сопутствующей восприимчивостью к оппортунистическим инфекциям, и его предшественник СПИД-ассоциированный комплекс ("САК"), синдром, характеризующийся такими симптомами, как персистентная генерализованная лимфаденопатия, лихорадка и потеря массы тела. ВИЧ является ретровирусом; превращение его РНК в ДНК осуществляется под действием фермента обратной транскриптазы. Соединения, которые ингибируют функцию обратной транскриптазы, ингибируют репликацию ВИЧ в инфицированных клетках. Такие соединения полезны в предупреждении или лечении ВИЧ-инфекции у людей.

В дополнение к CD4, для проникновения в клетки-мишени ВИЧ требуется корецептор. Хемокиновые рецепторы функционируют вместе с CD4 как корецепторы для ВИЧ. Хемокиновые рецепторы CXCR4 и CCR5 идентифицированы как основные корецепторы для ВИЧ-1. CCR5 действует как главный корецептор для слияния и проникновения макрофаг-трофного ВИЧ в клетки-хозяева. Считается, что эти хемокиновые рецепторы играют важную роль в закреплении и диссеминации ВИЧ-инфекции. Таким образом, считается, что антагонисты CCR5 полезны в качестве терапевтических средств, активных против ВИЧ.

Как и в случае нескольких других ретровирусов, ВИЧ кодирует продуцирование протеазы, которая осуществляет посттранскрипционное расщепление полипептидов-предшественников в процессе, необходимом для образования инфекционных вирионов. Эти генные продукты включают pol, который кодирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу вириона (обратная транскриптаза), эндонуклеазу, протеазу ВИЧ, и gag, который кодирует коровые белки вириона.

Одной из целей разработки противовирусных лекарственных средств было создание соединений, которые ингибируют образование инфекционных вирионов, вмешиваясь в процессинг вирусных полипротеиновых предшественников. Процессинг этих белков-предшественников требует действия вирус-кодированных протеаз, которые необходимы для репликации. Противовирусный потенциал ингибирования протеазы ВИЧ был продемонстрирован с использованием пептидильных ингибиторов.

Необходимой стадией в репликации ВИЧ в Т-клетках человека является инсерция вирусологически кодируемой интегразы провирусной ДНК в геном клетки-хозяина. Интегрирование, как полагают, опосредовано интегразой в процессе, в который вовлечена сборка стабильного нуклеопротеинового комплекса с последовательностями вирусной ДНК, отщепление двух нуклеотидов с 3'-конца линейной провирусной ДНК и ковалентное связывание удаленного 3'-ОН-конца провирусной ДНК в ступенчатом разрыве, созданном в сайте мишени-хозяина. Репаративный синтез полученного гэта может осуществляться клеточными ферментами. Ингибиторы ВИЧ-интегразы могут быть эффективными в лечении СПИДа и в ингибировании вирусной репликации.

Введение комбинаций терапевтических соединений при лечении ВИЧ-инфекции и ассоциированных состояний может приводить к потенцированию противовирусной активности, снижению токсичности, замедлению прогрессирования до резистентности и увеличению эффективности лекарственного средства. Комбинации, вводимые в однократной дозе, могут приводить к улучшению соблюдения пациентом режима и схемы лечения, так как количество принимаемых пациентом пилюль снижается, и схемы введения доз упрощаются. Однако не все соединения подходят для введения в комбинациях. Факторы, которые влияют на осуществимость комбинаций, включают химическую нестабильность соединений, величину дозировочной единицы, потенциал в отношении антагонистической активности или просто аддитивной активности объединенных соединений и трудности в приготовлении подходящей формы.

Существует постоянная потребность в поиске терапевтических средств, подходящих для использования в комбинации и практически осуществимых фармацевтических композициях для лечения ВИЧ-инфекции. Некоторые ингибиторы ВИЧ-интегразы благодаря их высокой эффективности и фармакокинетическому профилю являются привлекательными в качестве компонентов в комбинированной терапии.

Краткое описание графических материалов

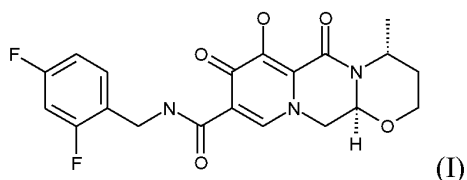
Фиг. 1 - ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с абакавиром (ABC);

фиг. 2 - ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с эфавирензом (EFV);

фиг. 3 - ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с лопинавиром (LPV).

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинации для лечения ВИЧ-инфекции, содержащей соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль и ламивудин или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном воплощении данной комбинации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) является натриевой солью.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения ВИЧ-инфекции, содержащей комбинацию по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем для нее.

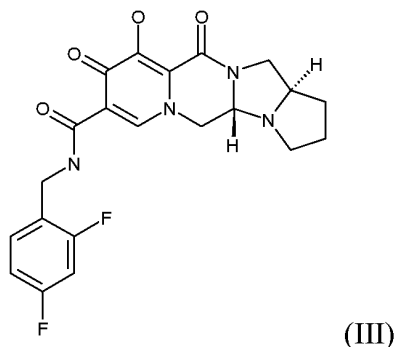
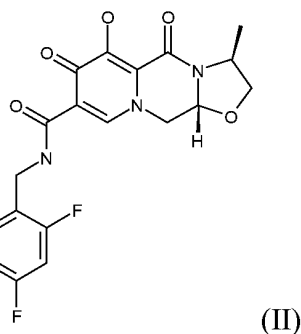
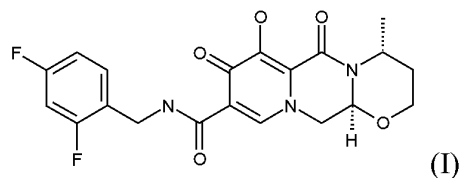
В предпочтительных воплощениях комбинации по изобретению ее вводят одновременно или последовательно.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.

Комбинации по изобретению полезны в ингибировании репликации ВИЧ, предупреждении и/или лечении ВИЧ-инфекции и в лечении СПИДа и/или САК.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинациям, содержащим соединение указанной ниже формулы (I), (II) или (III)



или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторов протеаз, антагонистов CCR5, антагонистов CXCR4, ингибиторов слияния, ингибиторов созревания и ингибиторов интегразы.

Настоящее изобретение относится к способам лечения ВИЧ-инфекции, СПИДа и СПИД-ассоциированных состояний путем введения субъекту соединения формулы (I), (II) или (III) и одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидных инги-

биторов обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторов протеаз, антагонистов CCR5, антагонистов CXCR4, ингибиторов слияния, ингибиторов созреваания и ингибиторов интегразы.

Соединение формулы (I) известно также как GSK1349572. Химическое название соединения формулы (I) (4R,12aS)-N-[2,4-дифторфенил]метил]-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-2H-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамид.

Химическое название соединения формулы (II) (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-2,3,5,7,11,11a-гексагидро-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксооксазоло[3,2-a]пиридо[1,2-d]пиразин-8-карбоксамид.

Химическое название соединения формулы (III) (4aS,13aR)-N-[2,4-дифторфенил]метил]-10-гидрокси-9,11-диоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пирроло[1',2':3,4]имидазо[1,2-d]пиразин-8-карбоксамид.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" относится к носителю или вспомогательному веществу, который(ое) можно вводить пациенту вместе с соединением по данному изобретению, и который(ое) не аннулирует его фармакологическую активность и является нетоксичным в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества противовирусного агента.

Используемый в данном описании термин "лечение" относится к облегчению симптомов конкретного расстройства у пациента или к улучшению определяемого параметра, связанного с конкретным расстройством, и может включать супрессию рецидива симптомов у бессимптомного пациента, например у пациента, у которого вирусная инфекция стала латентной. Лечение может включать профилактику, которая относится к предупреждению заболевания или состояния или к предупреждению возникновения симптомов такого заболевания или состояния у пациента. Используемый в данном описании термин "пациент" относится к млекопитающему, включая человека.

Используемый в данном описании термин "субъект" относится к пациенту, животному или биологическому образцу.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают соли, образуемые с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами и основаниями. Примеры подходящих кислот включают соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, паратолуолсульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как шавелевая кислота, хотя сами они не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты. Соли, образуемые с подходящими основаниями, включают соли щелочных металлов (например, натрия), соли щелочно-земельных металлов (например, магния), аммониевые соли, NW_4^+ (где W представляет собой C_{1-4} алкил) и другие соли с аминами. Предпочтительной солью является натриевая соль.

Соли соединений по изобретению могут быть получены способами, известными специалисту в данной области. Например, в результате обработки соединения по настоящему изобретению подходящим основанием или подходящей кислотой в подходящем растворителе может быть получена соответствующая соль.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения вирусной инфекции, например ВИЧ-инфекции, у человека, включающим введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторов протеаз, антагонистов CCR5, антагонистов CXCR4, ингибиторов слияния, ингибиторов созреваания и ингибиторов интегразы. Комбинацию можно вводить одновременно или последовательно.

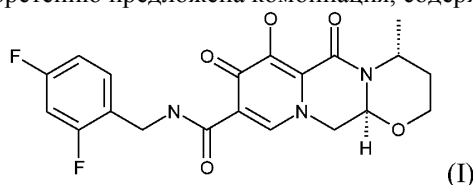
Соединения формулы (I), (II) и (III) особенно подходят для лечения или профилактики ВИЧ-инфекций и ассоциированных состояний. В данном описании ссылка на лечение может охватывать профилактику, а также лечение установленных инфекций, симптомов и ассоциированных клинических состояний, таких как СПИД-ассоциированный комплекс (CAK), саркома Капоши и СПИД-ассоциированная деменция.

Комбинированные терапии включают введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого фармацевтически активного агента. Активный(ые) ингредиент(ы) и фармацевтически активные агенты можно вводить одновременно (т.е. параллельно) либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях или последовательно в любом порядке. Количества активного(ых) ингредиента(ов) и фармацевтически активного(ых) агента(ов) и относительные времена введения будут выбраны с целью достижения желаемого совместного терапевтического эффекта.

Примеры таких терапевтических агентов включают, но ими не ограничены, агенты, которые эффективны для лечения вирусных инфекций или ассоциированных состояний. Среди этих агентов находятся

нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ациклические нуклеозидные фосфонаты, например (S)-1-(3-гидрокси-2-фосфонил-метоксипропил)цитозин (HPMPC), [[2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этокси]метил]фосфинилиден]бис(оксиметил)-2,2-диметилпропионовая кислота (бис-РОМ-РМЕА, адефовир дипивоксил), адефовир, [[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил]фосфоновая кислота (тенофовир), тенофовира диизопроксилфумарат и бис-(изопроксикарбонил)оксиметилэтер (R)-[[2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил]фосфоновой кислоты (бис-РОС-РМРА); нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, например 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT, зидовудин), 2',3'-дидеоксицитидин (ddC, залцитабин), 2',3'-дидеоксиаденозин, 2',3'-дидеоксиинозин (ddI, диданозин), 2',3'-дидегидротимидин (d4T, ставудин), (-)-цис-1-(2-гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)цитозин (ламивудин), цис-1-(2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)-5-фторцитозин (FTC, эмтрицитабин), (-)-цис-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол (абакавир), фозивудин тидоксил, аловудин, амдоксовир, элвудитабин, априцитабин и фестинавир (OBP-601); ингибиторы протеаз, например индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, саквинавир, фосампренавир, лопинавир, атазанавир, типранавир, дарунавир, брекканавир, палинавир, лазинавир, TMC-310911, DG-17, PPL-100 и SP1-256; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), например невирапин, делавирдин, эфавиренз, GSK2248761 (IDX-12899), лерсивирин (UK-453,061), рилпивирин (TMC-278), этравирин, лопинавир, иммунокал, олтипраз, каправирин и RDEA-806; ингибиторы интегразы, например ралтегравир, элвитегравир и JTK-656; антагонисты CCR5 и/или CXCR4, например маравирик, викривирик (Sch-D), TBR-652 (TAK-779), TAK-449, PRO-140, GSK706769 и SCH-532706; ингибиторы слияния, например энфувиртид (T-20), T-1249, PRO-542, ибализумаб (TNX-355), BMS-378806 (BMS-806), BMS-488043, KD-247, ингибиторы 5-Helix и ингибиторы прикрепления ВИЧ; и ингибиторы созревания, например бевири-мат (PA-344 и PA-457).

Согласно настоящему изобретению предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирин, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению предложена также комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из абакавира, эфавиренза или лопинавира. Настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирин, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира.

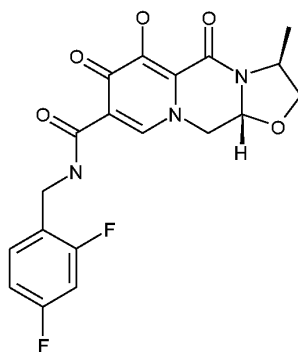
Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и абакавира.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, эфавиренза, тенофовира, GSK2248761, лерсивирин, лопинавира, фосампренавира и атазанавира, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена комбинация, содержащая соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению предложена также комбинация, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из абакавира, эфавиренза и лопинавира. Согласно настоящему изобретению предложена комбинация, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир.

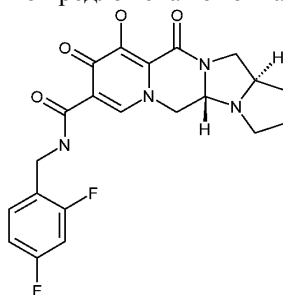
Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира. Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли и абакавира.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из: ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена комбинация, содержащая соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению также предложена комбинация, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из абакавира, эфавиренза и лопинавира. Согласно настоящему изобретению предложена также комбинация, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира.

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту комбинации соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира. Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение субъекту соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли и абакавира.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ламивудина, абакавира, тенофовира, эфавиренза, GSK2248761, лерсивирина, лопинавира, фосампренавира и атазанавира вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из абакавира, эфавиренза и лопинавира, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль и абакавир вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Согласно настоящему изобретению предложены комбинации, способы лечения и фармацевтические композиции, которые описаны выше, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), (II) или (III) представляет собой натриевую соль.

Согласно настоящему изобретению предложены комбинации, способы лечения и фармацевтические композиции, которые описаны выше, где одно или более терапевтических средств представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанных терапевтических средств, например гемисульфат абакавира, кальциевую соль фосампренавира, сульфат атазанавира, дизопроксилсульфат тенофовира, малеат викривирока или бевиримат димеглумин.

Согласно настоящему изобретению предложены способы лечения, которые описаны выше, где субъектом является человек.

Согласно настоящему изобретению предложены комбинации, способы лечения и фармацевтические композиции, которые описаны выше, где комбинацию вводят последовательно.

Согласно настоящему изобретению предложены комбинации, способы лечения и фармацевтические композиции, которые описаны выше, где комбинацию вводят одновременно или параллельно.

Соединения формулы (I), (II) и (III) могут быть получены способами, раскрытыми в WO 2006116764, US 61193634 (WO 2010068253) или 61193636 (WO 2010068262), которые включены в данное описание посредством ссылки.

Абакавир может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 5034394, 5089500, 6294540, 5641889, 5840990, 5919941, 5808147, 6392085, 6448403, 5917041, 6087501, 5917042, 6555687, 6552193, 6870053, 6294540, 6340587 или 6646125.

Ламивудин может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 5047407, 7119202, 5905082, 5696254, 5663320, 5693787, 6051709 или 6329522.

Тенофовир может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 5922695, 5935946, 5977089, 6043230, 6069249.

Эфавиренз может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 5519021, 5663169, 5811423, 6555133, 6639071 или 6939964.

GSK2248761 может быть получен способами, раскрытыми в патенте США № 7534809.

Лерсивирин может быть получен способами, раскрытыми в патенте США № 7109228.

Лопинавир может быть получен способами, раскрытыми в патенте США № 5914332.

Фосампренавир может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 6436989, 6514953 или 6281367.

Атазанавир может быть получен способами, раскрытыми в патентах США №№ 5849911 или 6087383.

Терапевтические средства комбинаций могут быть получены согласно опубликованным способам или любым способом, известным специалистам в данной области.

В одном аспекте данного изобретения соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль может быть приготовлено(а) в виде композиции вместе с одним или более терапевтическими средствами. Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию, которая содержит соединение формулы (I), (II) или (III), одно или более терапевтических средств и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В одном из воплощений композиция содержит комбинацию по настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения или предупреждения вирусной инфекции, например ВИЧ-инфекции, в биологическом образце или у пациента. В другом воплощении комбинации по изобретению и фармацевтические композиции на их основе, содержащие комбинацию по настоящему изобретению в количестве, эффективном для ингибирования вирусной репликации или для лечения или предупреждения вирусной инфекции или заболевания или

расстройства, например ВИЧ-инфекции, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, могут быть приготовлены в форме для введения пациенту, например для перорального введения.

Согласно настоящему изобретению предложены комбинации по изобретению для применения в лекарственной терапии, например для лечения или профилактики вирусной инфекции, например ВИЧ-инфекции и ассоциированных состояний. Соединения по изобретению особенно полезны для лечения СПИДа и ассоциированных клинических состояний, таких как СПИД-ассоциированный комплекс (САК), прогрессивная генерализованная лимфаденопатия (PGL), саркома Капоши, тромбоцитопеническая пурпура, СПИД-ассоциированные неврологические состояния, такие как комплекс СПИД-деменция, рассеянный склероз или трофический парапарез, анти-ВИЧ-антитело-положительные и ВИЧ-положительные состояния, включая такие состояния у бессимптомных пациентов.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения симптомов или эффектов вирусной инфекции у инфицированного пациента, например млекопитающего, включая человека, включающий введение указанному пациенту фармацевтически эффективно-го количества комбинации по изобретению. Согласно одному из аспектов изобретения вирусная инфекция представляет собой ретровирусную инфекцию, в частности ВИЧ-инфекцию.

Настоящее изобретение также охватывает применение комбинации по изобретению в изготовлении лекарственного средства для одновременного (параллельного) или последовательного введения субъекту для лечения вирусной инфекции, в частности ВИЧ-инфекции.

Согласно настоящему изобретению предложен также способ лечения клинического состояния у пациента, например млекопитающего, включая человека, причем клиническое состояние включает те состояния, которые были рассмотрены выше, включающий лечение указанного пациента фармацевтически эффективным количеством соединения по изобретению. Настоящее изобретение также охватывает способ лечения или профилактики любых вышеупомянутых заболеваний или состояний.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить вместе с агентом, который ингибирует или снижает метаболизм соединений, например, с ритонавиром. Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, как описано выше, путем введения соединения по настоящему изобретению в комбинации с ингибитором метаболизма. Такую комбинацию можно вводить одновременно или последовательно.

Как правило, подходящая доза для каждого из вышеупомянутых состояний будет составлять от 0,01 до 250 мг на 1 кг массы тела реципиента (например, человека) в сутки, от 0,1 до 100 мг на 1 кг массы тела в сутки, от 1 до 30 мг на 1 кг массы тела в сутки, от 0,5 до 20 мг на 1 кг массы тела в сутки. Если не указано иное, все массы активных ингредиентов даны в расчете на родительское соединение формулы (I), (II) или (III) и других терапевтических средств. Для их солей массы будут увеличиваться пропорционально. Желаемая доза может присутствовать в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых через подходящие интервалы времени на протяжении суток. В некоторых случаях желаемую дозу можно вводить в другие дни. Эти субдозы можно вводить в стандартных лекарственных формах, например, содержащих от 1 до 2000 мг, от 5 до 500 мг, от 10 до 400 мг, от 20 до 300 мг каждого активного ингредиента на стандартную лекарственную форму.

Комбинации можно вводить до достижения максимальных концентраций каждого активного ингредиента в плазме крови.

Несмотря на то, что активные ингредиенты можно вводить сами по себе, предпочтительно предоставлять их в виде фармацевтической композиции. Композиции по настоящему изобретению содержат активный ингредиент, как определено выше, и один или более приемлемых носителей и один или более дополнительных терапевтических средств. Каждый носитель должен быть приемлемым в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не должны наносить вред пациенту.

Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая трансдермальное, трансбуккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, интрадермальное и интравитреальное) введение. Композиции могут быть представлены для удобства в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любыми способами, известными в области фармации. Такие способы составляют дополнительный аспект настоящего изобретения и включают стадию объединения активных ингредиентов с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают путем объединения до однородного состояния активных ингредиентов с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и с теми, и с другими, с последующим, если необходимо, формованием продукта.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтическую композицию, как определено выше, где соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и другое терапевтическое средство присутствуют отдельно друг от друга в виде набора компонентов.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей, которые могут оставаться в тесном контакте с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Такие пластыри соответственно содержат активное соединение 1) в возможно

забуферном водном растворе, или 2) растворенное и/или диспергированное в адгезиве, или 3) диспергированное в полимере. Подходящая концентрация активного соединения составляет примерно от 1 до 25%, предпочтительно примерно от 3 до 15%. В качестве одной конкретной возможности активное соединение может доставляться из пластыря посредством электропереноса или ионтофореза, как в общем описано в Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, каплетки, облатки или таблетки, каждая из которых содержит предопределенное количество активных ингредиентов; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде эмульсии типа масло-в-воде или эмульсии типа вода-в-масле. Активный ингредиент может быть также представлен в виде болуса, электурия или пасты.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, возможно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены прессованием в подходящей машине активных ингредиентов в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно смешанных со связывающим веществом (например, повидоном, желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, разрыхлителем (например натрий-крахмалгликолятом, поперечно-сшитым повидоном, поперечно-сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозой), поверхностно-активным веществом или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в подходящей машине. Таблетки возможно могут быть покрыты оболочкой или на них может быть нанесена бороздка и могут быть изготовлены в форме, обеспечивающей медленное или контролируемое высвобождение активных ингредиентов, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения. Таблетки возможно могут быть снабжены энтеросолюбильным покрытием для обеспечения высвобождения в кишечнике, а не в желудке.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения в ротовую полость, включают облатки, содержащие активный ингредиент в корригированной основе, обычно сахарозе с аравийской камедью или трагакантом; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Фармацевтические композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или спреев. Фармацевтические композиции могут содержать в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в данной области, являются подходящими.

Фармацевтические композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящим носителем, содержащим, например, масло какао или салицилат или другие вещества, обычно используемые в данной области. Суппозитории традиционно могут быть изготовлены путем смешивания активной комбинации с размягченным(и) или расплавленным(и) носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостаты и растворимые вещества, которые делают фармацевтическую композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители; и липосомы или другие системы микрочастиц, которые предназначены для направленной доставки соединения в компоненты крови или один или более органов. Фармацевтические композиции могут быть представлены в герметично закрытых контейнерах, вмещающих однократную дозу или множество доз, например, в ампулах и флаконах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Приготовленные для немедленного введения растворы и суспензии для инъекций могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа.

Фармацевтические композиции в стандартной лекарственной форме включают композиции, содержащие суточную дозу или суточную субдозу активных ингредиентов, которые перечислены выше, или соответствующую их долю.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде набора для пациента, содержащего один или более курсов лечения в единой упаковке, например в блистерной упаковке. Следует иметь в виду, что введение комбинации по изобретению с помощью единого набора для пациента или наборов для пациента каждой композиции является дополнительным аспектом данного изобретения.

Следует иметь в виду, что в дополнение к ингредиентам, в частности к ингредиентам, упомянутым выше, фармацевтические композиции по данному изобретению могут содержать другие агенты, обычно используемые в данной области, имеющие отношение к типу рассматриваемой фармацевтической ком-

позиции, например агенты, подходящие для перорального введения, могут включать такие дополнительные агенты, как подсластители, загустители и корригенты.

Примеры

Пример 1. Биологическая активность.

Анализы.

Метод.

Активность против ВИЧ измеряли по колориметрической методике на основе тетразолия в трансформированной вирусом Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1) линии клеток МТ-4. Аликвоты тестируемого соединения разводили последовательно по вертикали в аналитическом планшете с глубокими лунками в среде (RPMI 1640, 10% об./об. фетальной сыворотки плода коровы (FBS) и 10 мкг/мл гентамицина) при концентрациях, которые были приблизительно в 40 раз выше, чем конечная аналитическая концентрация. Последовательные разведения делали в соотношении либо 1:2, либо 1:3,16. Ингибиторы ВИЧ разводили по горизонтали в аналитических планшетах с глубокими лунками, также при концентрациях, которые были приблизительно в 40 раз выше, чем конечная аналитическая концентрация. Небольшие аликвоты по вертикали разведенных и по горизонтали разведенных соединений объединяли в дочерних планшетах, используя автоматическую пипеточную систему для 96-луночных планшетов (Rapid-Plate-96, Zymark Corp.). Разведения в шахматном порядке располагали таким образом, чтобы каждая концентрация тестируемого соединения была протестирована в присутствии и в отсутствие каждой концентрации ингибиторов ВИЧ. Тесты на активность против ВИЧ проводили в тройных или более повторях для каждой комбинации. Экспоненциально растущие клетки МТ-4 собирали и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин в центрифуге серии Jouan (модель CR 412). Клеточные остатки после центрифугирования ресуспендировали в свежей среде (RPMI 1640, 20% об./об. FBS, 20% об./об. IL-2 и 10 мкг/мл гентамицина) до плотности $1,25 \times 10^6$ клеток/мл. Аликвоты клеток инфицировали добавлением ВИЧ-1 (штамм ППВ), разведенного до вирусной множественности заражения (MOI) 73 pfu (бляшкообразующие единицы) на 1×10^4 клеток. Аналогичную аликвоту клеток разводили средой для обеспечения ложно-инфицированного контроля. Инфицирование клеток протекало в течение 1 ч при 37°C в инкубаторе для культуры ткани с увлажненной атмосферой 5% CO₂. После инкубирования в течение 1 ч суспензию вирусов/клеток добавляли в каждую лунку планшетов, содержащих предварительно разведенные соединения. Планшеты затем помещали в инкубатор для культуры ткани с увлажненной атмосферой 5% CO₂ на 5 суток. В конце инкубационного периода в каждую лунку инкубационного планшета добавляли по 40 мкл реагента CellTiter 96 MTS (Promega no. G3581). Планшеты инкубировали при 37°C в течение 2-3 ч для окрашивания. О.Д. (оптическую плотность) измеряли при 492 нм, используя регистрирующий поглощение микропланшет-ридер (Tecan no. 20-300).

Использованный вирус.

Штамм ППВ ВИЧ-1, лабораторный штамм дикого типа, вирусный титр = 6,896 E4 TCID₅₀/л.

Анализ данных.

Хотя некоторые форматы анализов теоретически могут обнаружить отсутствие антагонизма вследствие цитотоксичности комбинации, описанный здесь подход не должен обнаружить отсутствие антагонистического эффекта. При получении данных МТ-4-клеточного анализа используют MTS, тетразолиевый окрашивающий реагент, и изменения оптической плотности (O.D.) реагента используют для оценки общего числа клеток, остающихся после обработки. Конечное число клеток МТ-4 может снижаться из-за двух эффектов. Во-первых, может возникнуть ВИЧ-индуцированная цитотоксичность, когда ВИЧ уничтожает более 75% клеток МТ-4 в течение 5 суток после инфицирования. Во-вторых, может иметь место индуцированная соединением цитотоксичность, если соединение либо прямо уничтожает клетки МТ-4, либо препятствует росту клеток (стаз) на протяжении 5 суток в инфицированных или неинфицированных клетках. В любой из этих ситуаций O.D. является низкой по сравнению с инфицированными клетками, защищенными соединениями, обладающими активностью против ВИЧ-1, или по сравнению с необработанными и неинфицированными контрольными клетками. Поскольку и цитотоксические эффекты, и антагонистическая активность против ВИЧ могут приводить к снижению O.D., антагонистический эффект нельзя было не обнаружить из-за цитотоксичности комбинации, но можно было недооценить синергетические комбинации.

В анализе на цитотоксичность комбинации оценивали путем сравнения лунок, содержащих неинфицированные клетки МТ-4 из аналитических планшетов, которые содержали наивысшую концентрацию тестируемого соединения или соединения, с которым осуществляют сравнение, с лунками, содержащими клетки МТ-4, инфицированные ВИЧ-1, в соответствующих наивысших концентрациях комбинации. Для каждого из этих значений имеется одна лунка на аналитический планшет и поэтому по меньшей мере 3 лунки на анализ комбинации. Хотя они не включают формальный анализ цитотоксичности комбинации, отношение соединения в комбинациях к соединению одному представляет собой меру цитотоксичности комбинации соединений в пределах исследуемых концентраций.

Взаимодействие каждой пары соединений в комбинации анализировали методами, описанными в Sellese, D.W. et al. (2003) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1468-71. Синергизм и антагонизм

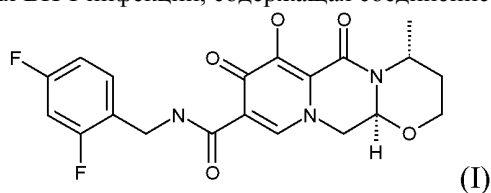
определяют как отклонения от аддитивности по дозам, которая имеет место, когда два лекарственных средства взаимодействуют, как если бы они были одним и тем же лекарственным средством. Значения для среднего отклонения от аддитивности в пределах от -0,1 до -0,2 указывают на слабый синергизм, а значения, которые приближаются к -0,5, будут указывать на сильный синергизм взаимодействия. И наоборот, положительные значения от 0,1 до 0,2 будут указывать на то, что между лечениями существует слабый антагонизм.

Результаты.

Обнаружено, что соединение формулы (I) проявляет аддитивный эффект с ралтегравиром, адефовиром и маравироком, и на него не влияет присутствие рибавирина. Обнаружено, что соединение формулы (I) проявляет синергетический эффект со ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для лечения ВИЧ-инфекции, содержащая соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль и ламивудин или его фармацевтически приемлемую соль.

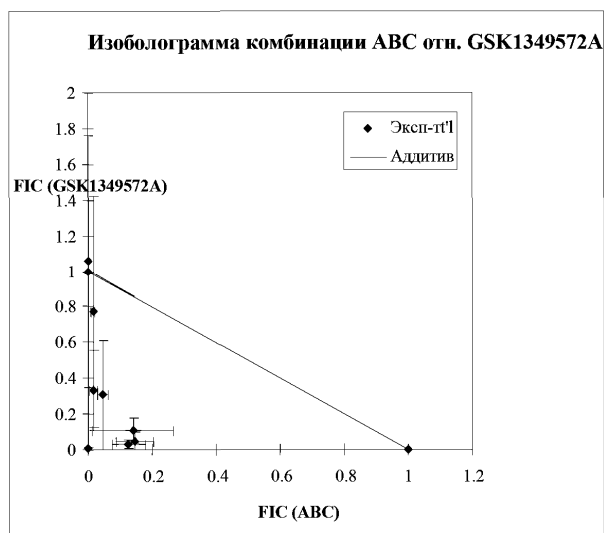
2. Комбинация по п.1, где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) является натриевой солью.

3. Фармацевтическая композиция для лечения ВИЧ-инфекции, содержащая комбинацию по п.1 или 2 вместе с фармацевтическим приемлемым носителем для нее.

4. Комбинация по п.1 или 2, которую вводят одновременно.

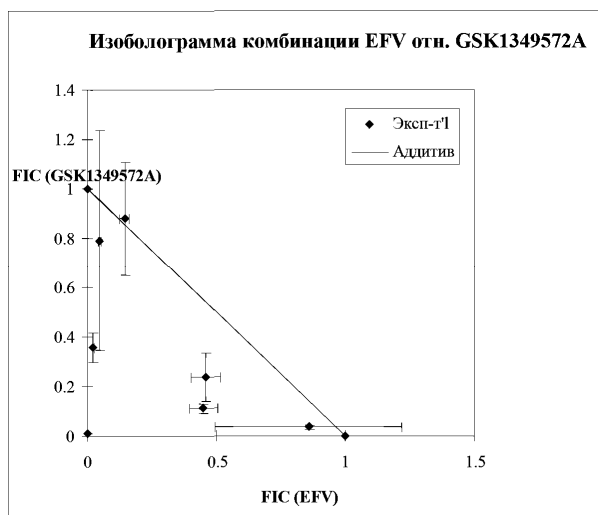
5. Комбинация по п.1 или 2, которую вводят последовательно.

6. Применение комбинации по п.1 или 2 для изготовления лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции.



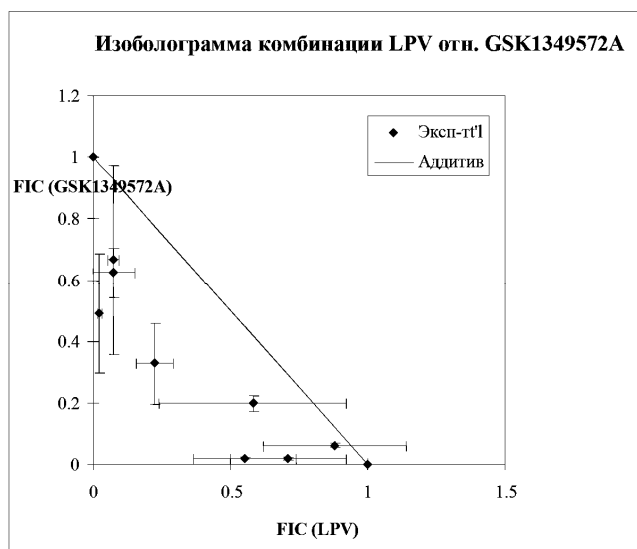
Фиг. 1

Ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с абакавиром (ABC)



Фиг. 2

Ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с эфавирензом (EFV)



Фиг. 3

Ингибирование ВИЧ-1_{ПВ} соединением формулы (I), GSK1349572A, в комбинации с лопинавиром (LPV)

