

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392092** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.17

(22) Дата подачи заявки
2022.01.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/7076* (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ С ПРОИЗВОДНЫМИ АДЕНОЗИНА И ИНГИБИТОРАМИ КАПСИДОВ**

(31) 63/141,445

(32) 2021.01.25

(33) US

(86) PCT/US2022/013669

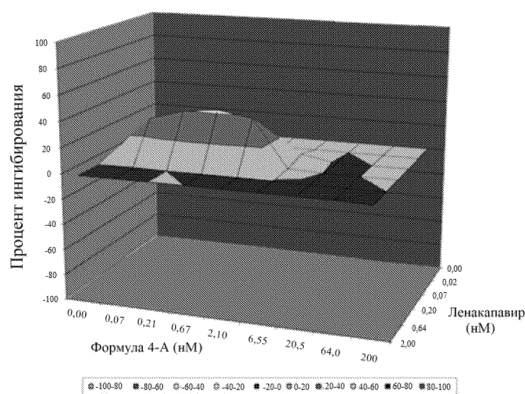
(87) WO 2022/159877 2022.07.28

(71) Заявитель:
БРИИ БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сюй Ляньхун, Хун Чжи (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения РНК-вирусных инфекций и ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ и СПИД, включающим введение нуждающемуся субъекту эффективного количества (а) ингибитора капсида и (b) производного аденозина, описанных в настоящем документе. Также предоставлены композиции, содержащие эффективное количество производного аденозина и эффективное количество ингибитора капсида (CA).



A1

202392092

202392092

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578688EA/042

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ С ПРОИЗВОДНЫМИ АДЕНОЗИНА И ИНГИБИТОРАМИ КАПСИДОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] В настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки США с серийным номером 63/141445, поданной 25 января 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное раскрытие относится к пролекарствам аденозинового производного, которые могут ингибировать обратную транскриптазу. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим пролекарство, производное аденозина, и ингибитор капсида, которые можно использовать для лечения или предотвращения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или их комбинации.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ретровирусы, такие как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), связаны с иммуносупрессивным заболеванием, известным как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Известно, что множественные штаммы ретровируса, такие как ВИЧ 1 типа (ВИЧ-1) и 2 типа (ВИЧ-2), связаны с заболеваниями. Индивидуумы, инфицированные ретровирусом ВИЧ, могут быть сначала бессимптомными, а затем развивается СПИД-ассоциированный комплекс (САК) с последующим СПИДом. Репликация ВИЧ клеткой-хозяином требует интеграции вирусного генома в ДНК клеток-хозяев. Ключевой этап процесса включает транскрипцию вирусного генома РНК в ДНК при помощи фермента, известного как обратная транскриптаза (ОТ).

[0004] Обратная транскриптаза, как правило, может иметь множество ферментативных функций, которые могут действовать (1) как РНК-зависимая ДНК-полимераза, транскрибирующая копию однонитевой ДНК вирусной РНК (первая ДНК), (2) как рибонуклеаза, разрушающая исходную вирусную РНК и освобождающая ДНК, только образованную из исходной РНК, и (3) как ДНК-зависимая ДНК-полимераза, образующая вторую, комплементарную нить ДНК с использованием первой нити ДНК в виде шаблона. Две цепи ДНК затем образуют двунитевую ДНК, которая интегрирована в геном клеток-хозяев при помощи фермента интегразы.

[0005] Некоторое число соединений может ингибировать активность обратной транскриптазы (ОТ). Такие соединения могут быть применимы для лечения ВИЧ-инфекции у людей ингибированием репликации ВИЧ в инфицированных клетках или у индивидуумов. Примеры соединений, одобренных для использования при лечении ВИЧ-инфекции и СПИДа, включают нуклеозидные ингибиторы RT (NRTI), такие как 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT, также известный как Зидовудин (ZDV), азидотимидин (AZT)), 2',3'-дидезоксиинозин (ddI), 2',3'-дидезоксицитидин (ddC), d4T, 3TC, абакавир,

эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, а также ненуклеозидные ингибиторы RT (NNRTI) такие как невирапин, делавирдин, эфавиренз, рилпивирин и доравирин (рекомендации DHHS: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids>, Iyidogan & Anderson, *Viruses*, 6, 4095-4139, 2014, doi:10.3390/v6104095; Hayakawa et al., *Antiviral Chem & Chemotherapy*, 15:169-187, 2004; Ohrul et al., *J. Med. Chem.* 43, 4516-4525, 2000; Pauwels, *Antiviral Research*, 71, 77-89, 2006.).

[0006] Производное аденозина EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин, также известный как МК-8591, ислатравир) представляет собой долго действующий (LA) NRTI, который, как было продемонстрировано, обладает анти-ВИЧ активностью за счет ингибирования обратной транскриптазы путем предотвращения транслокации (патент США №№: 7339053, 7625877, 8039614. Singh et al., *Pharmaceuticals*, 12, 62, 2019, DOI: 10.3390/ph12020062, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки). Это соединение обладает широкой ингибиторной активностью и эффективностью для различных подтипов и мутаций, включая ВИЧ-1, ВИЧ-2 и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и дикого типа (ДТ), и вирусов, устойчивых к ингибитору обратной транскриптазы (ОТИ). Некоторые модифицированные аналоги и пролекарства EFdA описаны в патентной публикации США №: 2018/0002366, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0007] Распространенной проблемой, возникающей в результате лечения ВИЧ-инфекции анти-ретровирусными ингибиторными соединениями, является резистентность вирусов к ингибиторам. Такая резистентность обычно является результатом мутаций, которые возникают в сегменте обратной транскриптазы гена pol. Дальнейшее применение противовирусных соединений, таких как ингибиторные соединения, для предупреждения ВИЧ-инфекции будет неизбежно приводить к возникновению новых резистентных штаммов ВИЧ. Таким образом, существует постоянная потребность в новых ингибиторах ОТ, которые являются эффективными по отношению к штаммам ВИЧ, включая штаммы мутантного ВИЧ и ВИЧ с множественной лекарственной резистентностью.

[0008] Другой распространенной проблемой является соблюдение режима приема лекарств. Соблюдение режима имеет важное значение для людей с ВИЧ для успешного лечения на протяжении всей жизни. Соблюдение режима дня может быть сложной задачей, что также негативно сказывается на качестве жизни пациента из-за ежедневных напоминаний о его ВИЧ-статусе. Повышение приверженности пациентов к режиму приема лекарственного средства потенциально может быть достигнуто за счет снижения частоты дозирования. Таким образом, существует потребность в определении соединений длительного действия или схем (например, терапия раз в неделю, раз в месяц или раз в два месяца) для пациентов, чтобы преодолеть эти проблемы, связанные с ежедневным пероральным приемом лекарств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение, в котором рассматриваются эти и другие проблемы, относится к производным аденозина и композициям на их основе, которые можно

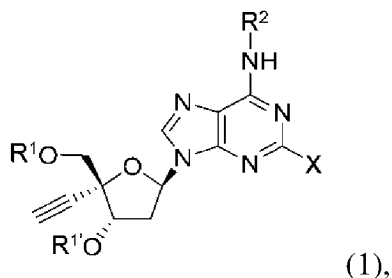
использовать для лечения ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ и СПИД, и инфекций, вызванных РНК-вирусом.

[00010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает композиции, содержащие эффективную дозу:

(a) ингибитора капсида (СА) и

(b) производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (1):



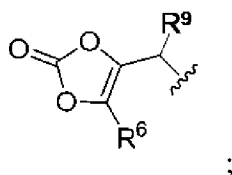
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где:

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

-Z- представляет собой -C(O)-, -C(O)O- или -C(O)N(R⁷)-;

-L⁴-R⁵ представляет собой -(C1-C10 алкилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C1-C10 алкилен)-O-R⁵, -(C1-C10 алкил)-S-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-O-R⁵ или -(C2-C10 алкенилен)-S-R⁵;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R⁹ независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

L² и L³ каждый представляет собой -(C1-C10 алкилен)- или -(C2-C10 алкенилен)-; и

X представляет собой атом галогена.

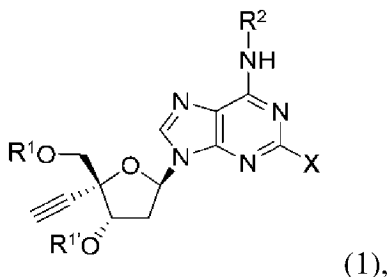
[00011] В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель.

[00012] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества:

(a) ингибитора капсида (CA) и

(b) производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где производное аденозина представляет собой соединение формулы (1), имеющее структуру:



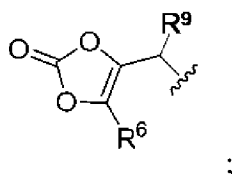
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где:

каждый из R¹, R¹' и R² независимо представляет собой H, -C(O)N(R³)(R³'), -C(O)OR⁴, -R⁵, -L¹-R⁵ или -Z-L⁴-R⁵, при условии, что по меньшей мере один из R¹ и R² не представляет собой H;

R³, R³' и R⁴ каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁵ представляет собой:



R⁶ представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкил})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$;

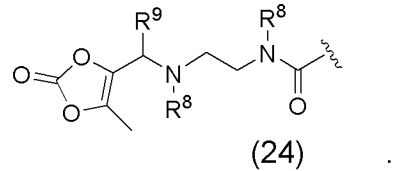
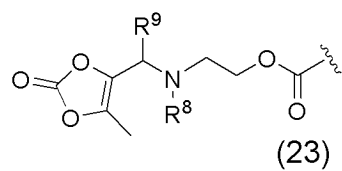
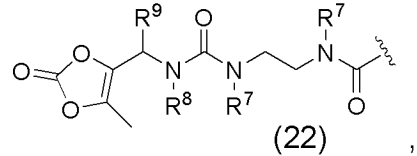
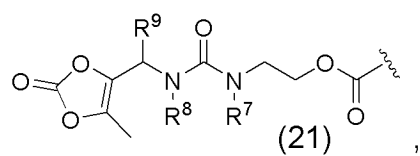
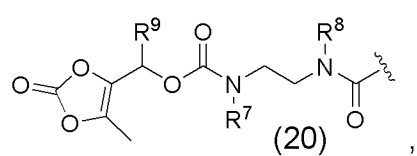
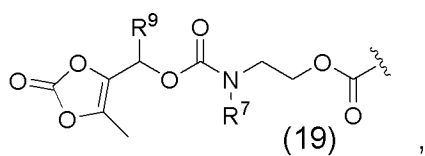
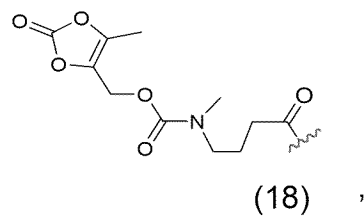
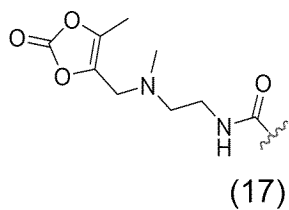
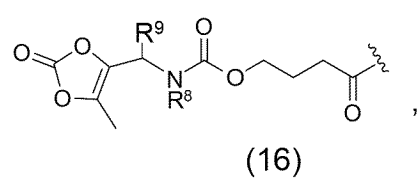
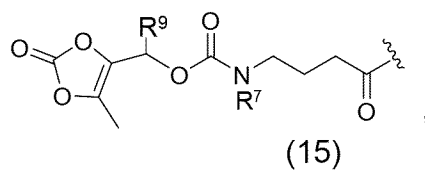
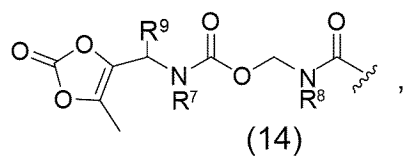
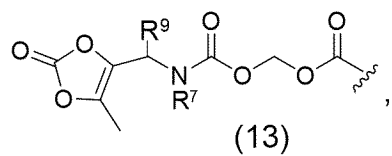
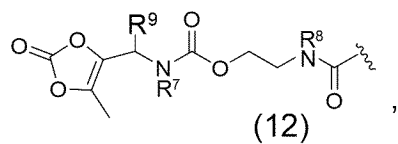
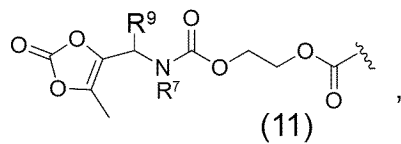
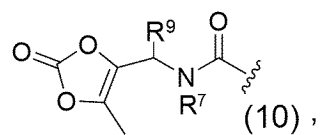
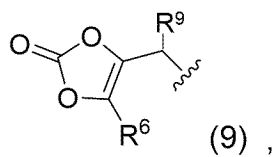
каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R^9 независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

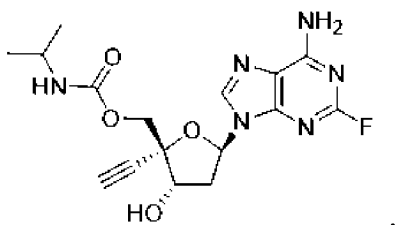
L^2 и L^3 каждый представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-$; и

X представляет собой атом галогена.

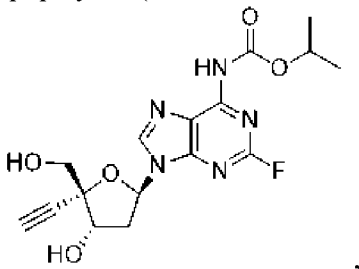
[00013] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой:



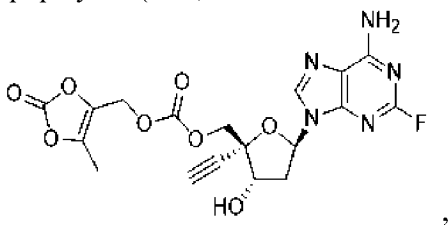
[00014] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина выбрано из группы, состоящей из:
формулы (2-A):



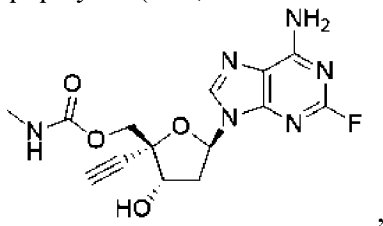
формулы (3-A):



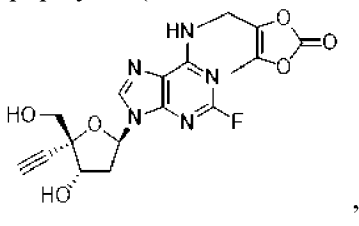
формулы (4-A):



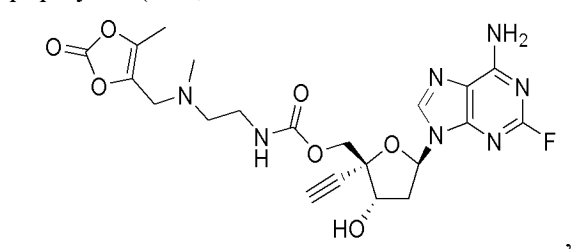
формулы (5-A):



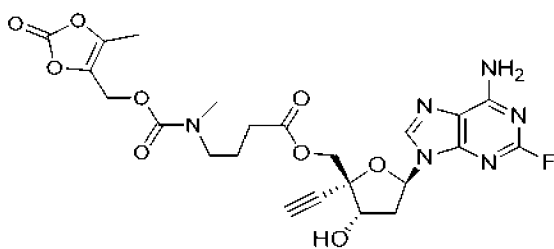
формулы (6-A):



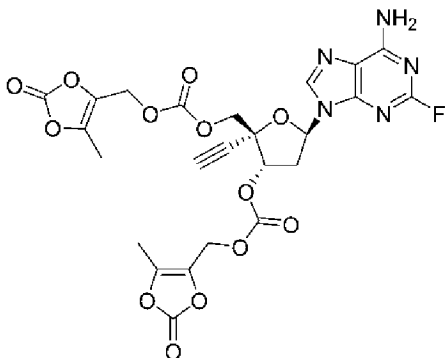
формулы (7-A):



формулы (8-A):

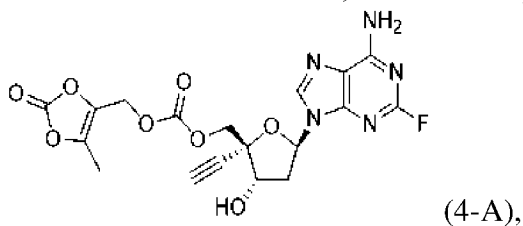


формулы (4-C):



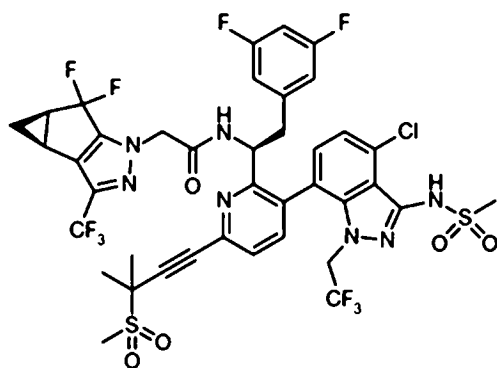
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[00015] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[00016] В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00017] На **фиг. 1.** представлен иллюстративный неограничивающий пример среднего трехмерного графика поверхности формулы 4-A и взаимодействий ленакапавира с противовирусным лекарственным средством.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00018] Далее представлены более подробные описания различных концепций, связанных с, и вариантов осуществления способов и устройств согласно данному раскрытию. Следует понимать, что различные аспекты объекта изобретения, представленные выше и обсуждаемые более подробно ниже, могут быть реализованы любым из множества способов, поскольку объект изобретения не ограничен любым конкретным способом реализации. Примеры конкретных реализаций и применений в первую очередь представлены в иллюстративных целях.

[00019] Определения

[00020] Используемый в данном изобретении термин «алкил» или «алкильная группа» относится к полностью насыщенным, прямой или разветвленной углеводородной цепи, имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Включены алкилы, содержащие любое число атомов углерода от 1 до 12. Алкил, содержащий до 12 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₂ алкил, алкил, содержащий до 10 атомов углерода, представляет собой C₁-C₁₀ алкил, алкил, содержащий до 6 атомов углерода, представляет собой C₁-C₆ алкил, и алкил, содержащий до 5 атомов углерода, представляет собой C₁-C₅ алкил. C₁-C₅ алкил включает C₅ алкилы, C₄ алкилы, C₃ алкилы, C₂ алкилы и C₁ алкил (*m. e.*, метил). C₁-C₆ алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅ алкилов, но также включает C₆ алкилы. C₁-C₁₀ алкил включает все фрагменты, описанные выше для C₁-C₅ алкилов и C₁-C₆ алкилов, но также включает C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкилы. Аналогично, C₁-C₁₂ алкил включает все вышеуказанные фрагменты, но также включает C₁₁ и C₁₂ алкилы. Неограничивающие примеры C₁-C₁₂ алкила включают метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *втор*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *трет*-амил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил, *n*-децил, *n*-ундецил и *n*-додецил. Если в описании специально не указано иное, то алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[00021] Используемый в данном изобретении термин «алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к полностью насыщенному радикалу с прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью и имеющему от одного до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C₁-C₁₂ алкилена включают метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе (например, описанной в данном документе) посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть на одном атоме углерода или на любых двух атомах углерода в цепи. Если в описании специально не указано иное, то алкиленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00022] Используемый в данном изобретении термин «алкенил» или «алкенильная группа» относится к алифатическому углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и имеющему некоторое количество атомов углерода в конкретном диапазоне.

Например, «C₂-C₁₀ алкенил» (или «C₂-C₁₀ алкенил») относится к любому из алкенила, имеющему от 2 до 10 атомов углерода, который является линейным или разветвленным, или изомерам. В другом примере C₂-C₆ алкенил может иметь 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, изобутенил, 1-пропенил, 2-пропенил и этенил (или винил). Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть на одном атоме углерода или на любых двух атомах углерода в цепи. Если в описании специально не указано иное, то алкиленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00023] Используемый в данном изобретении термин «алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к ненасыщенному радикалу с прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепью, имеющему один или более олефинов и от двух до двенадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры C₂-C₁₂ алкенилена включают этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т.п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе (например, описанным в данном документе) посредством одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть на одном атоме углерода или на любых двух атомах углерода в цепи. Если в описании специально не указано иное, то алкениленовая цепь может быть необязательно замещенной.

[00024] Как используется в данном документе, термин «циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому полностью насыщенному углеводороду, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода (например, имеющие от трех до десяти атомов углерода) и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» относится к любому моноциклическому кольцу алкана, содержащему некоторое число атомов углерода в конкретном диапазоне. Например, «C₃-C₁₀ циклоалкил» (или «C₃-C₁₀ циклоалкил») относится к моноциклическому кольцу алкана, содержащему от 3 до 10 атомов углерода, такому как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если в описании специально не указано иное, то циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной.

[00025] Используемый в настоящем описании термин «гетероциклоалкил», «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к насыщенному или частично насыщенному 3-20-членному кольцу, которое состоит из от двух до девятнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которое присоединено к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкил может быть

моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкиле могут быть необязательно окислены, например, с образованием N-оксида, сульфоксида или сульфона, и/или атом азота может быть необязательно кватернизован, например, с образованием четвертичного аммониевого катиона. Примеры таких гетероциклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления «3-10-членный гетероциклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклоалкил, гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к 3-10-членной кольцевой структуре, имеющей атомы углерода и один или более гетероатомов, выбранных из N, O, S или их комбинации в качестве членов кольцевой структуры. Если в описании специально не указано иное, то гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещенной, и включает насыщенные и/или ненасыщенные кольца.

[00026] Используемый в настоящем описании термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и йоду (альтернативно называемые фтор (-F), хлор (-Cl), бром (-Br) и йод (-I)).

[00027] Используемый в данном документе термин «арил» относится к углеводородной кольцевой системе, содержащей водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей настоящего изобретения арил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арилы включают, но не ограничиваются ими, арилы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, as-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления «арил» относится к фенилу или одной или более конденсированным циклическим углеводородным кольцевым системам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Если в описании специально не указано иное, то «арил» может быть необязательно замещен.

[00028] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к кольцевой системе, состоящей из 5-20 членов, включающей атомы водорода, от одного до

девятнадцать атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, по меньшей мере одно ароматическое кольцо, которое соединено с остальной частью молекулы одинарной связью. Для целей настоящего изобретения гетероарил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероариле могут быть необязательно окислены, например, с образованием N-оксида, сульфоксида или сульфона, и/или атом азота может быть необязательно кватернизован, например, с образованием катиона четвертичного аммония. Неограничивающие примеры гетероариллов могут включать пиридил, пирролил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиазолил, триазолил (т. е., 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (т. е., 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(фуразанил) или 1,3,4-изомер), оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Подходящие 9- и 10-членные гетеробициклические, конденсированные кольцевые системы включают, например, бензофуранил, индолил, индазолил, нафтиридилил, изобензофуранил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроменил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолил, бензодиоксолил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроманил, изохроманил, бензотиенил, бензофуранил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензотриазолил, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, индазолил, индолинил, изоиндолинил, хиноксалинил, хиназолинил, 2,3-дигидробензофуранил и 2,3-дигидробензо-1,4-диоксинил. Если в описании специально не указано иное, то гетероарильная группа может быть необязательно замещенной.

[00029] Является понятным, что, если прямо не указано иное в конкретном контексте, любое из различных циклических колец и кольцевых систем, описанных в данном изобретении, может быть присоединено к остальной части соединения при любом кольцевом атоме (т. е., любом атоме углерода или любом гетероатоме), при условии, что присоединение было химически допустимым.

[00030] Используемый в данном описании термин «замещенный» означает любую из групп, описанных в данном изобретении (*например*, алкильную, алкенильную, алкинильную, алкоксильную, арильную, аралкильную, карбоциклильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, циклоалкинильную, галогеналкильную, гетероциклильную и/или гетероарильную), где по меньшей мере один атом водорода заменен связью с неводородными атомами, такими как, помимо прочего: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в таких группах, как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в таких группах, как тиольные группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины;

атом кремния в таких группах, как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы в различных других группах. «Замещенная» означает также любую из представленных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных группах; и азот в таких группах как имины, оксимины, гидразоны и нитрилы. Например, «замещенный» включает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены на $-\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{OR}_g$, $-\text{SR}_g$, $-\text{SOR}_g$, $-\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{OSO}_2\text{R}_g$, $-\text{SO}_2\text{OR}_g$, $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ и $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. «Замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько атомов водорода заменены на $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$. В вышеизложенном R_g и R_h являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, циклоалкилалкил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. «Замещенный» далее означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеновой, алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси, алкиламино, тиоалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, циклоалкинильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, галогеналкенильной, галогеналкинильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может необязательно замещен одним или более из вышеуказанных заместителей.

[00031] Используемый в настоящем описании термин «изомер» относится к структурному изомеру, такому как группа или атом, расположенному в разных частях молекулы; стереоизомеру, такому как хиральный изомер, энантиомеры, диастереомеры и цис/транс-изомеры; таутомеру, такому как аминовый изомер, иминовый изомер или их комбинация. В неограничивающих примерах аденозиновое производное по данному раскрытию может иметь аминовый изомер, иминовый изомер или их комбинацию. В другом неограничивающем примере, в случаях, если -ОН заместитель допускается на гетероароматическом кольце и кето-енольная таутомерия возможна, является понятным, что заместитель действительно может присутствовать, полностью или частично, в оксо ($=\text{O}$) форме. Смесь изомеров также может быть подходящей. Смесь изомеров может содержать соответствующие изомеры во всех соотношениях. Соль изомера также может быть подходящей. Аденозиновое производное по данному раскрытию может содержать его изомеры, одну или более его солей, один или более сольватов, включая их гидраты, их сольватированные соли или их смесь. Абсолютная стереохимия или конфигурация

изомера может быть определена рентгеновской кристаллографией, анализом спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD) или их комбинацией.

[00032] Аденозиновые производные могут быть идентифицированы названиями на основе номенклатуры, рекомендованной Международным союзом теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) или на основе нуклеозидов (номенклатура на основе нуклеозидов). Аденозиновые производные также могут быть идентифицированы изображениями химической структуры. Если прямо не указано иное в конкретном контексте, названия и структуры могут быть использованы взаимозаменяемо.

[00033] Любой из атомов в соединении, раскрытом в данном изобретении, может демонстрировать свои природные изотопные составы, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же самый атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что данное раскрытие включает в себя все подходящие изотопные вариации соединений, раскрытые в данном изобретении.

[00034] Соединения могут быть введены в форме фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли или сольвату, что не является биологически или иным образом нежелательным (например, не является ни токсичным, ни иным образом нежелательным для его реципиента или субъекта). Смесь соединения, раскрытого в данном изобретении, и одной или более его солей или сольватов также рассматривается в данном изобретении. Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилосульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibenзутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

[00035] Кроме того, соединения, раскрытые в данном изобретении, могут существовать в аморфной форме и/или одной или более кристаллических формах или их комбинации.

[00036] Термин «ретровирус» или «ретровирусная инфекция» относится к вирусу, который использует РНК в качестве своего генетического материала. Когда ретровирус заражает клетку, он создает ДНК-копию своего генома, которая встраивается в ДНК клетки-хозяина.

[00037] Термин «РНК-вирусная инфекция» относится к заболеванию, вызванному вирусом РНК, такому как простуда, грипп, SARS, COVID-19, гепатит С, гепатит Е,

лихорадка Западного Нила, заболеванию, вызванному вирусом Эбола, бешенству, полиомиелиту и кори.

[00038] Термин «ВИЧ-инфекция» относится к заболеванию, вызванному вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), таким как ВИЧ-1 и ВИЧ-2. В некоторых случаях ВИЧ-инфекция может быть вызвана ВИЧ-1 дикого типа, устойчивым к НИОТ ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной резистентностью. Термин «СПИД» относится к синдрому приобретенного иммунодефицита, который вызван ВИЧ-инфекцией, и является наиболее прогрессирующей формой заболевания.

[00039] Термин «пролекарство» относится к соединению, которое может быть превращено при физиологических условиях или сольволизом в биологически активное соединение, описанное в данном изобретении. Таким образом, термин «пролекарство» относится к прекурсору биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть биологически неактивным или в основном неактивным соединением, которое может быть метаболизировано в организме, т. е., *in vivo*, с получением лекарственного средства с требуемой активностью. Термин «в основном неактивный» означает, что пролекарство может иметь от приблизительно 1% до приблизительно 10% активности соответствующего лекарственного средства, или после метаболизации *in vivo* процент на основе массы пролекарства. В некоторых вариантах осуществления термин «в основном неактивный» означает, что пролекарство имеет менее, чем приблизительно 5% активности соответствующего лекарственного средства, или после метаболизации *in vivo* процент на основе массы пролекарства. Дозы пролекарства и его биологически активного соединения считаются эквивалентными дозами, если они одинаковы по молярному количеству.

[00040] Термин «анти-ВИЧ средство», «антивирусное средство» или грамматический вариант относится к соединению, смеси одного или более соединений, составу, химическому средству или биологическому средству, такому как антитело, белок, пептиды, нуклеотид, другое биологическое соединение или их комбинацию, которые могут быть прямо или косвенно эффективными при ингибировании ВИЧ, лечении или профилактике ВИЧ-инфекции и/или лечения, профилактике или задержке начала или развития СПИДа и/или заболеваний или состояний, возникающих из них или связанных с ними, РНК-вирусной инфекции или их комбинации. Анти-ВИЧ средства могут включать противовирусные средства к ВИЧ, иммуномодуляторы, противoinфекционные препараты, вакцины или их комбинацию, применимые для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа. Примеры противовирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа включают, но не ограничиваются этим, под соответствующими торговыми марками или зарегистрированными торговыми марками с соответствующими заказчиками, абакавир (ABC, Ziagen®), абакавир+ламивудин (Epzicom®), абакавир+ламивудин+зидовудин (Trizivir®), ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyataz®), AZT (зидовудин, азидотимидин или Retrovir®), каправирин, дарунавир (Prezista®), ddC (залцитабин,

дидезоксицитидин или Hivid®), ddI (диданозин, дидезоксиинозин или Videx®), ddI (покрытый энтеросолюбильной оболочкой, Videx EC®), делавирдин (DLV или Rescriptor®), долутегравир (Tivicay®), доравирин (МК-1439), эфавиренз (EFV, Sustiva®, Stocrin®), эфавиренз+эмтрицитабин+тенофовир DF (Atripla®), EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозин), элвитегравир, каботегравир, долутегравир, биктегравир, эмтрицитабин (FTC, Emtriva®), эмтрицитабин+тенофовир DF (Truvada®), эмвирин (Coactinon®), энфувиртид (Fuzeon®), покрытый энтеросолюбильной оболочкой диданозин (Videx EC®), этравирин (TMC-125), фозампренавир кальция (Lexiva®), индинавир (Crixivan®, ламивудин (3TC, Epivir®), ламивудин+зидовудин (Combivir®), лопинавир, лопинавир+ритонавир (Kaletra®), маравирик (Selzentry®), нелфинавир (Viracept®), невирапин (NVP, Viramune®), PPL-100 (также известный как PL-462) (Ambrilia), ралтегравир (МК-0518 или IsentressTM), рилпивирин (Edurant®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Invirase® или Fortovase®), ставудин (d4T, дидегидродезокситимидин или Zerit®), тенофовир DF (DF=дизопроксилфумарат, TDF, Viread®), тенофовир (гексадецилоксипропил (CMX-157), тенофовира алафенамид фумарат(GS-7340), типранавир (Aptivus®) и викривирок. Некоторые из анти-ВИЧ средств, показанных выше, могут быть использованы в солевой форме; например, сульфат абакавира, мезилат делавирдина, сульфат индинавира, сульфат атазанавира, мезилат нелфинавира, мезилат саквинавира или другие соли. Анти-ВИЧ средство может обладать одной или более активностями, такими как ингибитор входа (ИВ), ингибитор слияния (ИС); ингибитор интегразы (ИИ); ингибитор протеазы (ИП); нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (нИОТ или НИОТ) или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (нниОТ или нниОТ). Анти-ВИЧ средство может включать два или более средств, раскрытых в данном изобретении. Аденозиновое производное по данному раскрытию может быть анти-ВИЧ-средством отдельно или в комбинации с другим анти-ВИЧ средством или средствами.

[00041] Если прямо не указано иное, все диапазоны, цитируемые в данном описании, являются включительными. Следует понимать, что любой диапазон, указанный в данном документе, включает в себя все поддиапазоны в пределах этого диапазона. Например, дозировка в диапазоне от «100 до 2000 мг» означает дозировку 100 мг, 101 мг, 101,1 мг, 101,01 мг и т. д. и 2000 мг, включая все дозировки в пределах диапазона. В другом неограничивающем примере диапазон времени «от 1 до 8 дней» означает 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней и 8 дней, включая все временные поддиапазоны или каждый и каждый отдельный момент времени или моменты времени в пределах диапазона. В другом неограничивающем примере гетероарильное кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», означает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также является понятным, что любой диапазон, цитируемый в данном описании, включает в пределах своего объема все поддиапазоны в пределах такого диапазона. Таким образом, например, предусмотрено, что гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от «1 до 4 гетероатомов», включает в виде его аспектов

гетероциклические кольца, содержащие от 2 до 4 гетероатомов, 3 или 4 гетероатома, от 1 до 3 гетероатомов, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома, 3 гетероатома или 4 гетероатома. В других примерах C1-C10 алкил означает алкил, содержащий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, включая все поддиапазоны. Таким образом, C1-C10 алкилом может быть метил, этил, C4 алкил, C5 алкил, C6 алкил, C7 алкил, C8 алкил, C9 алкил и C10 алкил, линейный или разветвленный. C1-C10 алкил может представлять собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-\text{C}_4\text{H}_8-$, $-\text{C}_5\text{H}_{10}-$, $-\text{C}_6\text{H}_{12}-$, $-\text{C}_7\text{H}_{14}-$, $-\text{C}_8\text{H}_{16}-$, $-\text{C}_9\text{H}_{18}-$ или $-\text{C}_{10}\text{H}_{20}-$, быть линейным или разветвленным. Подобным образом, C2-C10 алкенил означает алкенил, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, линейный или разветвленный, включая все поддиапазоны. Подходящим может быть линейный или разветвленный алкенил. C3-C10 циклоалкил означает циклоалкил, содержащий 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода, линейный или разветвленный.

[00042] Если не указано иное, открытые термины, например, «содержит», «содержащий», «включает», «включающий» и т. п. означает включающий в себя.

[00043] Формы единственного числа, используемые в данном документе, включают отсылки к множественному числу, если иное четко не следует из контекста. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в данном описании, являются приблизительными, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить с помощью данного раскрытия.

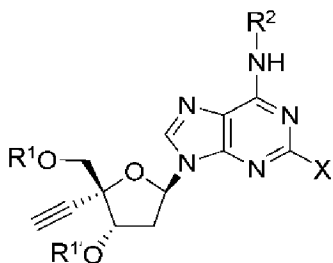
[00044] Термин «приблизительно» и его грамматические эквиваленты по отношению к контрольному числовому значению и его грамматическим эквивалентам, как используется в данном описании, может включать диапазон значений, плюс или минус 10% от значения, например, диапазон значений, плюс или минус 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от такого значения. Например, количество «приблизительно 10» включает количества от 9 до 11.

[00045] Термин «инъекция» относится к внутривенному, внутримышечному, подкожному, парентеральному, спинальному или эпидуральному введению (например, путем инъекции или инфузии). В зависимости от пути введения активный ингредиент может быть покрыт материалом для его защиты от действия кислот и других природных условий, которые могут его инактивировать. Используемое в данном документе выражение «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и вливание. Другой непарентеральный путь может включать, например, местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильных водных растворов или

дисперсий. Фармацевтическая композиция также может быть составлена в виде микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства.

Соединения согласно изобретению

[00046] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает производное аденозина, имеющее структуру формулы (1):



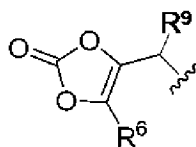
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где:

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z-$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или -

(C2-C10 алкенилен)-S-R⁵;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R⁹ независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

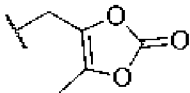
каждый из L² и L³ представляет собой двухвалентный -(C1-C10 алкилен)- или -(C2-C10 алкенилен)-; и

X представляет собой атом галогена.

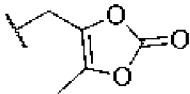
[00047] Аденозиновое производное по данному раскрытию может быть свободной формой монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления R¹, R^{1'} или R² группа аденозинового производного по данному раскрытию является свободной формой монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинации. Неограничивающие примеры производных аденозина, содержащих атом галогена, показаны в формулах (1)-(8) и (4-B).

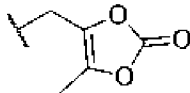
[00048] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) C1-C10 алкил и C2-C10 алкенил являются линейными или разветвленными. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (1) содержат комбинацию C1-C10 алкильных, C2-C10 алкенильных, C3-C10 циклоалкильных, 3-10-членных гетероциклоалкильных, арильных и гетероарильных групп.

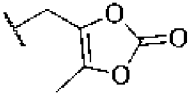
[00049] В некоторых вариантах осуществления каждый из R¹ и R^{1'} независимо выбран из одного из формул 9-24. В некоторых вариантах осуществления R² представляет

собой H, -COO(C1-C3 алкил) или . В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H.

[00050] В некоторых вариантах осуществления R² выбран из одного из формул 9-24. В некоторых вариантах осуществления каждый из R¹ и R^{1'} независимо представляет

собой H, -COO(C1-C3 алкил) или . В некоторых вариантах осуществления

R¹ представляет собой H, -COO(C1-C3 алкил) или , и R^{1'} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{1'} представляет собой H, -COO(C1-C3

алкил) или , и R¹ представляет собой H.

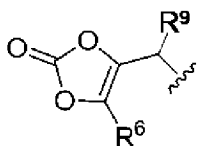
[00051] В некоторых вариантах осуществления каждый из R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, C1-C5 алкил, C2-C5 алкенил, C3-C6 циклоалкил, 3-6- членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах

осуществления каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, C1-C5 алкил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, метил, этил или изопропил.

[00052] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, C1-C5 алкил, C2-C5 алкенил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, C1-C5 алкил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H, метил, этил или изопропил.

[00053] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C1-C5 алкил или C3-C6 циклоалкил и $R^{3'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил или изопропил и $R^{3'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил и $R^{3'}$ представляет собой H.

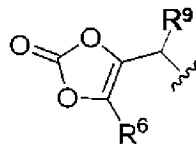
[00054] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой $-R^5$ или $-L^1-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$ и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $-L^1-R^5$ представляет собой $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-OR^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^8)-C(O)N(R^8)-R^5$ или $-C(O)O-L^2-N(R^8)-C(O)N(R^8)-R^5$. В некоторых вариантах осуществления



R^5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C2-C5 алкилен. В некоторых вариантах

осуществления L^2 представляет собой этилен или пропилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой этилен.

[00055] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) R^1 представляет собой $-C(O)O-R^5$ или $-R^5$ и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой $-C(O)O-R^5$ или $-R^5$. В некоторых вариантах



осуществления R^5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H.

[00056] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) R^1 представляет собой $-L^1-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или $-L^1-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$ и R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$ и R^1 представляет собой $-L^1-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$, R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-L^1-R^5$, R^1 представляет собой $-L^1-R^5$, и R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$. В некоторых вариантах осуществления $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$. В некоторых вариантах осуществления $-L^1-R^5$ представляет собой $-C(O)O-R^5$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

[00057] Двухвалентный линкер L^1 также может включать один или повторов той же группы или комбинацию разных групп. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит $-C(O)O-$ и C1-C10 алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит два или более повторов $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит два или более повторов $-C(O)O(CH_2)_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит

два или более повторов $-C(O)N(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит два или более повторов $-C(O)N(R^7)(CH_2)_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит комбинацию $-C(O)O-$, C1-C10 алкилена и $-C(O)N(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит комбинацию $-C(O)O-$, $-(CH_2)_n-$ и $-C(O)N(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит комбинацию $-C(O)N(R^7)-$ и C1-C10 алкилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит два или более повторов $-C(O)O(CH_2)_n-C(O)N(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)-$. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 0 до 10. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 3. Как известно специалистам, приведенные выше комбинации не являются ограничивающими примерами, и другие химически возможные комбинации L^1 также рассматриваются в настоящем изобретении.

[00058] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, C1-C5 алкил, C2-C4 алкенил, C3-C6 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил или C3-C10 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -H, C1-C5 алкил, C2-C5 алкенил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H, C1-C3 алкил или C2-C4 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C10 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропил.

[00059] В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой -H, C1-C5 алкил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C1-C5 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C3-C6 циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, метил, этил, изопропил или циклопропил.

[00060] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C1-C10 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C1-C5 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

[00061] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или C1-C10 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

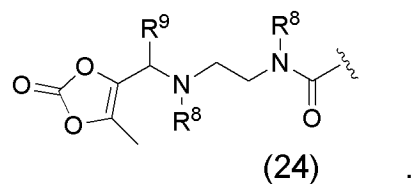
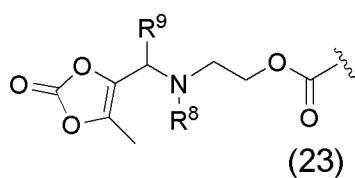
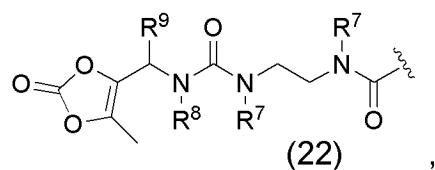
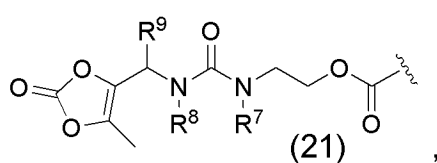
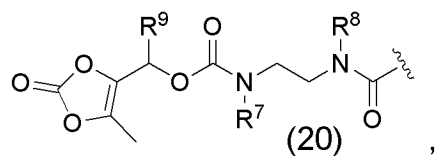
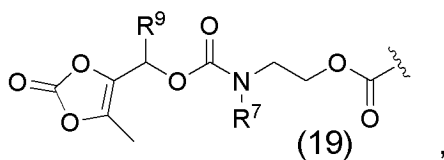
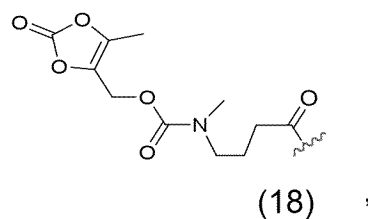
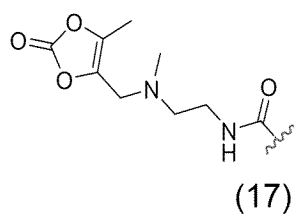
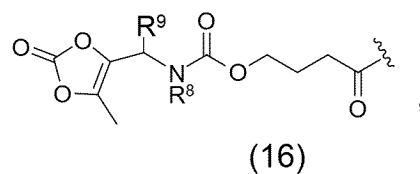
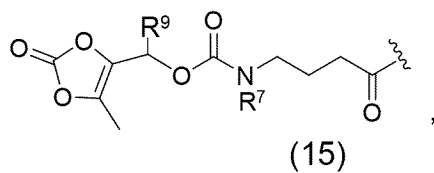
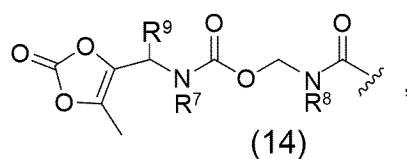
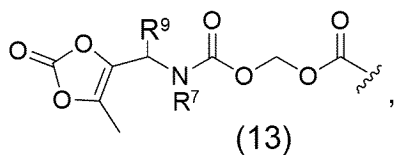
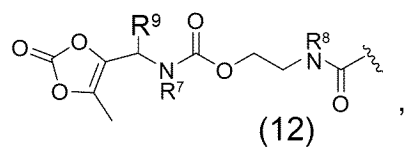
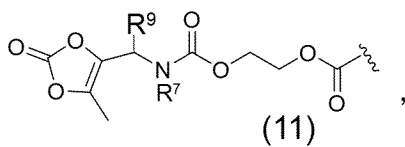
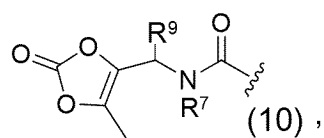
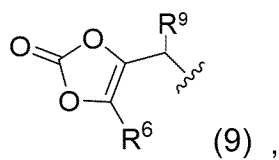
[00062] В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, C1-C5 алкил или C2-C5 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, Me или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H.

[00063] Производное аденозина по настоящему изобретению может содержать один или более его изомеров. Изомер может включать хиральный изомер, также известный как стереоизомер, который содержит один или несколько хиральных центров, таутомер, который может взаимодействовать посредством перемещения атома водорода и двойной связи, такой как аминоизомер, иминоизомер или их комбинация. В неограничивающих примерах производное аденозина может иметь аминоизомер, иминоизомер или их комбинацию. В дополнительных неограничивающих примерах производное аденозина может включать энантиомеры, диастереомеры и цис/транс-изомеры, таутомеры или их комбинации. Также включен изомер, который может обладать активностью ингибитора обратной транскриптазы (RTI) *in vivo*.

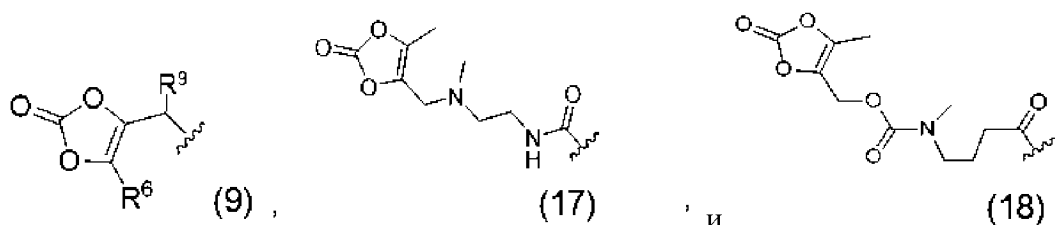
[00064] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) X представляет собой атом галогена, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода (альтернативно называемые фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I)). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Br.

[00065] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^1 , $R^{1'}$ и R^2 , каждый из которых независимо содержит один или более 5-10-членных гетероциклических колец. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ или R^2 независимо содержит 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо или 6-10-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо содержит 6-10-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо содержит 5-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо содержит 6-членное гетероциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо по данному

раскрытию может иметь один или более заместителей. В некоторых вариантах осуществления 5-членное гетероциклическое кольцо содержит 1-4 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O, S. В некоторых вариантах осуществления 5-членное гетероциклическое кольцо содержит 1-3 атома O. В некоторых вариантах осуществления 5-членное кольцо представляет собой циклический карбонат. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо содержит 5-членное гетероциклическое кольцо формул 9-24, раскрытых в настоящем документе. В других дополнительных вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^1 , $R^{1'}$ и R^2 , каждый из которых независимо содержит вышеупомянутую группу $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$. В некоторых вариантах осуществления $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ выбран из формул 9-24:



[00066] В некоторых вариантах осуществления $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ выбран из группы, состоящей из:



[00067] В некоторых вариантах осуществления аденозиновое производное по данному раскрытию содержит R^1 и $R^{1'}$, каждый из которых независимо представляет собой $-H$, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$, и R^2 , который представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, или одну из формул 9-24.

[00068] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^1 и $R^{1'}$, каждый из которых независимо представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$, и R^2 , который представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[00069] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^2 , который представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$, и R^1 , который представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

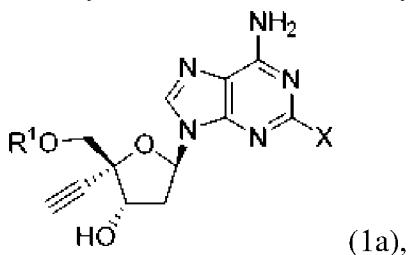
[00070] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^2 , который представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$, и R^1 , который представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[00071] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^1 и $R^{1'}$, каждый из которых представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24, и R^2 , который представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24.

[00072] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению содержит R^1 , который представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24, и R^2 , который представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24.

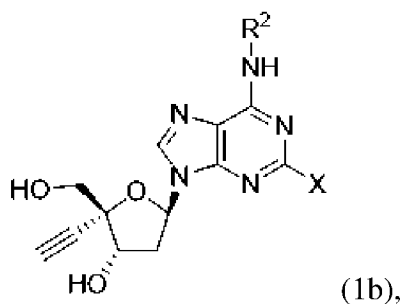
[00073] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо выбран из одного из формул 9-24.

[00074] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к производному аденозина, имеющему структуру формулы (1a):



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где R^1 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

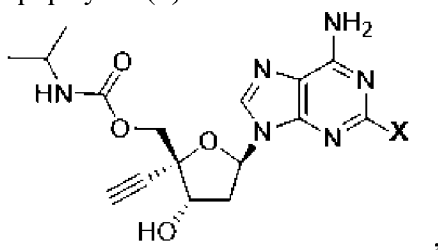
[00075] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к производному аденозина, имеющему структуру формулы (1b):



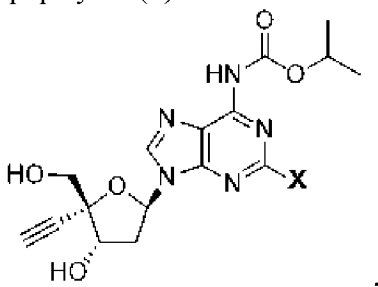
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру или сольвату, где R^2 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

[00076] В некоторых вариантах осуществления аденозиновое производное по данному раскрытию выбрано из группы, состоящей из:

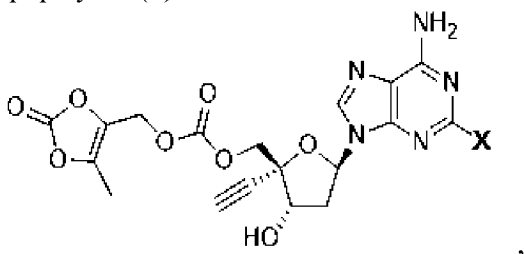
формулы (2):



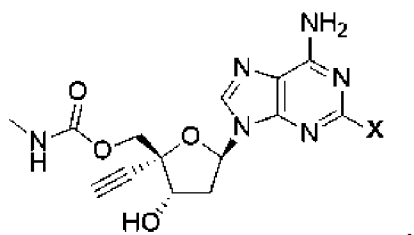
формулы (3):



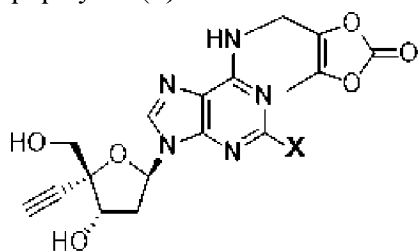
формулы (4):



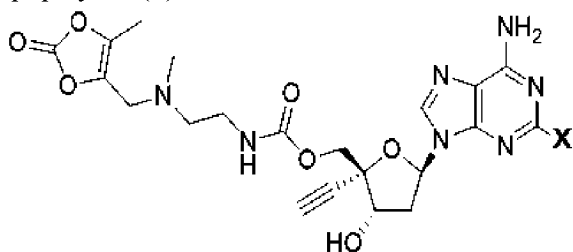
формулы (5):



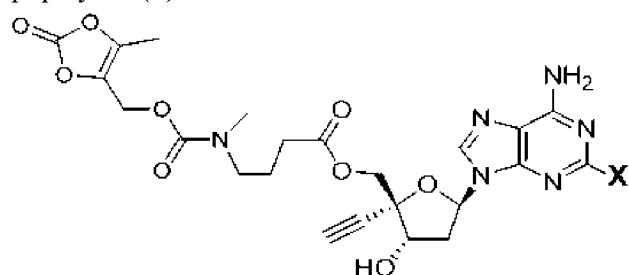
формулы (6):



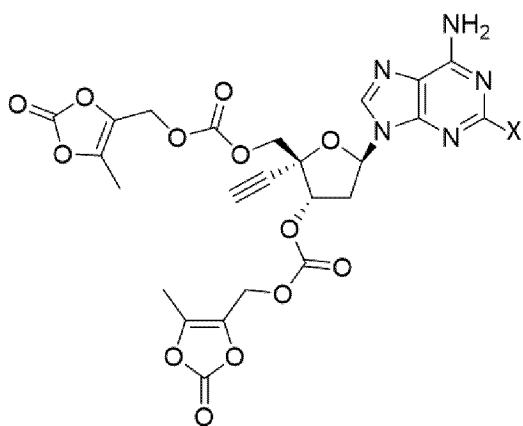
формулы (7):



формулы (8):



формулы (4-B):

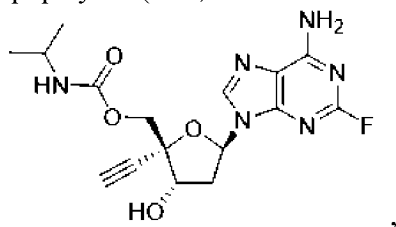


или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват, где X представляет собой соединение, описанное в настоящем документе.

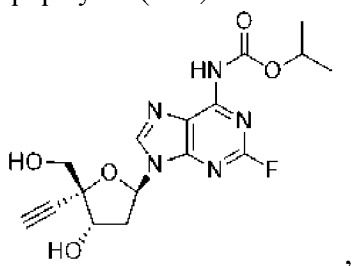
[00077] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl, F или Br. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой F.

[00078] В дополнительных вариантах осуществления аденозиновое производное по данному раскрытию выбрано из группы, состоящей из:

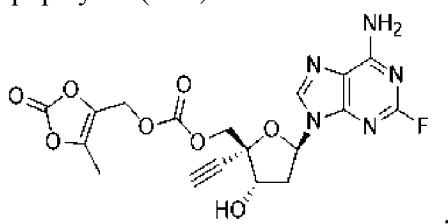
формулы (2-A):



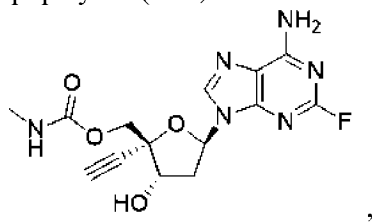
формулы (3-A):



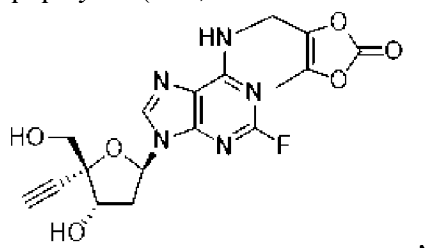
формулы (4-A):



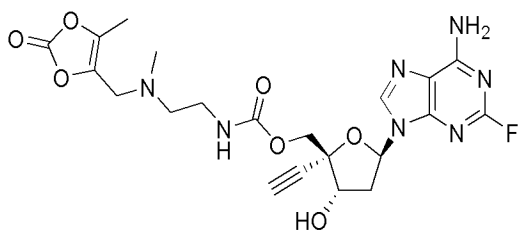
формулы (5-A):



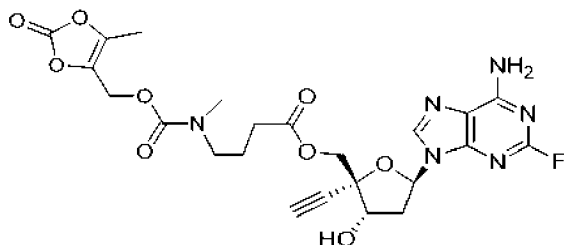
формулы (6-A):



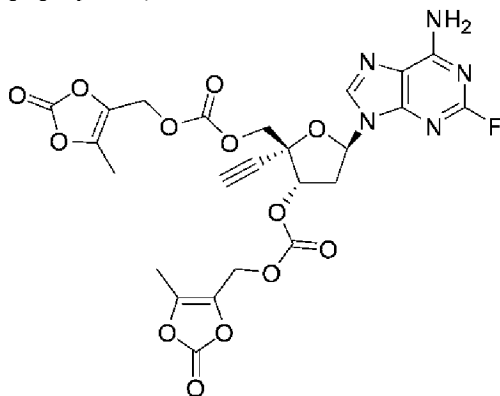
формулы (7-A):



формулы (8-A):



формулы (4-C):



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват.

[00079] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамата, изопропил-(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)карбамата, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбоната, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-метилкарбамата, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-(метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)амино)этил)карбамата, [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метил-4-[метил-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил]амино]бутаноата и его фармацевтически приемлемой соли.

[00080] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по

настоящему изобретению представляет собой изомер формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b) или формулы (1-A)-(8-A). В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой стереоизомер, например, энантиомер или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы, обладающий активностью *in vivo*.

[00081] Производное аденозина по настоящему изобретению может претерпевать превращение в целевое лекарственное средство, и может проявлять активность ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активность терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активность ингибитора транслокации ДНК *in vivo*, или их комбинацию.

[00082] Производное аденозина по настоящему изобретению может представлять собой пролекарство, которое не имеет или имеет ограниченную активность в своей оригинальной (т.е. исходной) форме, показанной в данном документе, и может метаболизироваться *in vivo* для проявления желаемой активности целевого лекарственного средства, , включая активность ингибитора обратной транскриптазы, активность терминатора цепи обратной транскриптазы, активность ингибитора транслокации ДНК или их комбинацию.

[00083] Не желая быть связанными конкретным механизмом или теорией, заявители обнаружили, что производные аденозина по настоящему изобретению могут метаболизироваться *in vivo* с образованием соединения или смеси соединений, подобных или таких же, как целевое лекарственное средство 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксаденозин (EFdA), обладающий ингибирующей активностью в отношении обратной транскриптазы и другими противовирусными свойствами.

[00084] Как раскрыто в данном изобретении, аденозиновое производное по данному раскрытию может содержать их изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры и/или таутомеры), одну или более их фармацевтически приемлемых солей, один или более сольватов, включая их гидраты, их сольватированные соли или их смесь.

[00085] Производные аденозина также описаны в WO 2021/021717, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции по изобретению

[00086] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим производное аденозина, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

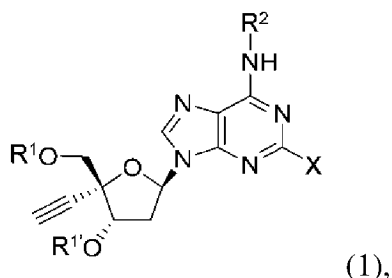
[00087] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективную дозу (a) ингибитора капсида (CA); и (b) производного аденозина, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый

[00092] В некоторых вариантах осуществления анти-ВИЧ средство представляет

собой ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратной транскриптазы выбран из группы, состоящей из 3'-азидо-3'-дезокситимидина (AZT), 2',3'-дидезоксиинозина (ddl), 2',3'-дидезоксицитидина (ddC), d4T, 3ТС, абакавира, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила фумарата, невирапина, делавирдина, эфавиренза, рилпивирина и доравирина.

[00093] Композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания, включая, помимо прочего, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1). В некоторых вариантах осуществления ВИЧ-1 обладает множественной лекарственной устойчивостью.

[00094] В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина формулы (1):



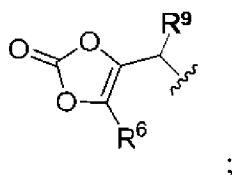
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват,

где:

R^1 , $R^{1'}$ и R^2 каждый независимо представляет собой -H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой -H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкил})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-$

$C(O)N(R^8)-R^5$ -, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

-Z- представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R^9 независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

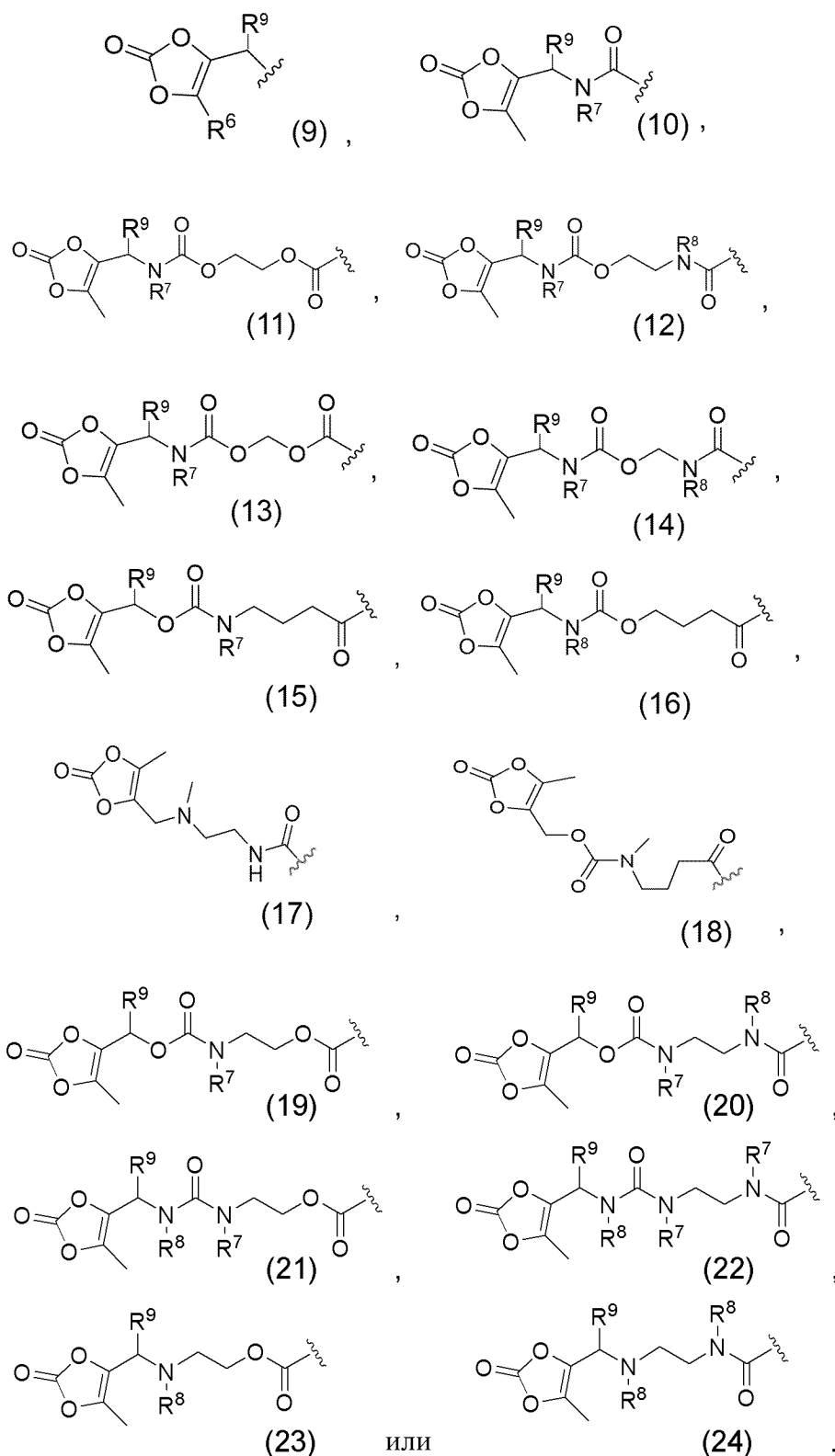
каждый из L^2 и L^3 представляет собой двухвалентный $-(C1-C10 \text{ алкилен})-$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-$; и

X представляет собой атом галогена.

[00095] В некоторых вариантах осуществления формулы (1) C1-C10 алкил и C2-C10 алкенил являются линейными или разветвленными. В некоторых вариантах осуществления аденозиновое производное фармацевтических композиций включает комбинацию C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C3-C10 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[00096] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе производное аденозина включает двухвалентный линкер L^1 , который содержит один или несколько повторов одной и той же группы или комбинации различных групп, как раскрыто в настоящем документе. Неограничивающие примеры линкера L^1 и других химически возможных комбинаций включают в себя такие, которые описаны выше, например, в формуле (1).

[00097] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой R^5 , $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$. В некоторых вариантах осуществления структура R^5 , $-L^1-R^5$ и $-Z-L^4-R^5$ представляет собой:



[00098] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где R^1 и $R^{1'}$ H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ и R^2 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[00099] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном

документе, где R^1 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ и R^2 представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[000100] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где R^2 представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ и R^1 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[000101] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где R^2 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ или $-C(O)OR^4$ и каждый из R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$ или один из формул 9-24.

[000102] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где каждый из R^1 и $R^{1'}$ независимо представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24 и R^2 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24.

[000103] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где R^1 представляет собой $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24, и R^2 представляет собой H , $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$, $-Z-L^4-R^5$ или один из формул 9-24.

[000104] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина, раскрытое в данном документе, где каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо выбран из одного из формул 9-24.

[000105] В некоторых вариантах осуществления R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой $-H$, $C1-C10$ алкил, $C2-C10$ алкенил или $C3-C10$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой $-H$, $C1-C5$ алкил, $C2-C5$ алкенил или $C3-C6$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^3 , $R^{3'}$ и R^4 независимо представляет собой H или $C1-C5$ алкил. В некоторых вариантах осуществления $C1-C5$ алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой $-H$, метил или изопропил.

[000106] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H , $C1-C5$ алкил, $C2-C4$ алкенил, $C3-C6$ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-H$, $C1-C10$ алкил, $C2-C10$ алкенил или $C3-C10$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-H$, $C1-C5$ алкил, $C2-C5$ алкенил или $C3-C6$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H , $C1-C3$ алкил или $C2-C4$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $C1-C10$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $C1-C5$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $C1-C3$ алкил. В некоторых

вариантах осуществления R^6 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропил.

[000107] В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой -H, C1-C5 алкил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C1-C5 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления C3-C6 циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, метил, этил, изопропил или циклопропил.

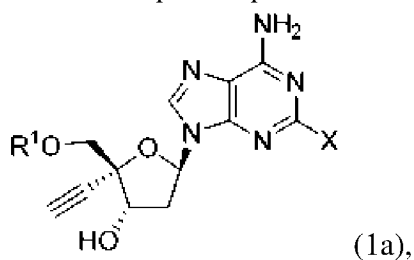
[000108] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C1-C10 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления C1-C5 алкил представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

[000109] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или C1-C10 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой H.

[000110] В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, C1-C5 алкил или C2-C5 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или C1-C5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой C1-C3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H, F, Me или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или Me. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой H.

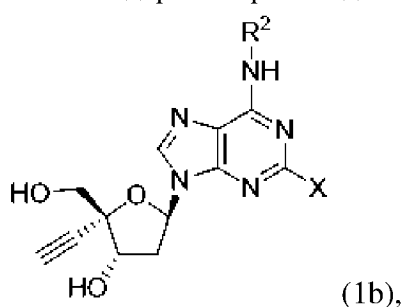
[000111] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой атом галогена, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода (альтернативно обозначаемый как фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I)). В одном варианте осуществления X представляет собой F. В другом варианте осуществления X представляет собой Cl. В еще одном варианте осуществления X представляет собой Br. В настоящем документе представлены неограничивающие примеры производных аденозина по настоящему изобретению.

[000112] В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина формулы (1a):



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где R^1 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

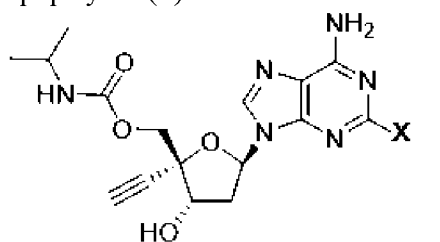
[000113] В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит производное аденозина формулы (1b):



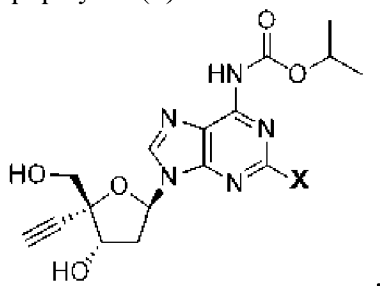
или его фармацевтически приемлемую соли, таутомер или сольват, где R^2 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

[000114] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по данному раскрытию содержит аденозиновое производное, характеризующееся формулой, выбранной из группы, состоящей из:

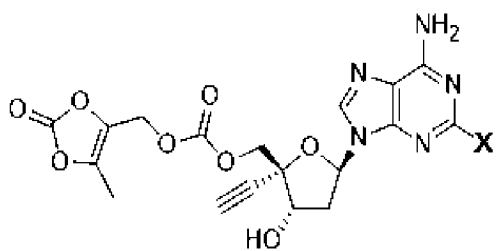
формулы (2):



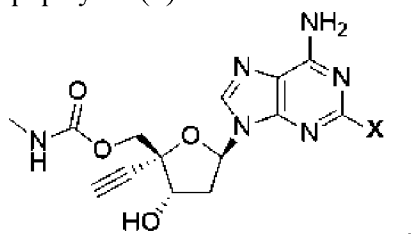
формулы (3):



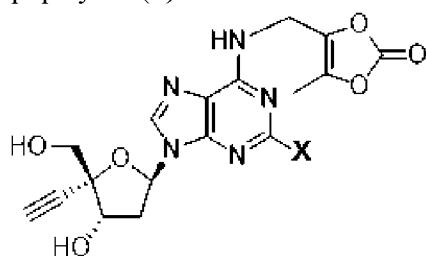
формулы (4):



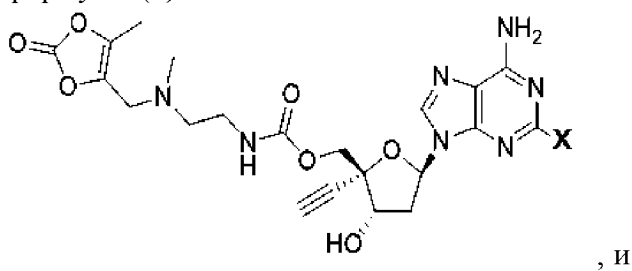
формулы (5):



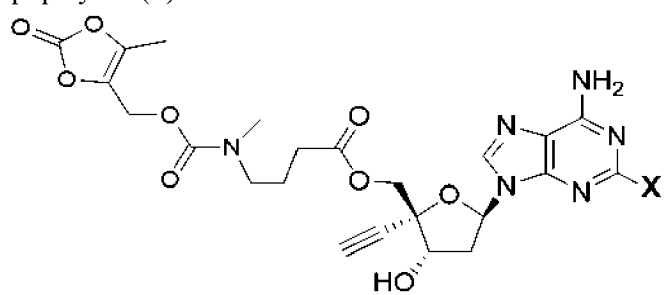
формулы (6):



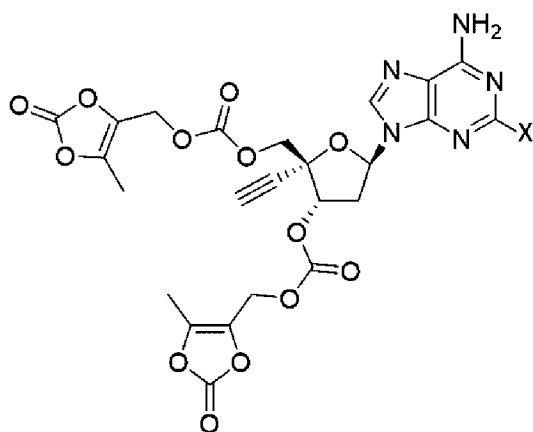
формулы (7):



формулы (8):



формулы (4-B):



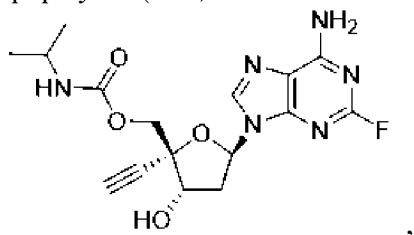
или фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата или их комбинации.

[000115] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl, F или Br.

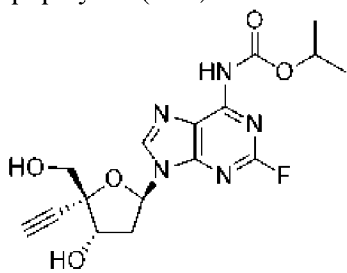
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой F.

[000116] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по данному раскрытию содержит аденозиновое производное, характеризующееся формулой, выбранной из группы, состоящей из:

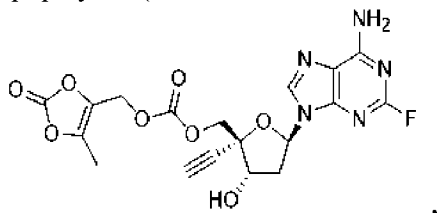
формулы (2-A):



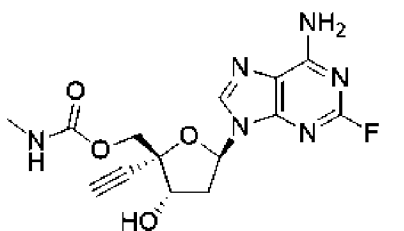
формулы (3-A):



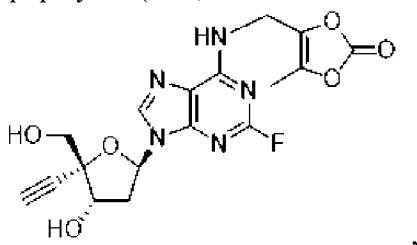
формулы (4-A):



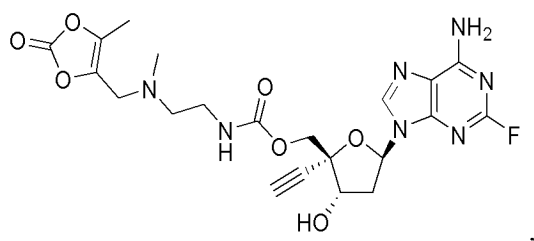
формулы (5-A):



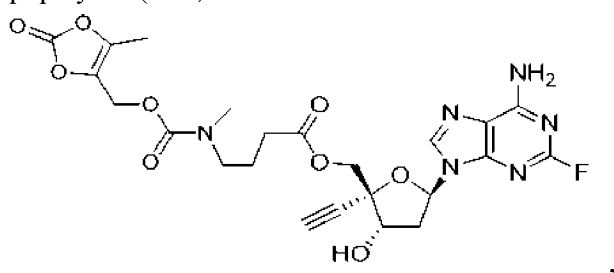
формулы (6-A):



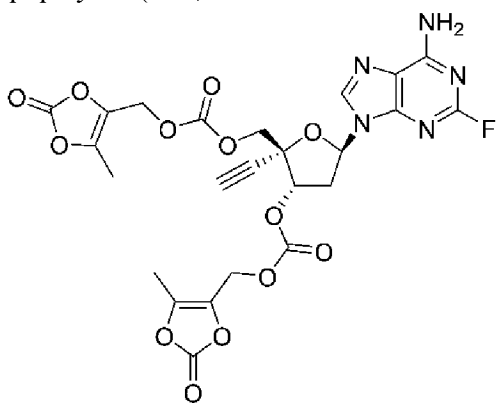
формулы (7-A):



формулы (8-A):



формулы (4-C):



его стереоизомера, его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

[000117] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина фармацевтической композиции представляет собой соединение формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b), формулы (1-A)-(8-A), формулы (4-B) или формулы (4-C).

[000118] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина фармацевтической композиции представляет собой изомер формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b), формулы (1-A)-(8-A), формулы (4-B) или формулы (4-C). Могут быть пригодными изомеры, описанные выше, такие как таутомеры, энантиомеры, диастереомеры, цис/транс-изомеры или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой стереоизомер, например, энантиомер или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы, обладающий активностью *in vivo*.

[000119] Как раскрыто в настоящем документе, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать производное аденозина, выбранное из группы, состоящей из: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамата, изопропил-(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)карбамата, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбоната, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-метилкарбамата, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-(метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)амино)этил)карбамата, [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метил-4-[метил-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил]амино]бутаноата и его фармацевтически приемлемых солей.

[000120] Как раскрыто выше, фармацевтическая композиция по данному раскрытию, содержащая аденозиновое производное, может быть свободной формой монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления R^1 и/или R^2 группа раскрытого в данном изобретении аденозинового производного представляет собой свободную форму монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинацию.

[000121] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 10 мг до 2000 мг, например, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг или около 2000 мг производного аденозина, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата, включая все диапазоны и значения между ними. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1900 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до

1700 мг, от 100 мг до 1600 мг, от 100 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1400 мг, от 100 мг до 1300 мг, от 100 мг до 1200 мг, от 100 мг до 1100 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 100 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 100 мг до 600 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг или от 100 мг до 300 мг, от 200 мг до 1000 мг, от 300 мг до 1000 мг, от 400 мг до 1000 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 600 мг до 1000 мг, от 700 мг до 1000 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 900 мг до 1000 мг, от 200 мг до 1200 мг, от 300 мг до 1200 мг, от 400 мг до 1200 мг, от 500 мг до 1200 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 700 мг до 1200 мг, от 800 мг до 1200 мг, от 900 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1200, 200 мг до 2000 мг, от 300 мг до 2000 мг, от 400 мг до 2000 мг, от 500 мг до 2000 мг, от 600 мг до 2000 мг, от 700 мг до 2000 мг, от 800 мг до 2000 мг, от 900 мг до 2000 мг или от 1000 мг до 2000 производного аденозина, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 700 мг до 2000 мг описанного в данном документе производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 700 мг до 1200 мг описанного в данном документе производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000122] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 10 мг до 2000 мг, например, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг или около 2000 мг анти-ВИЧ средства, включая все диапазоны и значения между ними. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 1600 мг, от 100 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1400 мг, от 100 мг до 1200 мг, от 100 мг до 1100 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 100 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 100 мг до 600 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг или от 100 мг до 300 мг, от 200 мг до 1200 мг, от 300 мг до 1200 мг, от 400 мг до 1200 мг, от 500 мг до 1200 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 700 мг до 1200 мг, от 800 мг до 1200 мг, от 900 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1200, 1000 мг до 2000 мг анти-ВИЧ средства. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 700 мг до 1000 мг анти-ВИЧ средства.

[000123] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 10 мг до 2000 мг, например, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг или около 2000 мг ингибитора СА, например, ленакапавира. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция

содержит от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 1600 мг, от 100 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1400 мг, от 100 мг до 1200 мг, от 100 мг до 1100 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 100 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 100 мг до 600 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг или от 100 мг до 300 мг, от 200 мг до 1200 мг, от 300 мг до 1200 мг, от 400 мг до 1200 мг, от 500 мг до 1200 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 700 мг до 1200 мг, от 800 мг до 1200 мг, от 900 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1200, 1000 мг до 2000 мг ингибитора СА, например, ленакапавира. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 700 мг до 1000 мг ингибитора СА.

[000124] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель.

[000125] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей включают фармацевтические вспомогательные вещества, поверхностно-активное вещество, эмульгатор, наполнитель, носитель, изотонирующую добавку, диспергирующее средство, модификатор вязкости, ресуспендирующее средство, буфер или их комбинацию. Фармацевтические вспомогательные вещества как правило не обладают свойствам медицинского или лекарственного активного ингредиента, также известного как активный фармацевтический ингредиент (АФИ), и как правило используются для оптимизации процесса изготовления или способа упаковки активных ингредиентов или для доставки АФИ пациенту или другому субъекту. Также могут быть подходящими фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательные вещества или неактивные ингредиенты из базы данных неактивных ингредиентов, доступных от US FDA (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>). Также могут быть подходящими некоторые из в целом признанных безопасными (GRAS) пищевых продуктов, доступных из базы данных веществ US FDA's GRAS (SCOGS) (<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>).

[000126] В некоторых вариантах осуществления данного раскрытия фармацевтически приемлемый носитель включает гуммиарабик, животные масла, бензиловый спирт, бензилбензоат, стеарат кальция, карбомеры, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, холестерин, циклодекстрины, декстрозу, диэтаноламин, эмульгирующий воск, этиленгликольпальмитостеарат, глицерин, глицеринмоностеарат, глицеринстеарат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, водный, гистидин, хлористоводородную кислоту, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPBCD), гипермеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), ланолин, ланолиновые спирты, лецитин, триглицериды со средней длиной цепи, металлсодержащие мыла, метилцеллюлозу, минеральное масло, одноосновный фосфат натрия, моноэтаноламин, олеиновую кислоту, полиэтиленгликоли (PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000), сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена (полоксамер), сложные эфиры полиоксиэтиленалкила, полиоксиэтиленовое касторовое масло, производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полисорбат, полиоксиэтилен (20)

сорбитанмонолаурат (Tween 20, полисорбат 20), полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат (Tween 80, полисорбат 80), повидон, пропиленгликоль альгинат, соляной раствор, хлорид натрия, цитрат натрия, цитрат натрия дигидрат, гидроксид натрия, лаурилсульфат натрия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия, сложные эфиры сорбита, стеариновую кислоту, стеариловый спирт, подсолнечное масло, трагакант, триэтаноламин, растительные масла, воду, ксантановую камедь или их комбинации.

[000127] В дополнительных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает декстрозу, глицерин, гистидин, хлористоводородную кислоту, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD), гипермеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC)), полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат (Tween 20, полисорбат 20), политиленгликоли (PEG 400, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000), сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена (полоксамер 188, полоксамер 407), полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат (Tween 80, полисорбат 80), соляной раствор, хлорид натрия, цитрат натрия, цитрат натрия дигидрат, лаурилсульфат натрия, одноосновный фосфат натрия, двухосновный фосфат натрия или их комбинацию

[000128] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина, например, соединение формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b) или формулы (1-A)-(8-A), и анти-ВИЧ средство, например, ингибитор СА, объединены в один состав, который можно вводить субъекту. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина и анти-ВИЧ средство, например, ингибитор СА, представлены в виде отдельных составов, которые можно вводить субъекту одновременно или последовательно. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также можно вводить с одним или несколькими дополнительными анти-ВИЧ средствами в отдельных составах, которые можно вводить субъекту одновременно.

[000129] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту одновременно с, до или после ингибитора СА. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина и ингибитор СА периодически вводят субъекту.

[000130] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для перорального, внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В зависимости от пути введения активный ингредиент может быть покрыт материалом для его защиты от действия кислот и других природных условий, которые могут его инактивировать. Используемое в данном документе выражение «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и

вливание. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть введена непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, *например*, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных водных растворов или дисперсий. Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства.

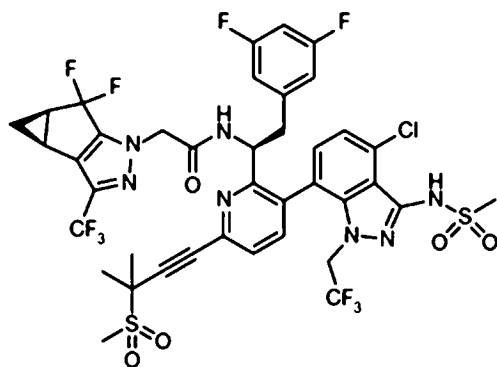
Способы по изобретению

[000131] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы (а) анти-ВИЧ средства; и (b) раскрытого в данном документе производного аденозина, композиции на его основе или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000132] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ВИЧ-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы (а) анти-ВИЧ средства; и (b) раскрытого в данном документе производного аденозина, композиции на его основе или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000133] В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов анти-ВИЧ средство выбрано из группы, состоящей из абакавира, абакавира сульфата, ламивудина, ампренавира, атазанавира, атазанавира сульфата, AZT, биктагревира, каботегравира, дарунавира, дидезоксицитидина, дидезоксиинозина, долутегравира, доравирина, эфавиренца, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксияденозина, элвитегравира, этравирина, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, ламивудина, лопинавира, комбинации лопинавира и ритонавира, дарунавира, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, нелфинавира, нелфинавира мезилата, невирапина, PPL-100, ралтегравира, рилпивирина, ставудина, типранавира, викривирока, одного или нескольких ингибиторов капсида (CA) и GS-6207 (ленакапавир) или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления анти-ВИЧ средство представляет собой ингибитор капсида (CA). Ингибиторы капсида (также называемые ингибиторами капсида ВИЧ-1) раскрыты в WO 2018/0145021, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой ингибитор полимеризации капсида или соединение, разрушающее капсид, ингибитор нуклеокапсида ВИЧ p7 (NCp7) или ингибитор капсидного белка p24 ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CA представляет собой ленакапавир. В некоторых вариантах осуществления анти-ВИЧ средство представляет собой ленакапавир.

[000134] Ленакапавир, используемый в данном документе, относится к соединению, имеющему структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата. Коммерчески доступный ленакапавир может быть подходящим для раскрытых способов.

[000135] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы (а) ингибитора капсида (СА); и (b) раскрытого в данном документе производного аденозина, композиции на его основе или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата. В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой ленакапавир.

[000136] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения ВИЧ-инфекции, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы (а) ингибитора капсида (СА); и (b) раскрытого в данном документе производного аденозина, композиции на его основе или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата. В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида представляет собой ленакапавир.

[000137] В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида (СА), такой как указанный выше ленакапавир, вводят субъекту в дозе (эффективной дозе) от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 1600 мг, от 100 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1400 мг, от 100 мг до 1200 мг, от 100 мг до 1100 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 100 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 100 мг до 600 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг или 100 мг до 300 мг, от 200 мг до 1200 мг, от 300 мг до 1200 мг, от 400 мг до 1200 мг, от 500 мг до 1200 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 700 мг до 1200 мг, от 800 мг до 1200 мг, от 900 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1200, от 1000 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА вводят субъекту в эффективной дозе в диапазоне от 700 мг до 1000 мг с использованием одного из графиков введения, описанных выше и далее. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА вводят субъекту в одинарной дозе в диапазоне от 100 мг до 2000 мг каждые 6 месяцев. Ингибитор СА можно вводить субъекту посредством одной или нескольких инъекций.

[000138] В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора капсида (СА), такого как указанный выше ленакапавир, вводимая субъекту, находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг каждые 1-7 дней до около одного раза каждые 8 недель. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА составляет 300 мг

[illegible]

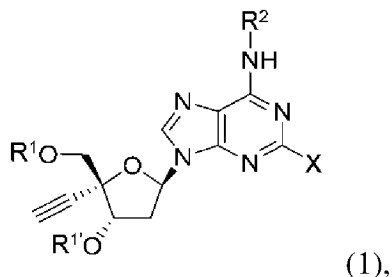
диапазоне от 700 мг до 2000 мг один раз в месяц (QM). Ингибитор СА можно вводить субъекту перорально с пищей или без нее. Ингибитор СА также можно вводить субъекту с помощью инъекций, например, в брюшную полость с помощью подкожных инъекций.

[000139] В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят перорально субъекту. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят перорально субъекту в дозе от 100 мг до 1000 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят перорально в дозе от 300 мг до 600 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят перорально в дозе 300 мг или 600 мг в день.

[000140] В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят инъекцией подкожно. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят подкожно в дозе от 500 мг до 1500 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят подкожно в дозе от 800 мг до 100 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ленакапавир вводят подкожно в дозе 927 мг в день.

[000141] Производное аденозина, подходящее для использования в раскрытых способах, может представлять собой любое производное аденозина, его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, описанные в настоящем документе.

[000142] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (1):



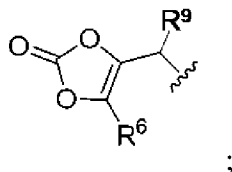
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват,

где:

R^1 , $R^{1'}$ и R^2 каждый независимо представляет собой -H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой -H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, -

(C1-C10 алкил)-S-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-O-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-S-R⁵, -C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-O-R⁵, -C(O)O-L²-S-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-O-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-S-R⁵, -C(O)N(R⁷)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-S-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-O-R⁵ или -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-S-R⁵;

-Z- представляет собой -C(O)-, -C(O)O- или -C(O)N(R⁷)-;

-L⁴-R⁵ представляет собой -(C1-C10 алкилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C1-C10 алкилен)-O-R⁵, -(C1-C10 алкилен)-S-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C2-C10 алкенилен)-O-R⁵ или -(C2-C10 алкенилен)-S-R⁵;

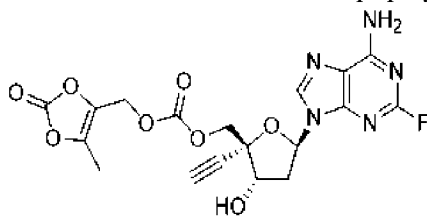
каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R⁹ независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

каждый из L² и L³ представляет собой двухвалентный -(C1-C10 алкилен)- или -(C2-C10 алкенилен)-; и

X представляет собой атом галогена.

[000143] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b), формулы (1-A)-(8-A), формулы (4-B) или формулы (4-C). В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (4-A) или формулы (4-C). В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (4-A) имеющее структуру:



, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват,

[000144] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению производное аденозина представляет собой изомер формулы (1)-(8), формулы (1a), формулы (1b), формулы (1-A)-(8-A), формулы (4-B) или формулы (4-C). Подходящими могут быть описанные выше изомеры, такие как таутомеры, стереоизомеры, цис/транс-изомеры или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер производного аденозина, описанный в настоящем документе, представляет собой энантиомер и/или диастереомер. В некоторых вариантах осуществления изомер представляет собой ингибитор обратной транскриптазы,

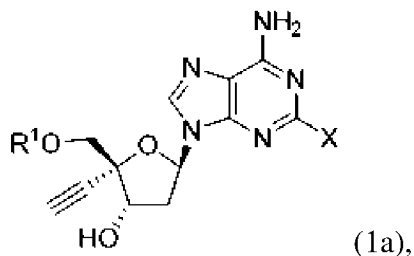
обладающий активностью *in vivo*.

[000145] В некоторых вариантах осуществления настоящих способов производные аденозина формулы (1) содержат C1-C10 алкил и/или C2-C10 алкенил, которые являются линейными или разветвленными. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина содержит комбинацию C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C3-C10 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

[000146] В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению производное аденозина включает двухвалентный линкер L^1 , который содержит один или несколько повторов одной и той же группы или комбинации различных групп, как раскрыто в настоящем документе. Неограничивающие примеры линкера L^1 и других химически возможных комбинаций включают в себя такие, которые описаны выше, например, в формуле (1).

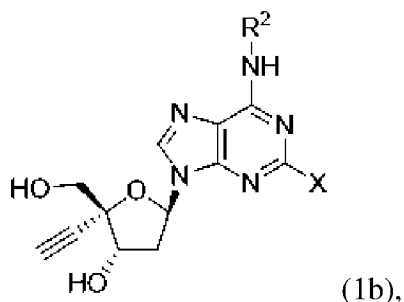
[000147] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой атом галогена, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода (альтернативно обозначаемый как фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I)). В одном варианте осуществления X представляет собой F. В другом варианте осуществления X представляет собой Cl. В еще одном варианте осуществления X представляет собой Br. В настоящем документе представлены неограничивающие примеры производных аденозина по настоящему изобретению.

[000148] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (1a):



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват, где R^1 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

[000149] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина для применения в раскрытых способах представляет собой соединение формулы (1b):

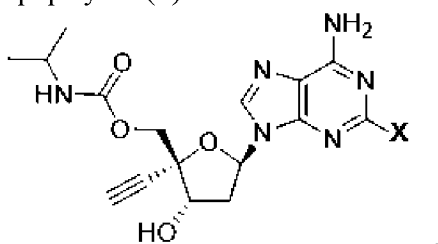


или его фармацевтически приемлемую соли, таутомер или сольват, где R^2 и X имеют значения, указанные выше для формулы (1).

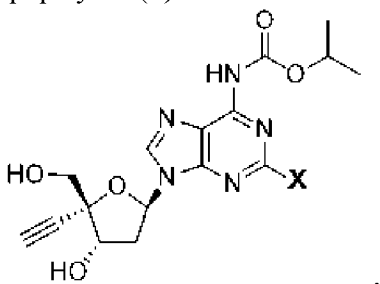
[000150] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем

документе, включают производное аденозина, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

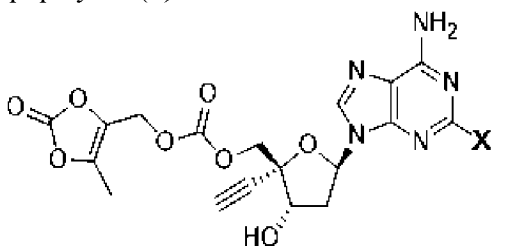
формулы (2):



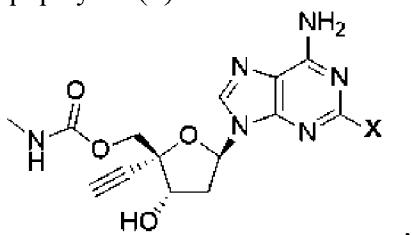
формулы (3):



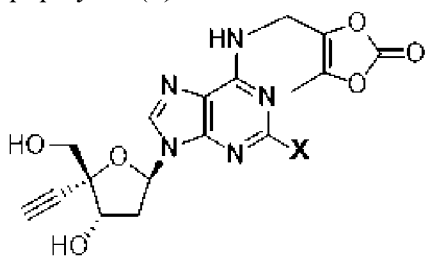
формулы (4):



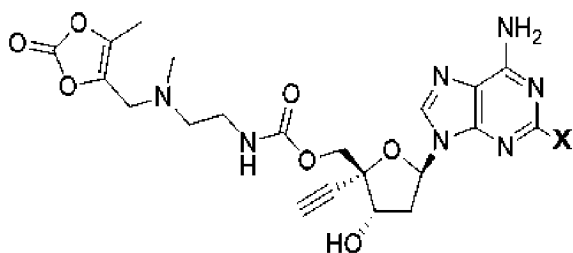
формулы (5):



формулы (6):

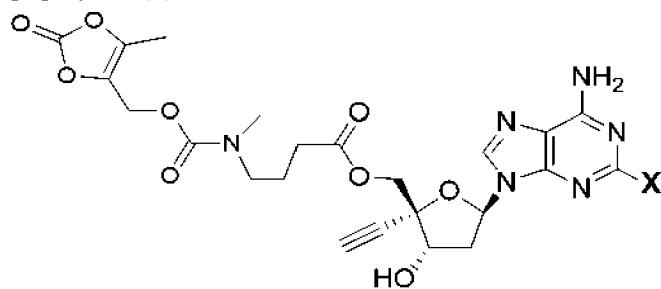


формулы (7):



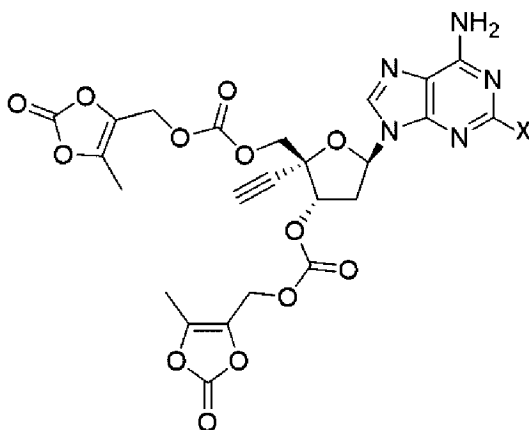
, и

формулы (8):



,

формулы (4-B):



,

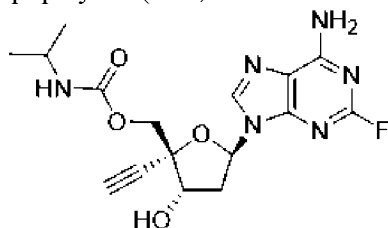
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000151] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl, F или Br.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой F.

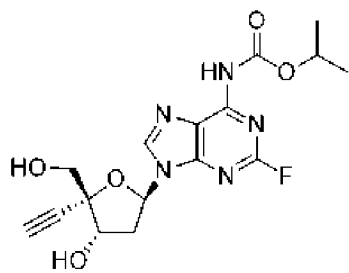
[000152] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают производное аденозина, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

формулы (2-A):

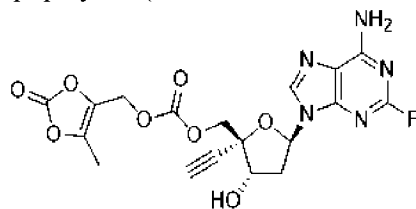


,

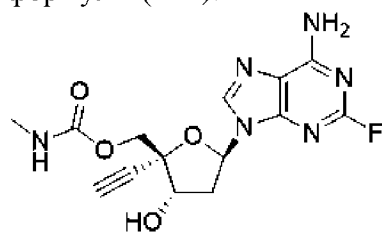
формулы (3-A):



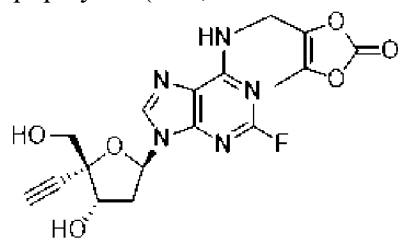
формулы (4-A):



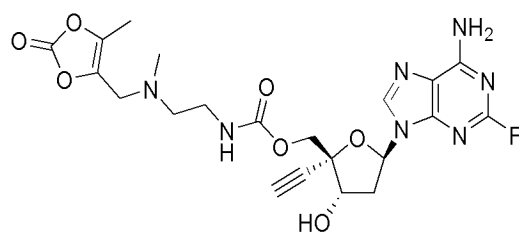
формулы (5-A):



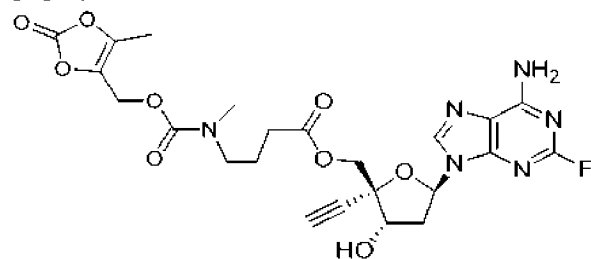
формулы (6-A):



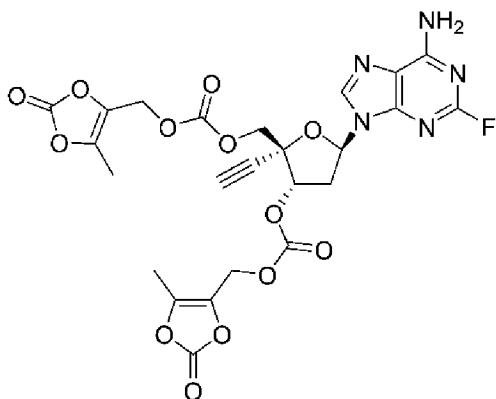
формулы (7-A):



формулы (8-A):



формулы (4-C):



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

[000153] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают производное аденозина, выбранное из группы, состоящей из: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамата, изопропил-(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)карбамата, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбоната, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-метилкарбамата, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-(2-(метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)амино)этил)карбамата, [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]метил-4-[метил-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонил]амино]бутаноата и его фармацевтически приемлемых солей.

[000154] Как раскрыто выше, производное аденозина, подходящее для применения в раскрытых способах, может не содержать монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления R^1 и/или R^2 группа раскрытого в данном изобретении аденозинового производного представляет собой свободную форму монофосфатной группы, дифосфатной группы, трифосфатной группы или их комбинацию.

[000155] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту в дозе (эффективной дозе) в диапазоне от около 10 мг до около 2000 мг, например, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг или около 2000 мг, включая все диапазоны и значения между ними. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту в дозе

(эффективной дозе) в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1900 мг, от 100 мг до 1800 мг, от 100 мг до 1700 мг, от 100 мг до 1600 мг, от 100 мг до 1500 мг, от 100 мг до 1400 мг, от 100 мг до 1300 мг, от 100 мг до 1200 мг, от 100 мг до 1100 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 100 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 100 мг до 600 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг или от 100 мг до 300 мг, от 200 мг до 1000 мг, от 300 мг до 1000 мг, от 400 мг до 1000 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 600 мг до 1000 мг, от 700 мг до 1000 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 900 мг до 1000 мг, от 200 мг до 1200 мг, от 300 мг до 1200 мг, от 400 мг до 1200 мг, от 500 мг до 1200 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 700 мг до 1200 мг, от 800 мг до 1200 мг, от 900 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1200, 200 мг до 2000 мг, от 300 мг до 2000 мг, от 400 мг до 2000 мг, от 500 мг до 2000 мг, от 600 мг до 2000 мг, от 700 мг до 2000 мг, от 800 мг до 2000 мг, от 900 мг до 2000 мг или от 1000 мг до 2000. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту в дозе (эффективной дозе) в диапазоне от 700 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту в дозе (эффективной дозе) в диапазоне от 700 мг до 1200 мг.

[000156] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту посредством внутримышечной (IM) инъекции, подкожной (SC) инъекции, внутривенной (IV) инъекции, перорального введения, применения имплантата или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер или сольват вводят субъекту с помощью IM и/или SC введения. Применение имплантата может включать имплантируемое устройство или пленку, которая содержит фармацевтическую композицию, раскрытую в данном изобретении. Применение имплантата может включать вагинальное кольцо, пленку, мембрану, пластырь, другие устройства или их комбинацию.

[000157] В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы включают введение эффективных доз посредством перорального введения и/или путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы включают введение эффективных доз посредством перорального введения. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе способ включает введение субъекту эффективных доз перорально, например, путем приема одной или нескольких таблеток от одного раза в неделю (QW) до одного раза в 8 недель (Q8W). В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем документе способ включает введение субъекту эффективных доз путем инъекции, например, путем одной или нескольких инъекций каждый месяц, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев, каждые шесть месяцев, каждые семь месяцев, каждые восемь месяцев, каждые девять месяцев, каждые десять месяцев, каждые одиннадцать месяцев или каждые двенадцать месяцев. В некоторых вариантах осуществления эффективные дозы вводят путем подкожной и/или внутримышечной

инъекции.

[000158] В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида (СА) или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту одновременно. Термин «одновременно» относится к ингибитору СА или композиции и производному аденозина или его композиции, вводимым субъекту одновременно или в течение периода времени от нескольких секунд, например, от 0 до 60 секунд до нескольких минут, например, как от 1 до 5 минут. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту последовательно в течение периода времени в диапазоне от 0,1 минуты до 72 часов, от 0,1 минуты до 48 часов, от 0,1 минуты до 24 часов, от 0,1 минуты до 12 часов, от 0,1 минуты до 4 часов, от 0,1 минуты до 1 часа, от 0,1 минуты до 30 минут, от 0,1 минуты до около 5 минут или от 0,1 минуты до около 1 минуты. При использовании таблетированных форм одну или несколько таблеток, содержащих ингибитор СА, и одну или несколько таблеток, содержащих производное аденозина, вводят субъекту путем однократного перорального приема или в течение периода времени, описанного выше. Любой из временных диапазонов, раскрытых в данном документе, является либо до, либо после. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе вводят до введения производного аденозина или композиции на его основе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе вводят после введения производного аденозина или композиции на его основе.

[000159] В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида (СА) или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту от одного раза в день до одного раза в 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 5 месяцев, каждые 6 месяцев, каждые 7 месяцев, каждые 8 месяцев, каждые 9 месяцев, каждые 10 месяцев, каждые 11 месяцев или каждые 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз каждые 6 месяцев. Ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту одновременно или последовательно, как описано выше и далее. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз каждые 1-8 недель. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз каждую неделю (QW), один раз каждые две недели (Q2W), один раз каждые 3 недели (Q3W), один раз каждые 4 недели (Q4W), один

раз каждые 5 недель (Q5W), один раз каждые 6 недель (Q6W), один раз каждые 7 недель (Q7W) или один раз каждые 8 недель (Q8W). В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз в месяц (QM). В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту перорально с использованием одной или более таблеток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту перорально с использованием одной или более таблеток один раз каждую неделю (QW). Сроки и частота введения, описанные выше и далее, вместе именуются «график введения» или «схема введения» во множественном или единственном числе.

[000160] В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида (СА) или композицию на его основе и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту с использованием комбинации перорального и инъекционного введения одновременно или последовательно, как описано выше и далее. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе вводят субъекту каждые 6 месяцев с помощью инъекции и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту перорально один раз каждую неделю (QW), один раз каждые две недели (Q2W), один раз каждые 3 недели (Q3W), один раз каждые 4 недели (Q4W), один раз каждые 5 недель (Q5W), один раз каждые 6 недель (Q6W), один раз каждые 7 недель (Q7W) или один раз каждые 8 недель (Q8W). В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА или композицию на его основе вводят субъекту каждый месяц (QM) с помощью инъекции или перорально и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту перорально один раз в месяц (QM).

[000161] В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора капсида (СА) находится в диапазоне от 300 мг до 2000 мг от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W) и эффективная доза производного аденозина или композиции на его основе находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг производного аденозина от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W). В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 2000 мг один раз в месяц (QM), а эффективная доза производного аденозина или композиции на его основе находится в диапазоне от 100 до 2000 мг производного аденозина один раз в месяц (QM). В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 1200 мг один раз в месяц (QM), а эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 100 до 1200 мг производного аденозина один раз в месяц (QM).

[000162] В некоторых вариантах осуществления эффективная доза анти-ВИЧ средства и производного аденозина, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата обеспечивает синергический эффект при лечении заболевания, при этом заболевание представляет собой синдром

приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 с устойчивостью к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА и производного аденозина, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата обеспечивает синергический эффект при лечении заболевания, при этом заболевание представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 с устойчивостью к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА представляет собой ленакапавир и производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (4-A).

[000163] Эффективная доза ингибитора капсида (СА) и эффективная доза производного аденозина, раскрытые в данном документе по отдельности или в комбинации, являются подходящими. Например, эффективную дозу ингибитора СА вводят один раз в неделю (QW), а эффективную дозу производного аденозина вводят от одного раза в неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W). В другом примере эффективную дозу производного аденозина вводят один раз в неделю (QW), а эффективную дозу ингибитора СА вводят от одного раза в неделю (QW) до одного раза в 8 недель (Q8W). Комбинация один раз в неделю (QW) является предпочтительной. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 600 мг один раз каждую неделю (QW) и эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 600 мг до 900 мг производного аденозина один раз каждую неделю (QW). В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 600 мг один раз в неделю (QW) в виде одной или нескольких таблеток для перорального приема, а эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 600 мг до 900 мг производного аденозина один раз в неделю (QW) в виде одной или нескольких таблеток для перорального приема. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 600 мг до 2000 мг один раз в месяц (QM), эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 600 до 2000 мг производного аденозина один раз в месяц (QM) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 600 мг один раз каждую неделю (QW) ленакапавира и эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг производного аденозина от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W). В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 900 мг до 2000 мг один раз в месяц (QM) ленакапавира и эффективная доза производного аденозина находится в диапазоне от 100 мг до 1200 мг один раз каждую

неделю (QW) до 100 мг до 2000 мг один раз каждые 8 недель (Q8W) производного аденозина.

[000164] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из ингибитора капсида (CA) или композиции на его основе и производного аденозина или композиции на его основе вводят субъекту один раз в месяц (QM). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CA или композицию на его основе вводят субъекту один раз в месяц (QM) и производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 12 месяцев, как описано выше и далее. В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту один раз в месяц (QM) и ингибитор CA или композицию на его основе вводят субъекту от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 12 месяцев, как описано выше и далее. В некоторых вариантах осуществления оба производное аденозина или композицию на его основе и ингибитор CA или композицию на его основе вводят субъекту один раз в месяц (QM).

[000165] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе 900 мг один раз в неделю (QW) вместе с 900 мг ингибитора CA, такого как GS-6207 (ленакапавир), один раз каждые 6 месяцев.

[000166] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе 900 мг один раз в неделю (QW) вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе в диапазоне от 100 мг до 900 мг 1 раз в 3 месяца.

[000167] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина или композицию на его основе вводят субъекту в дозе 900 мг один раз в неделю (QW) вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе в диапазоне от 100 мг до 900 мг 1 раз в месяц.

[000168] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе 900 мг один раз в неделю (QW) вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе в диапазоне от 100 мг до 900 мг 1 раз в 2 недели.

[000169] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе 900 мг один раз в неделю (QW) вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе в диапазоне от 100 мг до 900 мг 1 раз в неделю (QW).

[000170] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 2000 мг один раз в 6 месяцев вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до 2000 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000171] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 1200 мг один раз каждые 6 месяцев вместе с ингибитором CA, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до

1200 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000172] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 2000 мг один раз каждые 3 месяца вместе с ингибитором СА, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до 2000 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000173] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 2000 мг один раз в месяц вместе с ингибитором СА, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до 2000 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000174] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 1200 мг один раз каждые 2 недели вместе с ингибитором СА, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до 2000 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000175] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят субъекту в дозе от 600 мг до 1200 мг один раз каждую неделю вместе с ингибитором СА, таким как GS-6207 (ленакапавир), в дозе от 900 мг до 2000 мг 1 раз в 6 месяцев.

[000176] В некоторых вариантах осуществления производное аденозина по настоящему изобретению вводят перорально в форме таблетки и ингибитор СА, такой как GS-6207 (ленакапавир), вводят путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СА, такой как GS-6207 (ленакапавир), вводят перорально в виде таблетки.

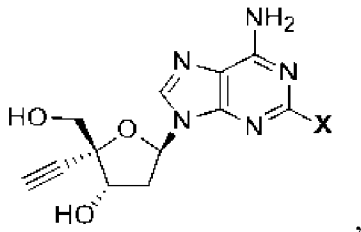
[000177] В некоторых вариантах осуществления ВИЧ-инфекция вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

[000178] В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек с большим стажем лечения ВИЧ, человек, прошедший интенсивное лечение и обладающий множественной лекарственной устойчивостью к ВИЧ, ВИЧ-положительный человек, человек, который проходит доконтактную профилактику (PrEP), принимая один или несколько препаратов против ВИЧ, женщина с риском заражения ВИЧ или мужчина с риском заражения ВИЧ.

[000179] В некоторых вариантах осуществления ингибитор капсида и производное аденозина, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер или сольват обеспечивают синергетическую противовирусную активность при лечении ВИЧ, СПИДа или РНК-вируса при введении субъекту в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления синергетическая противовирусная активность измеряется синергетическим объемом. В некоторых вариантах осуществления синергетический объем 50-100 указывает на синергетическую противовирусную активность. В некоторых вариантах осуществления синергетический объем > 100 указывает на синергетическую противовирусную активность. В данном контексте синергизм достигается, когда комбинированный эффект

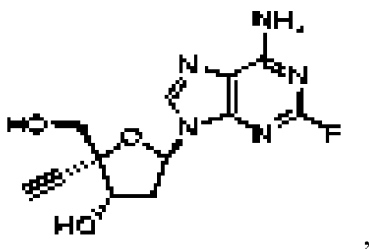
производного аденозина и ингибитора капсида больше, чем аддитивный эффект каждого отдельного лекарственного средства.

[000180] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает измерение образца субъекта для определения измеренного уровня целевого лекарственного средства в образце, при этом целевое лекарственное средство может иметь формулу (Т-1):



его изомером или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой I.

[000181] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство имеет формулу (Т-1А):



его изомером или его фармацевтически приемлемой солью.

[000182] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (также называемый 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин, EFdA) или его фармацевтически приемлемая соль.

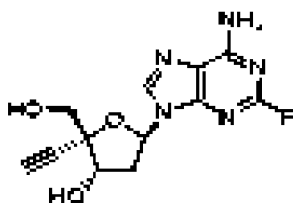
[000183] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой продукт деградации или метаболизма соединения (Т-1), (Т-1А) или EFdA.

[000184] Образец представляет собой образец крови, образец мочи, образец жидкости организма, образец ткани или их комбинацию от субъекта, такого как пациент.

[000185] Измеренный уровень целевого лекарственного средства определяют аналитическим методом, известным специалистам в данной области, таким как, помимо прочего, ВЭЖХ, ГХ, МС, ГХ-МС или их комбинация.

[000186] Способ по настоящему изобретению дополнительно включает корректировку эффективной дозы для получения измененной эффективной дозы, если измеренный уровень целевого лекарственного средства отличается от предварительно определенного целевого уровня целевого лекарственного средства, и введение модифицированной эффективной дозы субъекту.

[000187] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой соединение формулы (Т-1А):



его изомером или его фармацевтически приемлемой солью.

[000188] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол (также называемый 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозин, EFdA) или его фармацевтически приемлемая соль.

[000189] В некоторых вариантах осуществления целевое лекарственное средство представляет собой продукт деградации или метаболизма соединения (Т-1), (Т-1А) или EFdA.

[000190] Образцом может быть образец крови, образец мочи, образец жидкости организма, образец ткани или их комбинация от субъекта, такого как пациент.

[000191] Измеренный уровень заданного лекарственного средства может быть определен аналитическим способом, известным специалисту данной области техники, таким как, но не ограничиваясь этим, HPLC, ГХ, МС, ГХ-МС или их комбинация.

[000192] Способы по данному раскрытию может дополнительно включать регулирование эффективной дозы с получением модифицированной эффективной дозы, если измеренный уровень заданного лекарственного средства отличается от предопределенного заданного уровня заданного лекарственного средства, и введение модифицированной эффективной дозы субъекту.

[000193] В некоторых вариантах осуществления способы по данному раскрытию дополнительно включают введение субъекту эффективной дозы одного или более анти-ВИЧ средств, выбранных из группы, состоящей из абакавира, сульфата абакавира, ламивудина, ампренавира, атазанавира, сульфата атазанавира, AZT, биктегравира, каботегавира, дарунавира, дидезоксицитидина, дидезоксинозина, долутегавира, доравирина, эфавиренза, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, элвитегравира, этравирина, фосампренавира кальция, индинавира, сульфата индинавира, ламивудина, лопинавира, комбинации лопинавира и ритонавира, дарунавира, комбинации дарунавира и кобицистата, маравирока, нелфинавира, мезилата нелфинавира, невирапина, PPL-100, ралтегравира, рилпивирина, ставудина, типранавира и викривирока или их комбинации. Также могут быть подходящими другие анти-ВИЧ средств, идентифицированные или разработанные, или их комбинация.

[000194] Настоящее изобретение также относится к применению производного аденозина и ингибитора капсида (CA), необязательно, одного или более фармацевтически

приемлемых носителей, описанных в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания, которое представляет собой синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или РНК-вирусную инфекцию. Любой из вышеупомянутых производных аденозина может быть подходящим. Любой из вышеупомянутых фармацевтически приемлемых носителей может быть подходящим.

[000195] Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, способу, включающему введение субъекту эффективной дозы любой из фармацевтических композиций или терапевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, при этом у субъекта не обнаружены выявляемые симптомы инфекции. В некоторых вариантах осуществления инфекция включает заболевание, выбранное из синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), инфекции ВИЧ-1 дикого типа, устойчивого к НИОТ ВИЧ-1, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной резистентностью, РНК-вирусной инфекции или их комбинации.

[000196] Выявляемые симптомы могут включать, но не ограничиваться ими, симптомы синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), симптомы заражения вирусами ВИЧ, включая ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1, устойчивый к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R, ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью или их комбинацию. Определение вирусов ВИЧ может быть проведено путем ПЦР, обратной ПЦР, иммунологического определения антигена или антитела, связанных со СПИДом или ВИЧ.

[000197] Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, преимущество композиций и способов по настоящему изобретению состоит в том, что раскрытые в данном документе производные аденозина могут быстро превращаться в целевое лекарственное средство. Как описано ниже в примерах, более чем примерно 60% производных аденозина по настоящему изобретению неожиданно могут быть превращены в целевое лекарственное средство в течение примерно 30 минут при контакте с плазмой крови человека.

[000198] Одним из преимуществ комбинации производных аденозина и ингибитора капсида (CA), такого как GS-6207 (ленакапавир), может быть потенциальная польза для предотвращения ВИЧ-инфекции с помощью доконтактной профилактики (или PrEP), которая является способом для людей, у которых нет ВИЧ, но которые подвергаются очень высокому риску заражения ВИЧ, чтобы предотвратить заражение ВИЧ, регулярно принимая лекарства. В настоящее время лекарство, доступное под торговой маркой Truvada, содержит два препарата (тенофовир и эмтрицитабин), которые используются в сочетании с другими лекарствами для лечения ВИЧ. Когда кто-то подвергается воздействию ВИЧ, эти лекарства могут помочь предотвратить развитие постоянной инфекции вирусом. Комбинация производных аденозина и ингибитора капсида (CA),

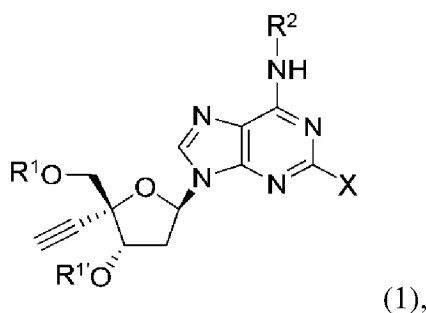
такого как GS-6207 (ленакапавир), описанная в настоящем документе, может обеспечить дополнительную PrEP для профилактики ВИЧ, предпочтительно по схеме один раз в неделю (QW). Известно, что при постоянном приеме PrEP очень эффективна для профилактики ВИЧ. PrEP гораздо менее эффективна, если ее не принимать постоянно. Недельный график (QW) комбинации производных аденозина и ингибитора капсида (CA), такого как GS-6207 (ленакапавир), описанный в настоящем документе, может обеспечить удобство и помочь поддерживать постоянный прием лекарств и, следовательно, помочь в предотвращении ВИЧ.

Пронумерованные варианты осуществления изобретения

[000199] Другой объект изобретения, предполагаемый настоящим описанием, представлен в следующих пронумерованных вариантах осуществления:

1. Способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества:

- (a) ингибитора капсида и
- (b) производного аденозина, где производное аденозина представляет собой соединение формулы (1):



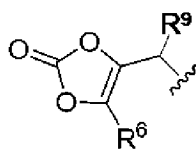
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,

где:

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



;

R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, -

$C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z-$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R^9 независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

каждый из L^2 и L^3 представляет собой двухвалентный $-(C1-C10 \text{ алкилен})-$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-$; и

X представляет собой атом галогена.

2. Способ по варианту осуществления 1, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$.

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$ или $-L^1-R^5$.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где R^1 представляет собой $-L^1-R^5$.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где $R^{1'}$ представляет собой $-L^1-R^5$.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, где $R^{1'}$ представляет собой H.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где $-L^1-R^5$ представляет собой $-C(O)O-R^5$.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где R^2 представляет собой

Н.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, где каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой Н, С1-С10 алкил или С3-С6 циклоалкил.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, где каждый R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой Н или С1-С3 алкил.

13. Способ по варианту осуществления 1, где R^4 представляет собой С1-С10 алкил или С3-С6 циклоалкил.

14. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где $-Z-L^4-R^5$ представляет собой Z-(С1-С10 алкилен)-N(R^7)- R^5 или Z-(С1-С10 алкилен)-O- R^5 .

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 2 и 14, где -Z- представляет собой -C(O)N(R^7)-.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, где R^6 представляет собой С1-С5 алкил.

17. Способ по варианту осуществления 16, где R^6 представляет собой метил.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где R^7 представляет собой Н или С1-С5 алкил.

19. Способ по варианту осуществления 18, где R^7 представляет собой Н или метил.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где R^8 представляет собой Н или С1-С5 алкил.

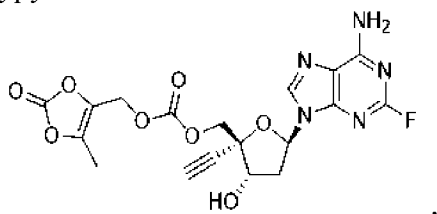
21. Способ по варианту осуществления 20, где R^8 или Н или метил.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где R^9 представляет собой Н или Me.

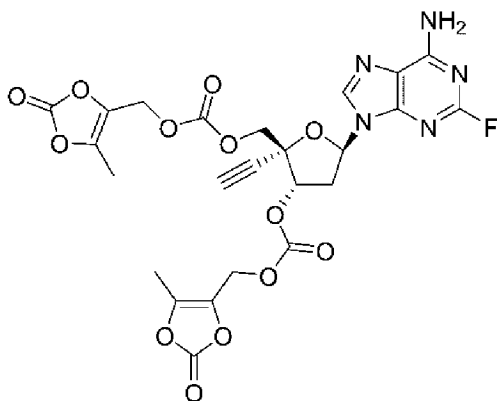
22а. Способ по варианту осуществления 22, где R^9 представляет собой Н.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22а, где X представляет собой F.

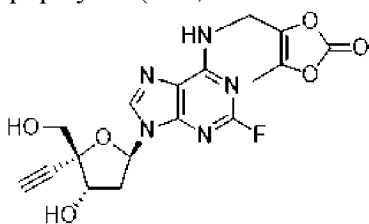
24. Способ по варианту осуществления 1, где производное аденозина имеет структуру:



формулы (4-С):



формулы (6-A):



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

25. Способ по варианту осуществления 1, где производное аденозина представляет собой:

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он, или

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где производное аденозина обладает активностью ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активностью терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активностью ингибитора транслокации ДНК *in vivo*, или их комбинацией.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, где производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где ингибитор капсида (CA) и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту одновременно или последовательно.

29. Способ по варианту осуществления 28, где ингибитор CA и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту последовательно в течение периода времени в диапазоне от 0,1 минуты до 72 часов.

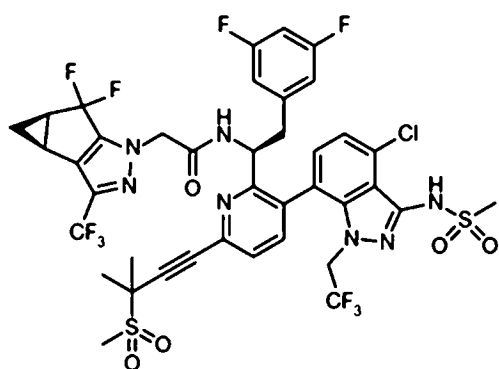
30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, где ингибитор CA и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту от одного раза каждый день до одного раза каждые 12 месяцев.

31. Способ по варианту осуществления 30, где ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз каждые 6 месяцев.

32. Способ по варианту осуществления 30, где ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз каждые 1-8 недель.

33. Способ по варианту осуществления 30, где по меньшей мере один из ингибитора СА и производного аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз в месяц.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где ингибитор СА представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

35. Способ по варианту осуществления 34, где эффективная доза ингибитора СА представляет собой одинарную дозу в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимую каждые 6 месяцев.

36. Способ по варианту осуществления 34, где эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 200 мг до 1200 мг, вводимая каждые 1-7 дней.

37. Способ по варианту осуществления 34, где эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 1200 мг, вводимая один раз каждую неделю (QW), и эффективная доза производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимая от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W).

38. Способ по варианту осуществления 34, где эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 900 мг до 2000 мг, вводимая один раз в месяц (QM), и эффективная доза производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимая от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W).

39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-38, где ВИЧ-инфекция вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где субъектом является

человек с большим стажем лечения ВИЧ, человек, прошедший интенсивное лечение и обладающий множественной лекарственной устойчивостью к ВИЧ, ВИЧ-положительный человек, человек, который проходит доконтактную профилактику (PrEP), принимая один или несколько препаратов против ВИЧ, женщина с риском заражения ВИЧ или мужчина с риском заражения ВИЧ.

40a. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где ингибитор капсида вводят перорально.

40b. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где ингибитор капсида вводят парентерально.

40c. Способ по варианту осуществления 40b, где парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

40d. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

40e. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят парентерально.

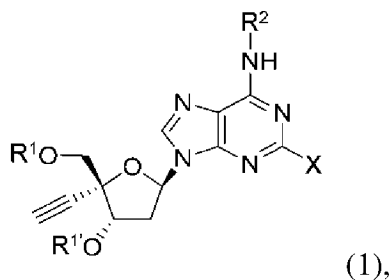
40f. Способ по варианту осуществления 40e, где парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество:

(a) ингибитора капсида (CA) и

(b) производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (1):

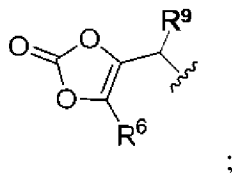


где

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z-$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкил})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R^9 независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

L^2 и L^3 каждый представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-$; и X представляет собой атом галогена.

42. Композиция по варианту осуществления 41, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$.

43. Композиция по варианту осуществления 41 или 42, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$ или $-L^1-R^5$.

44. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-43, где R^1 представляет собой $-L^1-R^5$.

45. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, где $R^{1'}$ представляет собой $-L^1-R^5$.

46. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-44, где $R^{1'}$ представляет собой H.

47. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-46, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

48. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-47, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-$

$N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

49. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-47, где $-L^1-R^5$ представляет собой $-C(O)O-R^5$.

50. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-49, где R^2 представляет собой H.

51. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-50, где каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

52. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-50, где каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H или C1-C3 алкил.

53. Композиция по варианту осуществления 41, где R^4 представляет собой C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

54. Композиция по варианту осуществления 41 или 42, где $-Z-L^4-R^5$ представляет собой $Z-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$ или $Z-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$.

55. Композиция по варианту осуществления 54, где $-Z-$ представляет собой $-C(O)N(R^7)-$.

56. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-55, где R^6 представляет собой C1-C5 алкил.

57. Композиция по варианту осуществления 56, где R^6 представляет собой метил.

58. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-57, где R^7 представляет собой H или C1-C5 алкил.

59. Композиция по варианту осуществления 58, где R^7 представляет собой H или метил.

60. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-59, где R^8 представляет собой H или C1-C5 алкил.

61. Композиция по варианту осуществления 60, где R^8 или H или метил.

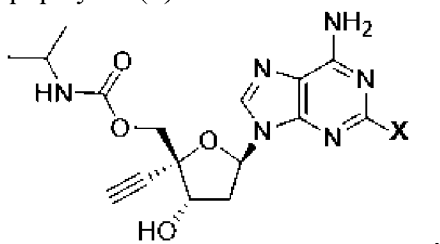
62. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-61, где R^9 представляет собой H или Me.

62а. Композиция по варианту осуществления 62, где R^9 представляет собой H.

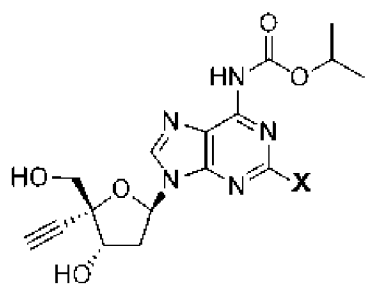
63. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-62а, где X представляет собой F.

64. Композиция по варианту осуществления 41, где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру:

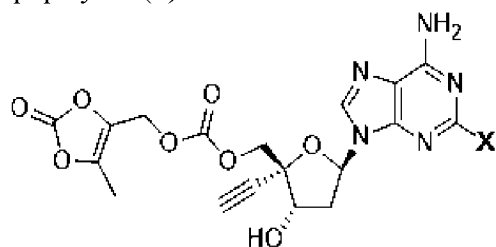
формулы (2):



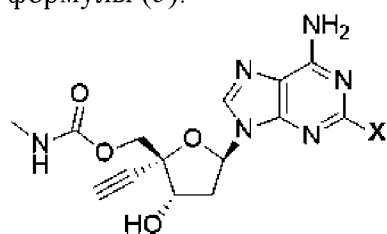
формулы (3):



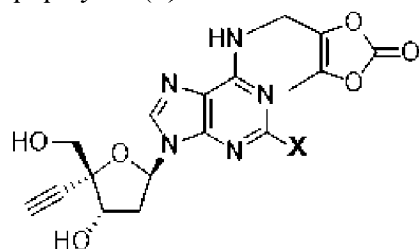
формулы (4):



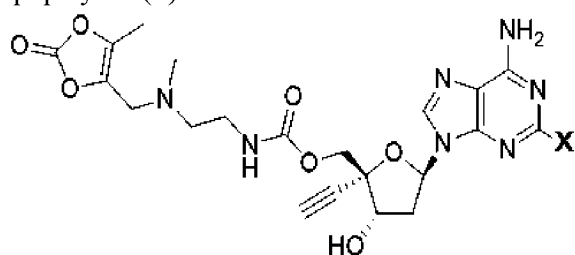
формулы (5):



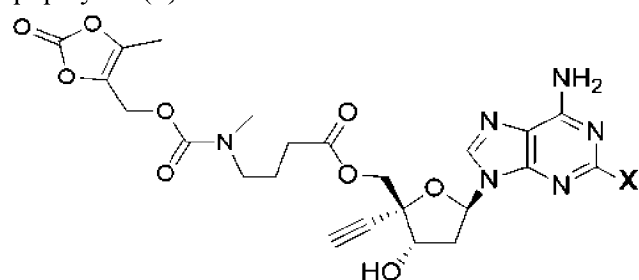
формулы (6):



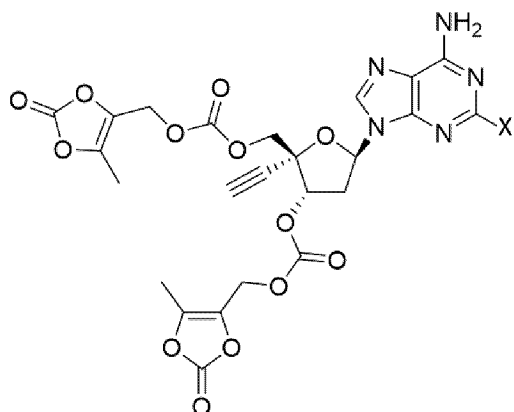
формулы (7):



формулы (8):



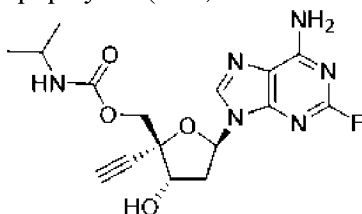
формулы (4-B):



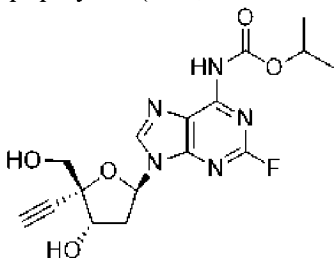
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

65. Композиция по варианту осуществления 41, где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру:

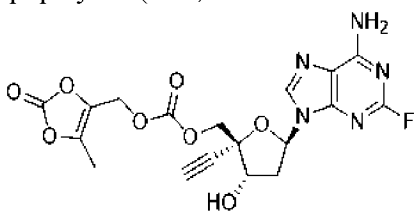
формулы (2-A):



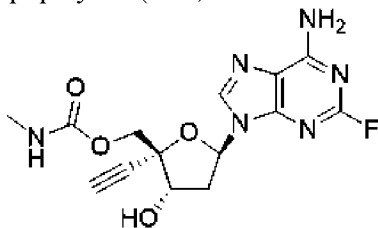
формулы (3-A):



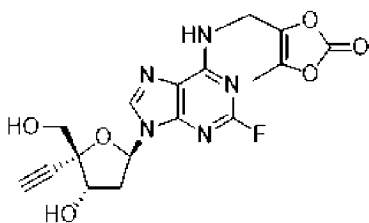
формулы (4-A):



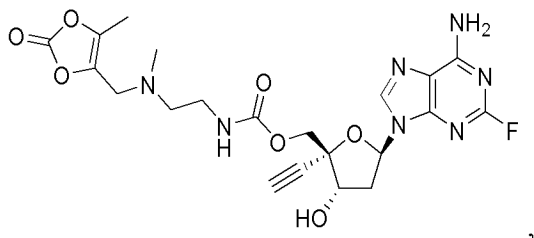
формулы (5-A):



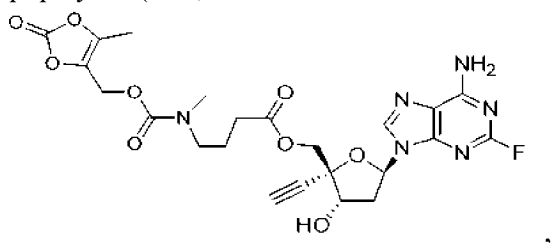
формулы (6-A):



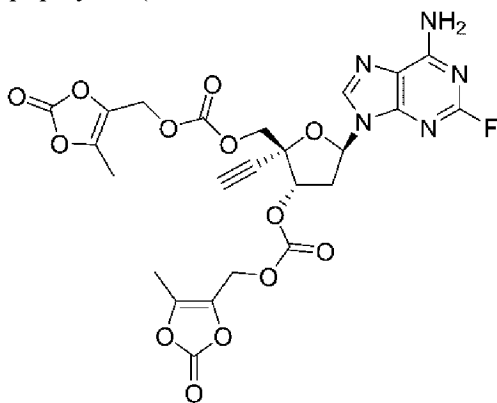
формулы (7-A):



формулы (8-A):



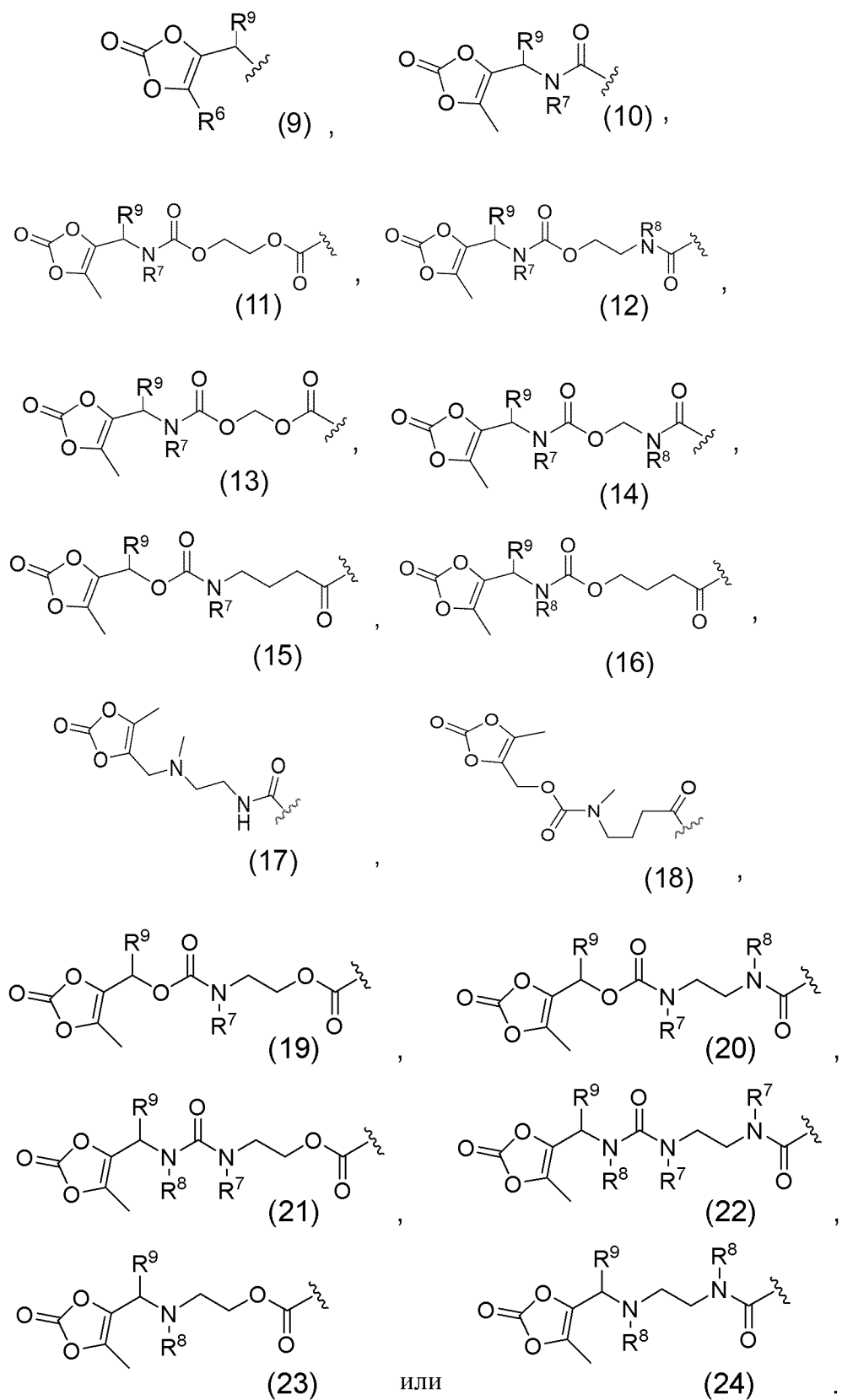
формулы (4-C):



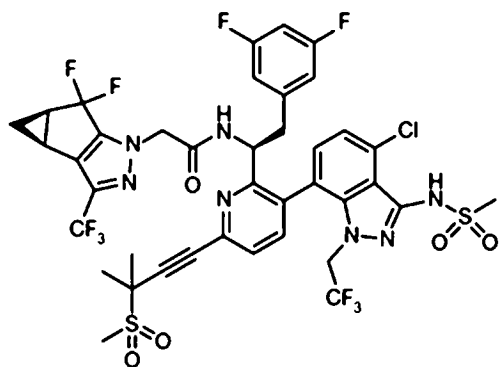
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

66. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-65, где указанное производное аденозина представляет собой ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат или их комбинацию.

67. Композиция по варианту осуществления 41, где R^5 , $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$ представляет собой:



68. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-67, где ингибитор СА представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

69. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-68, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

70. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-69, где эффективная доза производного аденозина составляет от 200 до 2000 мг, а эффективное количество ингибитора капсида составляет от 300 до 2000 мг.

71. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-70, где фармацевтическая композиция пригодна для перорального введения.

72. Композиция по любому из вариантов осуществления 41-70, где фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения.

73. Композиция по варианту осуществления 72, где парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

ПРИМЕРЫ

[000200] Настоящее изобретение далее определено в следующих неограничивающих примерах. Следует понимать, что эти примеры, хотя в них и указаны предпочтительные варианты осуществления изобретения, приведены исключительно в иллюстративных целях. Из приведенного выше обсуждения и этих примеров специалист в данной области техники может установить важные характеристики этого изобретения и, не выходя за рамки его сущности и объема, может осуществлять различные изменения и модификации изобретения, чтобы адаптировать его под различные варианты применения и условия.

Свойства производных аденозина по настоящему изобретению

[000201] Свойства аденозиновых производных перечислены в **таблице 1**.

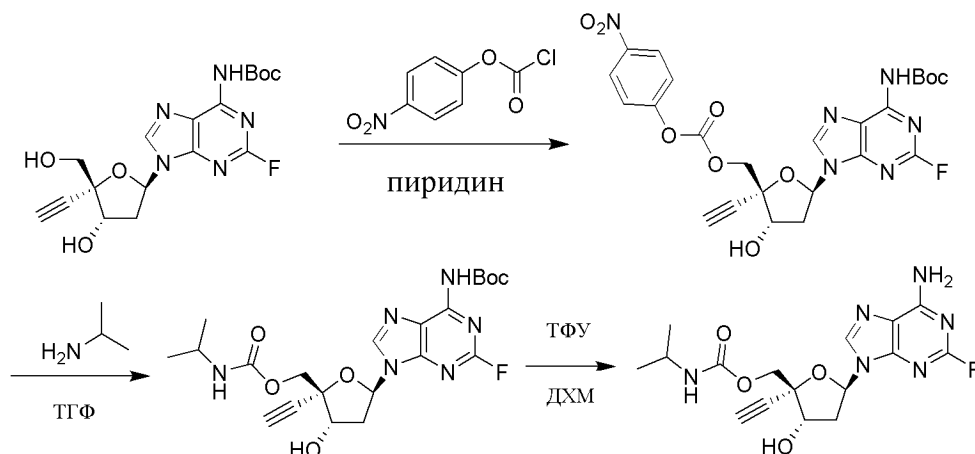
Таблица 1. Номенклатура и свойства.

ИД формулы	Номенклатура ИЮПАК	Молекулярная масса
T-1A (EFdA)	(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ол	293,25

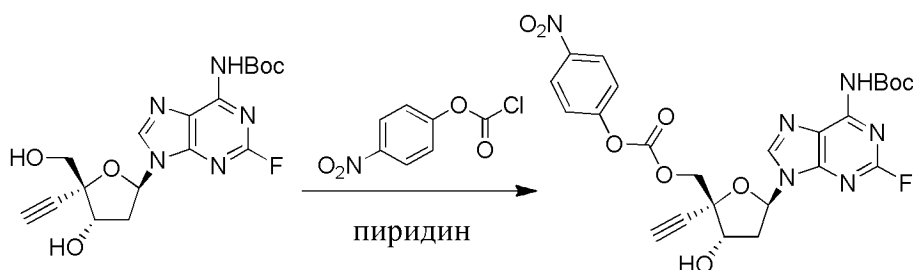
2-A	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамат	378,36
3-A	изопропил(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)карбамат	379,34
4-A	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат	449,35
5-A	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбамат	350,31
6-A	4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он	405,34
7-A	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(2-(метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)амино)этил)карбамат	505,46
8-A	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-4-(метил(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)амино)бутаноат	662,51
4-C	((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат	605,44

Пример 1:

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамат

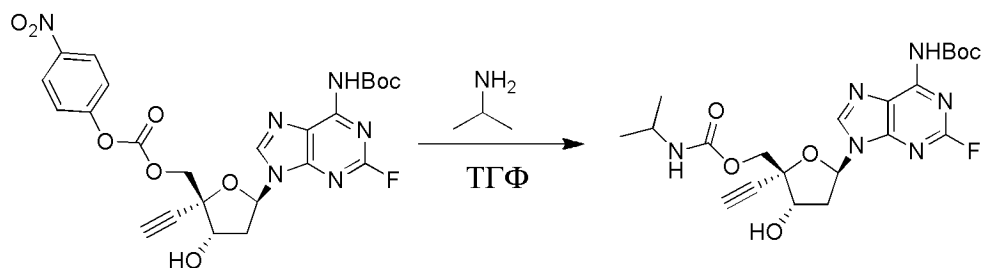


Получение [(2R,3S,5R)-5-[6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпурин-9-ил]-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(4-нитрофенил)карбоната



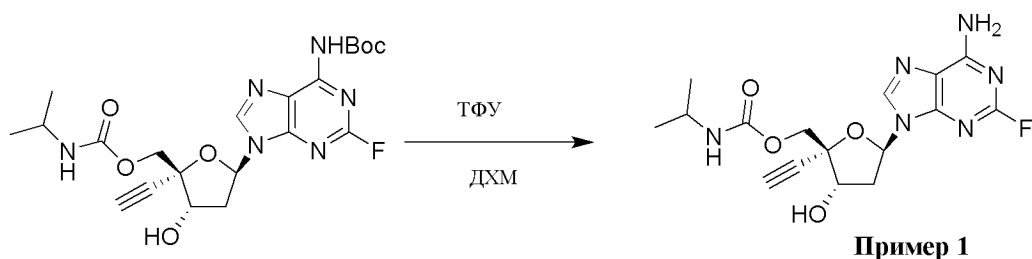
[000202] К раствору трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата (80 мг, 0,203 ммоль, 1 экв.) в пиридине (0,8 мл) при 10°C добавляли (4-нитрофенил)карбонохлоридат (41 мг, 0,203 ммоль, 1 экв.) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта [(2R,3S,5R)-5-[6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпурин-9-ил]-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(4-нитрофенил)карбоната (114 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₄H₂₃FN₆O₉: рассчитано 558,2, измерено (M+H)⁺: 559,1.

Получение трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(изопропилкарбамоилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата



[000203] К смеси [(2R,3S,5R)-5-[6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпурин-9-ил]-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(4-нитрофенил)карбоната (10 мг, 0,018 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (3,6 мг, 0,035 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли пропан-2-амин (1,3 мг, 0,021 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2,5 ч, добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150*30, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 15%-45%, 11 мин.) с получением трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(изопропилкарбамоилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата (3,6 мг, выход 45,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₂₁H₂₇FN₆O₆: рассчитано 478,2, измерено (M+H)⁺: 479,3; (M+Na)⁺: 501,2.

Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамата



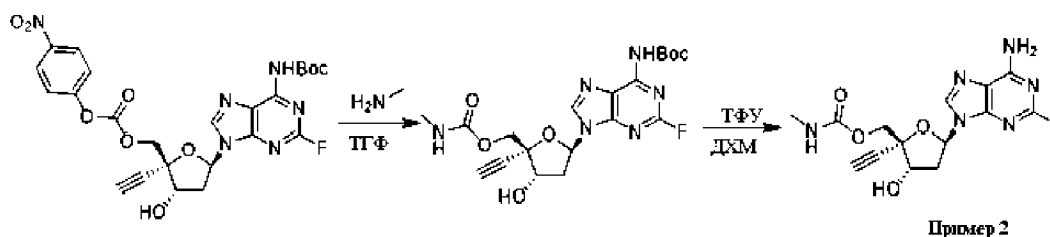
[000204] К раствору трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(изопропилкарбамоилоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фтор-пурин-6-ил]карбамата (3,6 мг, 0,0075 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (77 мг, 0,68 ммоль, 0,05 мл, 89,8 экв.) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 40 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell, 150 мм x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-АЦН]; В%: 10%-40%, 8 мин.) с получением ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-изопропилкарбамата (1,2 мг, выход 40,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₆H₁₉FN₆O₄: рассчитано 378,2, измерено (M+H)⁺: 379,3; (M+Na)⁺: 401,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ч./мл.) 1H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) 8,27 (с, 1H), 7,85 (ушир. с, 2H), 7,13 (ушир. д, J= 4,8 Гц, 1H), 6,24 (дд, J= 7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,55 (ушир. т, J= 6,8 Гц, 1H), 4,35 (ушир. д, J= 11,6 Гц, 1H), 4,00 (ушир. д, J=

11,6 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 2,70-2,79 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 1H), 0,98-1,07 (м, 7H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч./мл.) -51,79 (с).

Пример 2:

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбамат

Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбамата

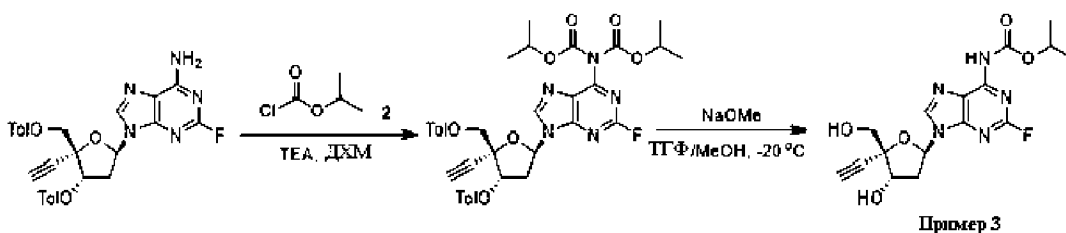


[000205]

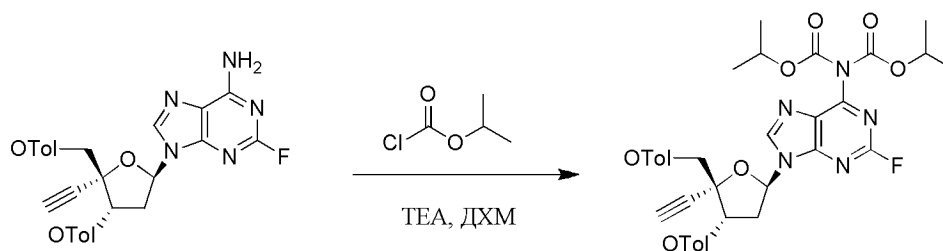
((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилкарбамат получали с применением той же процедуры, что и для ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилизопропилкарбамата, за исключением замены пропан-2 амина метиламином. ЖХМС (ЭИР) m/z , $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_6\text{O}_4$: рассчитано 350,1, измерено $(\text{M}+\text{H})^+$: 351,2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч./мл.) 8,26 (с, 1H), 7,87 (ушир. с, 2H), 7,13 (ушир. д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=7,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,76 (ушир. д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,55 (ушир. д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 2,70-2,79 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40-2,45 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч./мл.) -51,75 (с).

Пример 3:

Изопропил(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)карбамат

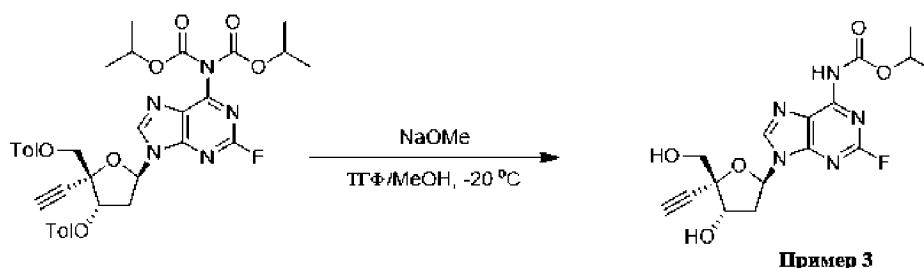


Получение (2R,3S,5R)-5-[6-[бис(изопропоксикарбонил)амино]-2-фтор-9H-пурин-9-ил]-2-этинил-2-(((4-метилбензоил)окси)метил)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензоата



[000206] К смеси [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-(4-метилбензоил)окситетрагидрофуран-2-ил]метил-4-метилбензоата (50 мг, 0,094 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (10 мг, 0,094 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли изопропилкарбонхлоргидрат (23 мг, 0,19 ммоль, 2 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли 2 мл воды, экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3S,5R)-5-(6-(бис(изопропоксикарбонил)амино)-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(((4-метилбензоил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензоата в виде неочищенного продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₃₆H₃₆FN₅O₉: рассчитано 701,3, измерено (M+H)⁺: 702,1.

Получение **изопропил(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)карбамата**

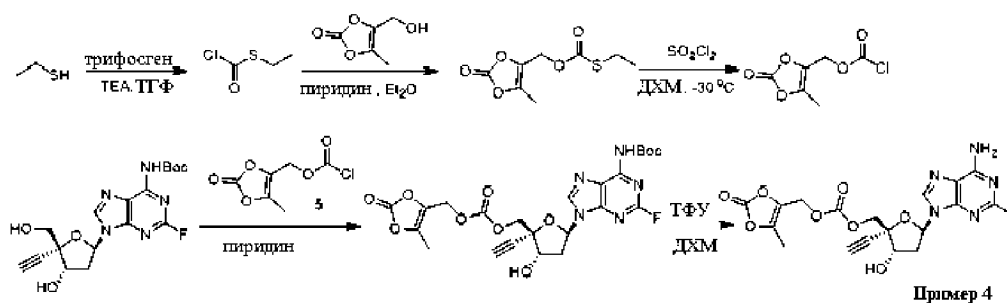


[000207] К раствору (2R, 3S, 5R)-5-[6-[бис(изопропоксикарбонил)амино]-2-фтор-9Н-пурин-9-ил]-2-этинил-2-(((4-метилбензоил)окси)метил)тетрагидрофуран-3-ил]4-метилбензоата (66 мг, 0,094 ммоль) в THF (1 мл) при -20°C добавляли NaOMe (34 мг, 0,19 ммоль, 30%, 2 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при -20°C. Добавляли дополнительное количество NaOMe (17 мг, 0,095 ммоль, 30%, 1 экв.) и смесь перемешивали при -20°C в течение еще 40 часов. Смесь нейтрализовали AcOH (0,1 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г колонка SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~8% MeOH/DCM при 20 мл/мин.) и снова с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150×30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 5%-30%, 7 мин.) с получением изопропил-(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)карбамата (3,5 мг, выход

11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{16}H_{18}FN_5O_9$: рассчитано 379,1 (измерено $(M+H)^+$: 402,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ч./мл.) 8,17 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 6,41 (дд, $J=8,8, 5,6$ Гц, 1H), 5,13 (дт, $J=12,4, 6,4$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=11,0, 3,0$ Гц, 1H), 4,70-4,75 (м, 1H), 4,09 (дд, $J=12,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,84-3,93 (м, 1H), 3,06-3,15 (м, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,48-2,56 (м, 2H), 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ (ч./мл.) -46,89 (s).

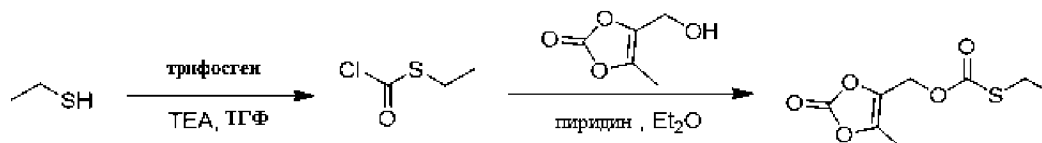
Пример 4 (способ 1):

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат



Пример 4

Получение S-этил-O-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонотиоата

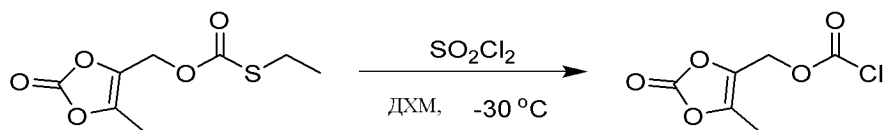


[000208] К смеси этантиола (16 г, 257,5 ммоль, 19,1 мл, 1 экв.), триэтиламина (26,1 г, 257,5 ммоль, 35,8 мл, 1 экв.) в ТГФ (1 л) при $-15^\circ C$ добавляли бис(трихлорметил)карбонат (76,4 г, 257,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл). Смесь нагревали до $18^\circ C$ и перемешивали при $18^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением S-этилхлорметантиоата (13 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали для следующей реакции непосредственно без дополнительной очистки.

[000209] К смеси 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (13 г, 99,9 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (800 мл) при $0^\circ C$ добавляли пиридин (7,90 г, 99,9 ммоль, 8,1 мл, 1 экв.) и S-этилхлорметантиоат (12,45 г, 99,9 ммоль, 1,0 экв.) в Et_2O (200 мл), смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. и нагревали до $18^\circ C$ и перемешивали при $18^\circ C$ в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, а затем помещали в DCM (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (150 млх2), водой (150 млх2). Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка 120 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~15% этилацетат/петролейный эфир, 70 мл/мин.) с получением (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилэтилсульфанилформиата (9,2 г, выход 42,2%) в виде светло-желтого масла. 1H

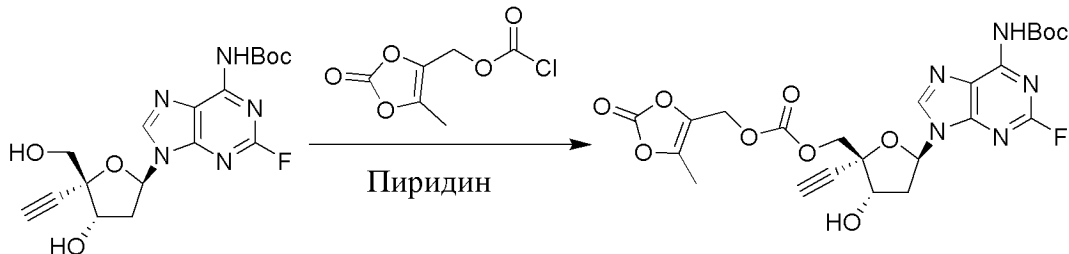
ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,95 (с, 2H), 2,89 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Получение (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбонохлоргидрата



[000210] К смеси (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилэтилсульфанилформиата (500 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли сульфурилхлорид (618,5 мг, 4,58 ммоль, 0,46 мл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали водой (50 мл x 2), 5% водным раствором Na_2CO_3 (50 мл x 2), соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбонохлоридата (350 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Продукт растворяли в 10 мл ДХМ и хранили в холодильнике.

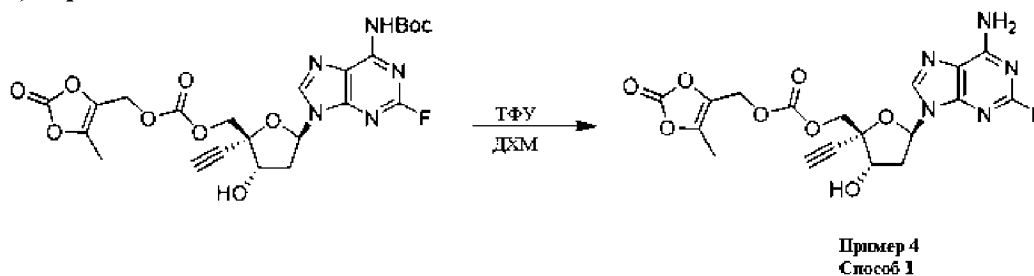
Получение трет-бутил(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-((((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)карбамата



[000211] К смеси трет-бутил- N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата (100 мг, 0,25 нмоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл) при 20°C добавляли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбонохлоргидрат (140 мг, 0,73 ммоль, 4 мл, 2,86 экв., 35 мг/мл в ДХМ), смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 g SepaFlash® флэш-колонка с силикагелем, элюент градиента 0~5% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ при 25 мл/мин) с получением [(2R,3S,5R)-5-[6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпурин-9-ил]-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (45 мг, 32,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_{10}$: рассчитано 549,2, измерено $(\text{M}+\text{H})^+$: 550,1.

Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-

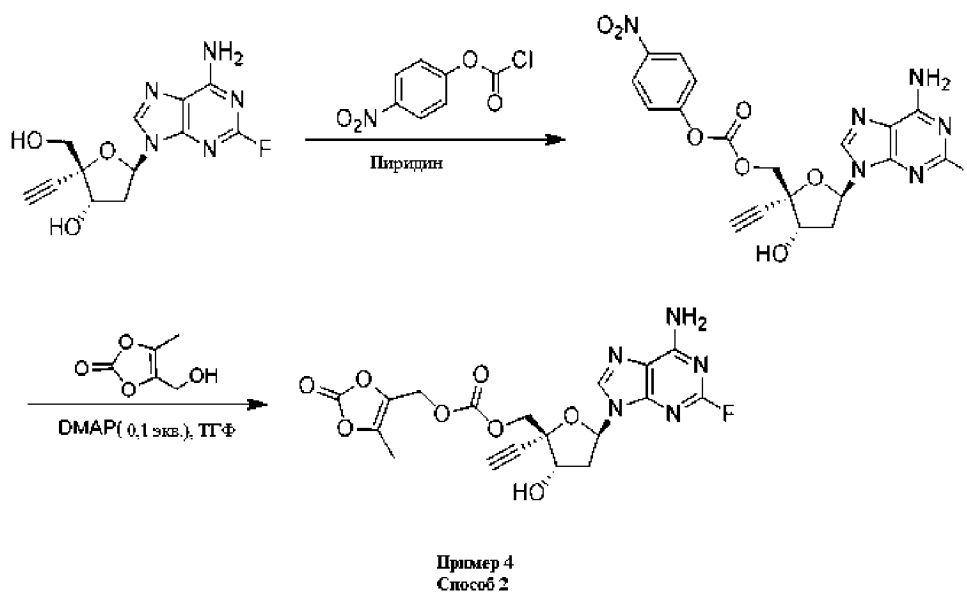
ил)метил)карбоната



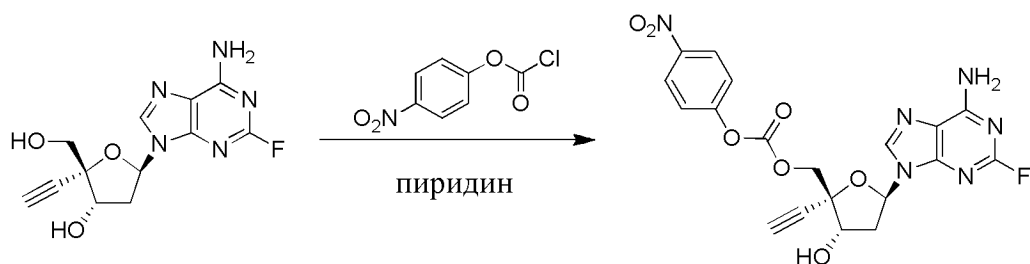
[000212] К смеси [(2R,3S,5R)-5-[6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фторпурин-9-ил]-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (45 мг, 0,082 ммоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) при 20°C добавляли TFA (154 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл, 16,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Green ODS, 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2%FA)-АЦН]; В%: 13%-43%, 8 мин.) с получением ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбоната (11 мг, выход 25,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{18}H_{16}FN_5O_6$: рассчитано 449,1, измерено $(M+H)^+$: 450,1. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ (ч./мл.) -53,00 (с). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) 7,92 (с, 1H), 6,41-6,21 (м, 3H), 4,87 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,10 (с, 3H).

Пример 4 (способ 2):

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат

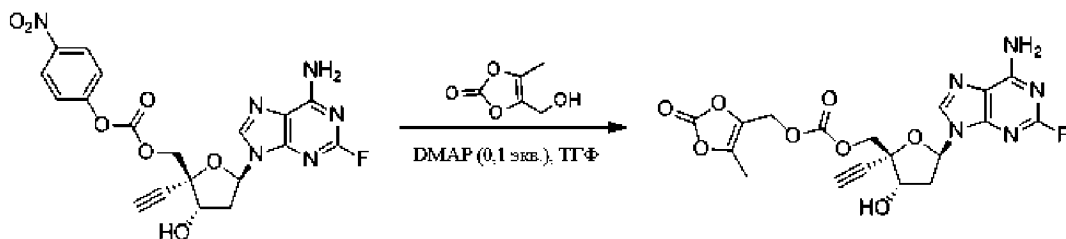


Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(4-нитрофенил)карбоната



[000213] К смеси (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (100 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли (4-нитрофенил)карбонхлоридат (82 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 26°C в течение 16 часов. Добавляли (4-нитрофенил)карбонхлоридат (82 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 26°C в течение 24 часов. Реакционный раствор очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г колонка SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~5% DCM/MeOH при 25 мл/мин.) с получением [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил (4-нитрофенил)карбоната (80 мг, выход 51,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{19}H_{15}FN_6O_7$: рассчитано 458,4, получено $(M+H)^+$: 459,1.

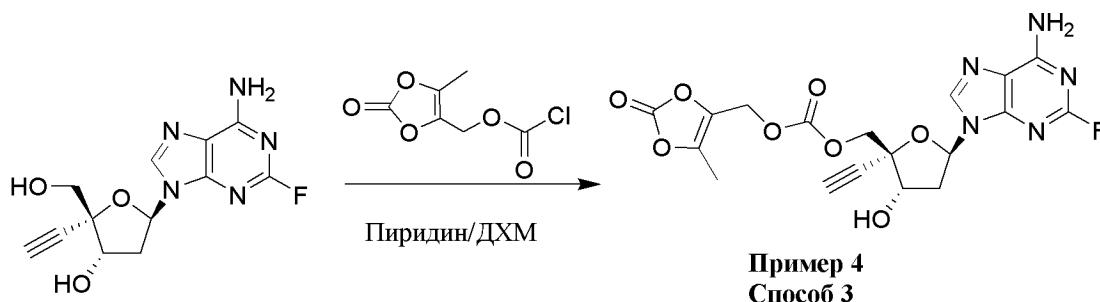
Получение((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9Н-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбоната



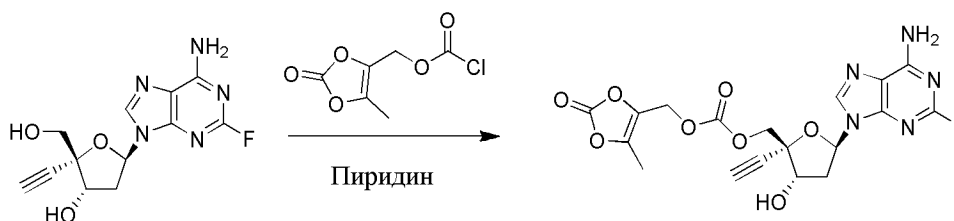
[000214] К смеси [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(4-нитрофенил)карбоната (150 мг, 0,298 ммоль, 1 экв.) и 4-(гидроксиметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (96 мг, 0,745 ммоль, 2,5 экв.) в THF (3 мл) добавляли DMAP (3,6 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка 24 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~2,5% DCM/MeOH при 25 мл/мин.) с получением [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (85 мг, выход 63,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{18}H_{16}FN_5O_8$: рассчитано 449,4, получено 450,1 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./мл.) 7,91 (с, 1H), 6,42-6,16 (м, 3H), 4,93-4,79 (м, 2H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,90-2,78 (м, 1H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,10 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./мл.) -52,87 (с, 1F).

Пример 4 (способ 3):

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат

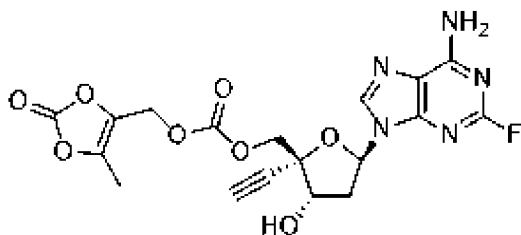


Получение ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(4-нитрофенил)карбоната



[000215] К смеси ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ола (5 г, 17,05 ммоль, 1 экв.) в пиридине (50 мл) по каплям добавляли (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбонхлоридат (16,42 г, 85,25 ммоль, 5 экв.) в DCM (16 мл) при 0°C в течение 2 ч., после чего смесь перемешивали при 16°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали водой (150 мл), солевым раствором (150 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 80 g SepaFlash® флэш-колонка с силикагелем, элюент градиента 0~5% MeOH/ДХМ при 65 мл/мин) с получением [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (5,10 г, 11,35 ммоль, 66,6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₈H₁₆FN₅O₈: рассчитано 449,4, получено (M+H)⁺: 450,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ (ч./мл.) 7,92 (с, 1H), 6,34 (ушир. с, 2H), 6,29-6,23 (м, 1H), 4,93-4,81 (м, 2H), 4,77-4,69 (м, 1H), 4,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,30 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,74 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,91-2,79 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,10 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ (ч./мл.) -52,84 (с, 1F).

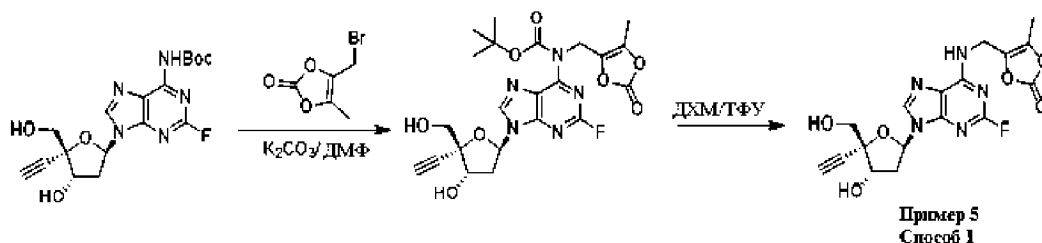
Перекристаллизация ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил(4-нитрофенил)карбоната



[000216] Смесь [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (9,5 г, 21,14 ммоль, 1 экв.) в MeCN (50 мл) и EtOAc (50 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут и наблюдали растворение твердых веществ. После охлаждения до комнатной температуры (20°C) смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением [(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фторпурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил]метил(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилкарбоната (8,0 г, 17,80 ммоль, выход 84,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{18}H_{16}FN_5O_8$: рассчитано 449,4, получено $(M+H)^+$: 450,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ (ч./мл.) 7,92 (с, 1H), 6,31 (ушир. с, 2H), 6,27-6,24 (м, 1H), 4,92-4,81 (м, 2H), 4,77-4,69 (м, 1H), 4,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,10 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ (ч./мл.) -52,84 (с, 1F).

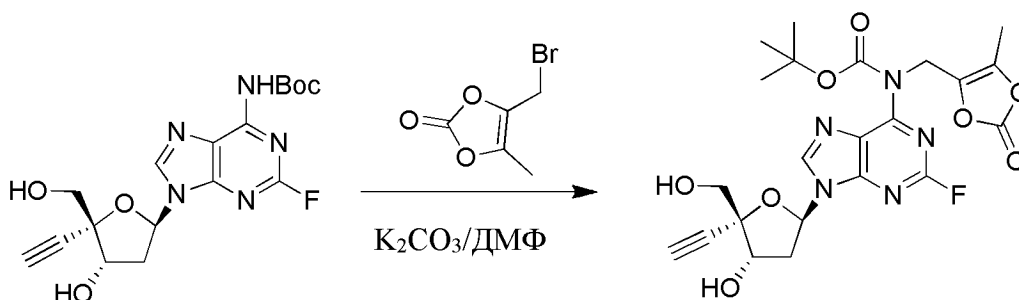
Пример 5 (способ 1):

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он



Пример 5
Способ 1

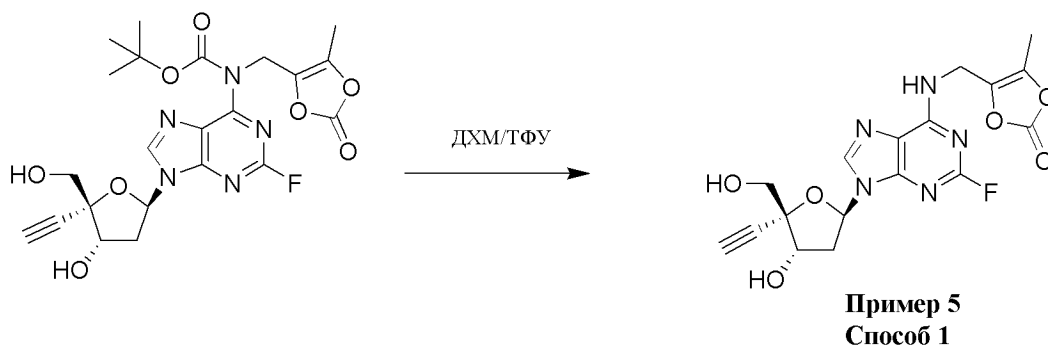
Получение трет-бутил(9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбамата



[000217] К смеси трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-

(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (70 мг, 0,51 ммоль, 2 экв.) и 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (147 мг, 0,76 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь затем нагревали при 60°C в течение 12 ч, концентрировали, а затем разбавляли H_2O (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30×3 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г колонка SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~10% метанол/дихлорметан при 30 мл/мин.) с получением трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]-N-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]карбамата (45 мг, выход 35,0%) в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ч./мл.) 8,02 (с, 1H), 6,40-6,43 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,70-4,73 (м, 2H), 4,09 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,90-3,92 (м, 1H), 3,11-3,14 (м, 1H), 2,85 (с, 1H), 2,50-2,55 (м, 1H), 2,45 (bc, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Получение **4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она**

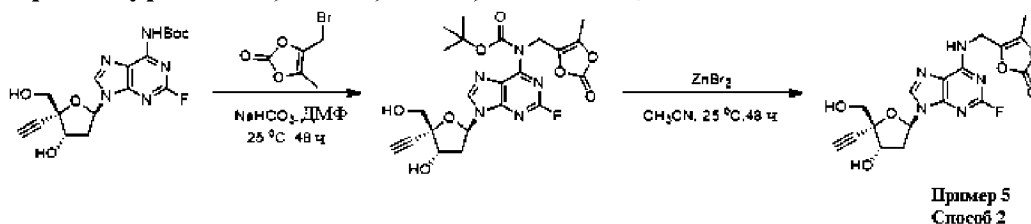


[000218] К раствору трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]-N-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]карбамата (40 мг, 0,079 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (DCM) (3 мл) при 25°C добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS, 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2%FA)-АЦН]; В%: 15%-45%, 8 мин.) с получением 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-она (1,7 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z , $C_{17}H_{16}FN_5O_6$: рассчитано 405,1, измерено $(M+H)^+$: 406,1. $(M+Na)^+$: 428,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ч./мл.) 8,26 (с, 1H), 6,38-6,35 (м, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,87-3,84 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,78-3,75 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,24 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ (ч./мл.) -53,00.

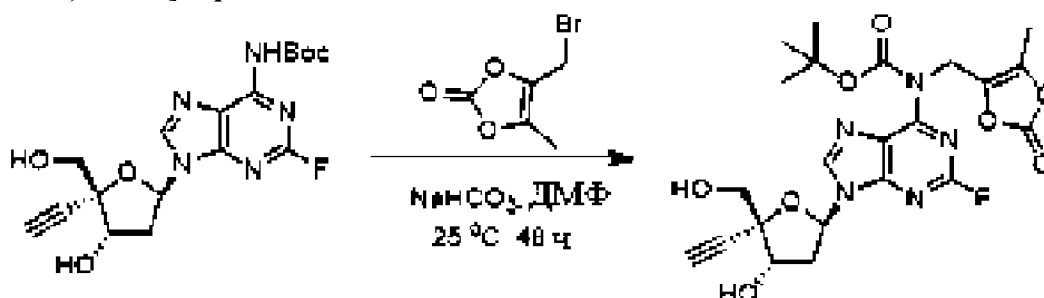
Пример 5 (способ 2):

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-

ил)-2-фтор-9Н-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он

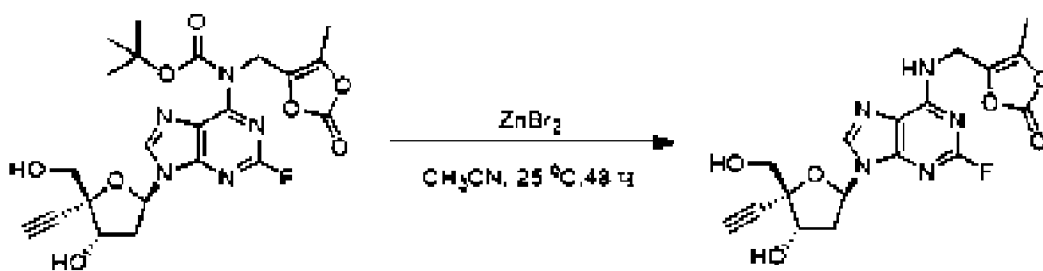


Получение *трет*-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]-N-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]карбамата



[000219] К раствору *трет*-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]карбамата (300 мг, 0,76 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaHCO₃ (128 мг, 1,52 ммоль, 2 экв.), затем добавляли 4-(бромметил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он (294 мг, 1,52 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 48 часов. Смесь концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин.) с получением трет-бутил-N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]-N-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]карбамата (200 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ч./мл.) 7,98 (с, 1H), 6,45-6,33 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,78 (ушир. д, J=11,2 Гц, 1H), 4,71 (ушир. с, 1H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,11 (ушир. с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,49 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 2,42 (ушир. с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

Получение 4-[[[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]амино]метил]-5-метил-1,3-диоксол-2-она



Пример 5
Способ 2

[000220] К раствору *трет*-бутил N-[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]-N-[(5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил]карбамата (50 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (5 мл) добавляли ZnBr₂ (45 мг, 0,20 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: 3_Phenomenex Luna C18, 75×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2%FA)-АЦН]; В%: 22%-52%, 6 мин.) с получением 4-[[[9-[(2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-2-фторпурин-6-ил]амино]метил]-5-метил-1,3-диоксол-2-она (19,8 мг, выход 48,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z, C₁₇H₁₆FN₅O₆: рассчитано 405,34, получено (M+H)⁺: 406,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ч./мл.) 8,26 (с, 1H), 6,38-6,35 (м, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,51 (ушир. с, 2H), 3,87-3,84 (д, J=12 Гц, 1H), 3,78-3,75 (д, J=12 Гц, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,24 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ (ч./мл.) - 52,33.

Пример 6:

Превращение и устойчивость пролекарств аденозинового производного

[000221] Стабильность пролекарств и превращение пролекарств в производное аденозина целевого лекарственного средства (EFdA) (формула T-1A) измеряли в анализах S9 как в плазме, так и в печени, и данные представлены в таблице 2.

Устойчивость плазмы

[000222] Объединенную замороженную плазму размораживали на водяной бане при 37°C перед экспериментом. Плазму центрифугировали при 4000 gpm в течение 5 мин и комки удаляли, если они возникали. При необходимости pH доводили до 7,4 ± 0,1.

[000223] Приготовление тестируемых соединений и положительного контроля (бромид пропантелина): 1 mM промежуточный раствор готовили путем разбавления 10 мкл исходного раствора с помощью 90 мкл MeOH; 1 mM промежуточного продукта положительного контроля пропантелина готовили путем разбавления 10 мкл маточного раствора с помощью 90 мкл сверхчистой воды. Дозировочный раствор 100 мкМ готовили путем разбавления 20 мкл промежуточного раствора (1 mM) с помощью 180 мкл MeOH. К 98 мкл пустой плазмы добавили 2 мкл дозирующего раствора (100 мкМ) для достижения конечной концентрации 2 мкМ в двух повторностях, и образцы инкубировали при 37°C на водяной бане. В каждой точке времени (0,10, 30, 60 и 120 мин) 400 мкл стоп-раствора

(0,1% FA в MeOH, содержащем 200 нг/кг толбутамида и 200 нг/кг лабеталола) добавляли к осевшему белку и тщательно смешивали. Планшеты с образцами центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Аликвоту супернатанта (100 мкл) переносили из каждой лунки в другие планшеты.

[000224] Анализ данных: % оставшегося тестового соединения после инкубации в плазме рассчитывали по следующему уравнению:

% оставшегося = $100 \times (\text{PAR при заданном времени инкубации} / \text{PAR при времени } T_0)$

где PAR представляет собой соотношение площади пика аналита к внутреннему стандарту (BC) (условие подвижной фазы ЖХ/МС/МС: 0,1% муравьиной кислоты в воде/0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Заданными точками времени инкубации являются T_0 (0 мин), T_n ($n=0, 10, 30, 60, 120$ мин).

Устойчивость печени S9

[000225] Промежуточный раствор: разбавляли 5 мкл соединений или контрольных проб (7-этоксикумарин) из стокового раствора (10 мМ) 495 мкл MeOH (конц.: 100 мкс, 1% ДМСО, 99% MeOH). Стоп-раствор: холодный ACN (включая 100 нг/мл толбутамида и лабеталола в качестве внутреннего стандарта). Ко всем планшетам добавляли 2 мкл исследуемого соединения или контрольного рабочего раствора/лунка ($T_0, T_5, T_{10}, T_{20}, T_{30}, T_{60}, \text{NCF60}$), за исключением пустой матрицы. Добавляли 600 мкл/лунка стоп-раствор (холодный в 4°C , включая 100 нг/кг толбутамида/100 нг/кг лабеталола) для завершения планшета T_0 , затем его помещали на лед. Диспергировали 840 мкл/лунка раствор S9 в 96-луночном планшете в качестве резервуара согласно карте планшета. Затем добавляли 100 мкл/лунка в каждый планшет при помощи Arpıcot. Инкубировали раствор S9 и соединения при 37°C в течение приблизительно 10 мин, за исключением NCF60 и T_0 . После добавления раствора S9 и 98 мкл буфера LPB к NCF60 инкубировали при 37°C без предварительного нагревания, запустили таймер 1. Через 60 мин. добавили 600 мкл/лунку стоп-раствора для прекращения реакции. После предварительного нагрева диспергировали 760 мкл/лунка кофакторного раствора в 96-луночном планшете в качестве резервуара согласно карте планшета. Затем добавляли 98 мкл/лунка в каждый планшет при помощи Arpıcot для начала реакции. Инкубировали при 37°C , запускали таймер 2, добавляли 600 мкл/лунка стоп-раствора (холодного при 4°C , включая 100 нг/мл толбутамида и лабеталола) для окончания реакции. Образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 мин. Во время центрифугирования загружали 8-новый 96-луночный планшет 300 мкл воды для ВЭЖХ, затем переносили 100 мкл супернатанта, смешивали с водой для ЖХ/МС/МС, переносили в Bioanalytical Services для анализа ЖХ-МС/МС. Использовали уравнение кинетики первого порядка для расчета $t_{1/2}$ и CL: Уравнение кинетики первого порядка:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_t = \frac{1}{2} C_0, T_{1/2} = \frac{\ln 2}{-k_e} = \frac{0,693}{-k_e}$$

$$CL_{int(S9)} = Vd \cdot k_e$$

$$Vd = 1 \text{ мл/мг}$$

[000226] Результаты исследований устойчивости иллюстративных соединений в значении плазме человека и печени человека S9 приведены в **таблице 2** ниже.

Таблица 2. Данные по конверсии и периоду полураспада.

Формула	Устойчивость в плазме человека		Устойчивость в печени человека S9	
	Период полужизни	Образование EFdA	Период полужизни	Образование EFdA
2-A	A	Нет	B	Нет
3-A	A	Нет	B	Нет
4-A	C	Да	C	Да
5-A	A	Нет	B	Нет
6-A	C	Нет	C	Да
7-A	B	Нет	C	Нет
4-C	C	Да	C	Да

Диапазоны полураспада: A: > 200 минут; B: 50-200 минут; C: < 50 минут.

[000227] Данные показывали, что аденозиновое производное 4-A и 4-C может быть превращено в заданное лекарственное средство эффективно при анализах в плазме человека и печени S9, и 6-A может быть превращено в заданное лекарственное средство эффективно при анализе печени S9.

Пример 7:

Противовирусная активность пролекарств в исследовании комбинации двух лекарственных средств с ленакапавиром (GS-6207)

Противовирусная активность в комбинации двух лекарственных средств с ленакапавиром (GS-6207) против лабораторного штамма ВИЧ-1 ВИЧ-1 NL4-3 в клетках MT-4.

[000228] **Способ Получение соединения:** Были приготовлены исходные растворы соединений (10 mM в DMSO) пролекарства формулы 4-A и ленакапавира, которые были разделены на аликвоты. Исходные растворы хранили при -20°C до дня анализов. Исходные растворы соединений использовали для создания свежих рабочих разведений лекарственного средства в каждый день настройки анализа. Каждая аликвота исходных растворов соединений предназначалась только для однократного использования и отбрасывалась после экспериментов. Рабочие разведения для каждого эксперимента готовили из ранее неиспользованной аликвоты исходных растворов, чтобы избежать распада соединения. Каждое разведение формулы 4-A тестировали в сочетании с пятью разведениями второго анти-ВИЧ средства, ингибитора капсида ленакапавира. Во всех случаях конечная концентрация DMSO составляла < 0,25%, что, как было показано ранее, в описанных анализах не оказывает влияния.

[000229] **Вирусные штаммы и клеточная линия** Вирусы и клеточные линии, использованные для этих оценок, были получены из Программы исследований и эталонных реагентов NIH AIDS (Джермантаун, Мэриленд). Оценки проводили с использованием анализа цитопротекции (CPE).

[000230] Для каждого противовирусного анализа предварительно титрованную аликвоту вируса извлекали из морозильной камеры (-80°C) и быстро оттаивали. Вирус ресуспендировали и разбавляли в культуральной среде ткани таким образом, чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку, соответствовало количеству, которое, как определено, приводит к потере жизнеспособности клеток от 85 до 95% (анализ CPE) из-за вызванных вирусом цитопатических эффектов.

[000231] **Анализ противовирусной эффективности в MT4 Т-клетках:** Клетки MT4 пассировали в колбах Т-75 перед использованием в противовирусном анализе. В день, предшествующий анализу, клетки делили в соотношении 1:2, чтобы убедиться, что они находятся в фазе экспоненциального роста во время заражения. Количественные оценки общего количества клеток и жизнеспособности проводили с использованием гемоцитометра и анализа исключения трипанового синего. Жизнеспособность клеток должна быть выше 95%, чтобы клетки можно было использовать в анализе. Клетки повторно суспендировали в культуральной среде ткани и добавляли в содержащие лекарственное средство микротитрационные планшеты в объеме 110 мкл/лунку и с плотностью посева $5,0 \times 10^3$ клеток/лунку.

[000232] Для каждого анализа предварительно титрованную аликвоту вируса ВИЧ-1 NL4-3 извлекали из морозильной камеры (-80°C) и медленно оттаивали до комнатной температуры в боксе биологической безопасности. Вирус ресуспендировали и разбавляли в культуральной среде ткани таким образом, чтобы количество вируса, добавляемого в каждую лунку в объеме 50 мкл, соответствовало количеству, обеспечивающему от 85 до 95% уничтожения клеток через шесть дней после инфицирования. Расчеты TCID₅₀ путем титрования по конечной точке в клетках MT4 показали, что множественность инфицирования в этих анализах составляла примерно 0,01.

[000233] Для тестирования пяти концентраций ленакапавира во всех возможных комбинациях с восемью концентрациями формулы 4-А использовали формат шахматной доски. Противовирусную эффективность комбинации оценивали на трех идентичных аналитических планшетах (т. е. в трех повторностях), которые включали лунки с контрольными клетками (только клетки) и лунки с контрольными вирусами (клетки плюс вирус). Комбинированную цитотоксичность оценивали параллельно на двух идентичных планшетах для анализа (т.е. повторные измерения), которые включали контрольные лунки клеток. Планшет для контроля цвета соединения был включен для вычитания фона, когда цвет наблюдался при концентрациях соединения, используемых в экспериментах. Противовирусную эффективность и клеточную токсичность контролировали окрашиванием MTS в конечной точке эксперимента.

[000234] **Окрашивание MTS для определения жизнеспособности клеток:** По

завершении анализа планшеты для анализа окрашивали реагентом MTS на основе растворимого красителя на основе тетразолия (CellTiter[®]96 Reagent, Promega под соответствующей зарегистрированной торговой маркой) для определения жизнеспособности клеток и количественной оценки токсичности соединения. MTS метаболизируется митохондриальными ферментами метаболически активных клеток с образованием растворимого формазанового продукта, что позволяет проводить быстрый количественный анализ жизнеспособности клеток и цитотоксичности соединений. По окончании анализа добавляли 20 мкл реагента MTS на лунку, а затем планшеты для микротитрования инкубировали в течение 46 часов при 37°C, 5% CO₂ для анализа цитозащиты ВИЧ; инкубационные интервалы были выбраны на основе эмпирически определенного времени для оптимального восстановления красителя. Вместо крышек использовали клейкие герметики для планшетов, запечатанные планшеты переворачивали несколько раз для смешивания растворимого формазанового продукта и планшеты считывали спектрофотометрически при 490/650 нм с помощью планшетного ридера Molecular Devices SpectraMax i3.

[000235] **Анализ данных:** Комбинированные противовирусные анализы проводили с клетками MT4 с использованием ВИЧ-1 NL4-3, как описано выше. Для каждого комбинированного анализа тестировали пять концентраций ленакапавира во всех возможных комбинациях с восемью концентрациями формулы 4-А. Три повторения использовали для определения комбинированной противовирусной эффективности, а два повторения использовали для определения комбинированной цитотоксичности в неинфицированных клетках MT4. Каждый комбинированный анализ проводили дважды, если не указано иное.

[000236] Затем данные анализа комбинации лекарственных средств анализировали с использованием программы MacSynergy II для анализа данных и статистической оценки. Вкратце, программа MacSynergy II рассчитывает теоретические аддитивные взаимодействия лекарственных средств на основе математического определения Bliss Independence ожидаемых эффектов для взаимодействий лекарственных средств. Модель Bliss Independence основана на статистической вероятности и предполагает, что лекарственные средства действуют независимо, влияя на репликацию вируса; эта модель независимых эффектов также упоминается как двухцентровая модель (DS) и используется для всех комбинированных анализов, о которых сообщается в данном документе.

[000237] Теоретические аддитивные взаимодействия рассчитывали по кривым доза-эффект для каждого лекарственного средства, используемого отдельно. Эта рассчитанная аддитивная поверхность, которая представляет предсказанные или аддитивные взаимодействия, затем вычиталась из экспериментально определенной поверхности доза-ответ для выявления областей неаддитивной активности. Полученная поверхность появится на графике в виде горизонтальной плоскости при 0% ингибирования выше расчетного, если взаимодействия будут просто аддитивными. Любые пики выше этой плоскости аддитивности указывают на синергизм. Точно так же

любые понижения ниже плоскости аддитивности указывают на антагонизм. Для статистической оценки данных использовали 95% доверительные интервалы вокруг экспериментальной поверхности доза-ответ, а объем пиков/понижений рассчитывали и использовали для количественного определения объема полученного синергизма/антагонизма. Объем пиков, наблюдаемых на графиках синергизма (в единицах концентрации, умноженной на концентрацию, умноженной на процент; например, $\text{мкМ}^2\%$, $\text{нМ}^2\%$, $\text{нМмкМ}\%$ и т. д.), рассчитывали с помощью программы. Этот пиковый объем был трехмерным аналогом площади под трехмерной поверхностью доза-реакция и является количественной мерой синергизма или антагонизма. Для этих исследований синергизм определялся как комбинация лекарственных средств, дающая синергетический объем более 50. Слегка синергетическая активность и сильно синергетическая активность были оперативно определены как дающие синергетические объемы 50-100 и >100 соответственно. Аддитивные лекарственные взаимодействия имели объемы синергии в диапазоне от -50 до 50, в то время как объемы синергии между -50 и -100 считались слегка антагонистическими, а те, которые < -100 , были сильно антагонистическими.

[000238] **Результаты:** Формула 4-А продемонстрировала синергетическую противовирусную активность при комбинации с ленакапавиром в исследованиях комбинации двух препаратов против ВИЧ против вируса ВИЧ-1 NL4-3 в клетках МТ4 (таблица 3).

Таблица 3: Обобщение результатов противовирусной эффективности формулы 4-А в комбинации с ленакапавиром в Т-клетках МТ4.

Соединение	Средний объем синергизма/ антагонизма ($\text{нМ}^2\%$; $n=2$)	Интерпретация противовирусной комбинации ¹ (Синергизм/антагонизм)
Формула 4- А+ленакапавир	162 / -5,03	Высокий синергизм
Ставудин+Рибавирин	0 / -572	Высокий антагонизм

¹Синергизм определялся как комбинация лекарственных средств, дающая синергетический объем более 50. Слегка синергетическая активность и сильно синергетическая активность определены как дающие синергетические объемы 50-100 и >100 соответственно. Аддитивные лекарственные взаимодействия имели объемы синергии в диапазоне от -50 до 50, в то время как объемы синергии между -50 и -100 считались слегка антагонистическими, а те, которые < -100 , были сильно антагонистическими.

[000239] Репрезентативный пример среднего трехмерного графика поверхности взаимодействий формулы 4-А и противовирусного лекарственного средства ленакапавира в клетках МТ4 с ВИЧ-1 NL-43 показан на **фиг. 1**.

Пример 8:

Воздействия на плазму после перорального введения пролекарств собакам породы бигль

[000240] Фармакокинетику EFdA и пролекарства формулы 4-А изучали на собаках после перорального введения 5 мг-эквивалент/кг дозы EFdA.

[000241] **Составы:** Пролекарства готовили в виде растворов с концентрацией 1,65 мг/мл в 20% водном растворе ПЭГ400 за 0,5 часа до введения дозы.

[000242] **Введение дозы и сбор образцов:** Прижизненную фазу данного исследования проводили в Charles River Laboratories (CRL) в Вустере, Массачусетс в соответствии со стандартными процедурами ухода за животными и их использования (IACUC) Комитета по уходу за животными CRL Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) наряду с руководящими принципами IACUC, которые соответствуют Закону о благополучии животных, Руководству по уходу и Использованию лабораторных животных, и были одобрены Комитетом IACUA. Для исследований использовали голодных самцов собак породы бигль (10 +/- 2 кг). Каждое лекарственное средство вводили в виде одной дозы при помощи желудочного зонда (5 мл/кг). Доза пролекарства формулы 4-А (8,25 мг/кг) была эквивалентной дозе 5 мг/кг EFdA. Образцы плазмы собирали при 0 (до введения дозы), через 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения дозы. Кровь (приблизительно от 0,1 до 0,2 мл) сразу обрабатывали для плазмы центрифугированием при 3500 rpm при 5°C в течение 10 мин сразу после сбора. Образцы плазмы замораживали и сохраняли при -70°C до анализа. Чтобы стабилизировать пролекарство при отборе образцов и последующем анализе, в пробирки K2EDTA для сбора крови на влажном льду перед сбором образцов добавляли следующие стабилизирующие реагенты: на каждые 100 мл крови 15 мл готового коктейля ингибиторов, состоящего из 1 mM DFP, 100 mM dichlorvos, 100 mM 2-гидроксихинолина, 100 mM PCMB, 1 mM Paraoxon, 100 mM PMSF, 100 mM NaF, 30,0 mM EDTA и 15 mM лимонной кислоты, 10 мл 0,2 М эсерина и 10 мл 0,2 М растворов BNPP.

[000243] **Определение EFdA и пролекарств в плазме:** Вкратце, плазму (20 мкл) смешивали со 100 мкл ацетонитрила для осаждения белка. В соответствии с процедурой сбора образцов тот же протокол коктейля также добавляли для стабилизации пролекарства в стандартных образцах и образцах контроля качества.

[000244] **Биоанализ** Для количественного анализа образцов плазмы использовали трехквadrupольный масс-спектрометр Sciex API-6500, соединенный с системой ВЭЖХ Shimadzu (Framingham, MA 01701). Колонкой была колонка Waters HSS T3 (2,1×50 мм, 1,8 мм). Используемые подвижные фазы: А, 5% ацетонитрила в 2 mM буфере формиата аммония; В, 95% ацетонитрила в 2 mM буфере формиата аммония, pH 6,0. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин с общим временем анализа 3,0 мин. Градиент HPLC начинался при 98% А/2% В в течение 0,20 мин, с последующим возрастанием линейного градиента до 25% в течение следующих 1,40 мин; градиент подвижной В впоследствии увеличивали до 100% в течение следующей 1,0 мин, а затем выдерживали в течение дополнительных 0,2 мин перед сокращением до 2% подвижной фазы В в пределах

следующих 0,2 мин. Обнаружение пролекарства и EFdA достигали с применением режима масс-спектропии с положительной ионизации электрораспылением с применением режима единичного разрешения. Режимы множественного отслеживания реакций (MRM) использовали для количественного определения как пролекарства, так и EFdA, например, переход MRM для EFdA составлял 294,0-153,90 Да, а переход для пролекарства 4-А составлял 450,0-153,9 Да. Площади пика интегрировали при помощи Sciex program Analyst®, версия 1.6.3, работающей на компьютере с Windows 7, где концентрации определяли взвешенной ($1/x^2$) линейной регрессией соотношений площади пика (площадь пика EFdA/площадь пика соответствующего IS) по отношению к номинальным концентрациям калибровочным стандартам плазмы. Расчеты проводили на неокругленных числах. В общем, при помощи Analyst® определяли точность и правильность калибровочных стандартов и контрольных образцов.

[000245] **Фармакокинетические расчеты:** Некомпартментный (NCA) анализ данных зависимости концентрации EFdA и пролекарства в плазме от времени проводили с использованием модуля WinNonlin на платформе Phoenix PK/PD (версия 8.3.0.5005, Certara Inc., Принстон, Нью-Джерси 08540). Расчеты проводили перед округлением, и в фармакокинетических анализах использовали номинальное время отбора проб. Воздействия были выражены как площади под кривыми концентрации в плазме от нуля до 24 часов ($AUC_{0-24 \text{ ч}}$). Значения AUC рассчитывали с применением линейного правила трапеций.

[000246] **Концентрации в плазме:** Результаты фармакокинетических исследований представлены в таблицах 3 и 4. Эти данные *in vivo* подтверждают, что пролекарство формулы 4-А может быть легко доставлено перорально и может эффективно высвободить EFdA *in vivo* с минимальным количеством пролекарства, обнаруживаемым в системном кровотоке. Например, пролекарство формулы 4-А может высвободить значительно больше EFdA *in vivo*, чем эквивалентная доза EFdA, т. е., на 91%, 102%, 55%, 79% и 200% больше при 0,25, 0,5, 1, 2 и 4-часовых моментах времени (см. таблицу 4). Кроме того, пролекарство формулы 4-А может давать более высокую AUC и $C_{\max}$, чем эквивалентная доза EFdA (см. таблицу 4).

Таблица 4. Концентрация EFdA и пролекарства формулы 4-А в плазме крови после однократного перорального приема самцами гончих собак.

Значения концентрации EFdA (нг/кг) в плазме собаки						
Пролекарство формулы 4-А РО (8,25 мг/кг)	ID животного					
Моменты времени (часы)	2001	2002	2003	Среднее значение	ДН	% КВ
0,250	463	533	1040	679	315	46,4%
0,500	593	621	749	654	83,2	12,7%

1,00	585	555	538	559	23,8	4,3%
2,00	369	410	239	339	89,3	26,3%
4,00	33,4	45,4	31,9	36,9	7,40	20,1%
6,00	4,93	5,39	2,45	4,26	1,58	37,1%
8,00	1,30	1,84	1,76	1,63	0,291	17,9%
12,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
24,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
Значения концентрации пролекарства формулы 4-А (нг/кг) в плазме собаки						
Пролекарство формулы 4-А РО (8,25 мг/кг)	ID животного					
Моменты времени (часы)	2001	2002	2003	Среднее значение	ДН	% КВ
0,250	1,13	1,63	1,09	1,28	0,301	23,5%
0,500	BQL	1,68	BQL	1,68	НД	НД
1,00	BQL	BQL	1,43	1,43	НД	НД
2,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
4,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
6,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
8,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
12,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
24,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
Значения концентрации EFdA (нг/кг) в плазме собаки						
EFdA РО (5 мг/кг)	ID животного					
Моменты времени (часы)	4001	4002	4003	Среднее значение	ДН	% КВ
0,250	456	333	276	355	92,0	25,9%
0,500	391	299	280	323	59,4	18,4%
1,00	369	353	361	361	8,00	2,2%
2,00	211	212	143	189	39,6	21,0%
4,00	12,6	17,9	6,30	12,3	5,81	47,2%
6,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
8,00	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
12,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД

24,0	BQL	BQL	BQL	НД	НД	НД
------	-----	-----	-----	----	----	----

BQL=ниже количественного уровня; НД=нет данных

Таблица 5: Воздействие EFdA в плазме при пероральном введении EFdA и пролекарства формулы 4-А у собак

Соединение	Доза (мг/кг)	AUC (нг*ч/мл)	C _{max} (нг/мл)
EFdA	5	792	392
Пролекарство формулы 4-А	8,25 (~5 мг экв. EFdA)	1432	753

Пример 9:

Воздействие на плазму после комбинированного введения соединения примера 4-А и ленакапавира крысам линии Спрег-Доули посредством внутривенной инфузии

[000247] Фармакокинетику EFdA и пролекарства формулы 4-А, а также ленакапавира изучали на крысах после внутривенного инфузионного введения отдельно или в комбинации в дозе 1,0 мг/кг каждого.

[000248] **Составы:** Пролекарства и ленакапавир составляли по отдельности или в комбинации в виде растворов по 1,0 мг/мл каждый в 20% ПЭГ400, 10% водном растворе Solutol в течение 0,5 часа до введения дозы.

[000249] **Введение дозы и сбор образцов:** Прижизненную фазу данного исследования проводили в WuXi Apptec (WuXi) в Шанхае, Китай в соответствии со стандартными процедурами ухода за животными и их использования (IACUC) Комитета по уходу за животными WuXi Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) наряду с руководящими принципами IACUC, которые соответствуют Закону о благополучии животных, Руководству по уходу и Использованию лабораторных животных, и были одобрены Комитетом IACUA. Для исследований использовали самцов крыс Спрег-Доули ($0,262 \pm 0,019$ кг). Каждое лекарственное средство вводили в виде разовой дозы путем 30-минутной внутривенной инфузии (1 мл/кг) отдельно или в комбинации. Образцы плазмы собирали через 0 (до введения дозы), 5, 10, 15 и 30 минут, через 1, 2, 4, 7, 12 и 24 часа после введения дозы. Кровь (примерно 0,1 мл) немедленно обрабатывали для получения плазмы путем центрифугирования при 3200 g при 4°C в течение 10 минут в течение получаса после сбора. Образцы плазмы замораживали и сохраняли при -70°C до анализа. Чтобы стабилизировать пролекарство при отборе образцов и последующем анализе, в пробирки K2EDTA для сбора крови на влажном льду перед сбором образцов добавляли следующие стабилизирующие реагенты: на каждые 100 мл крови 10 мл готового коктейля ингибиторов, состоящего из 600 mM лимонной кислоты, 400 mM PMSF, 400 mM NaF и 400 mM Dichlorvos.

[000250] **Определение EFdA и пролекарств в плазме:** Вкратце, плазму (20 мкл) смешивали со 100 мкл ацетонитрила для осаждения белка. В соответствии с процедурой сбора образцов тот же протокол коктейля также добавляли для стабилизации

пролекарства в стандартных образцах и образцах контроля качества.

[000251] **Биоанализ** Для количественного анализа образцов плазмы использовали трехквadrupольный масс-спектрометр Sciex API-6500 Plus, соединенный с системой УЭЖХ Waters Acquity (Framingham, MA 01701). Колонка представляла собой колонку Waters HSS T3 (2,1×50 мм, 1,8 микронметра). Используемые подвижные фазы: А, 0,1% муравьиной кислоты в воде; В, 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Для анализа EFdA и пролекарств в плазме скорость потока составляла 0,6 мл/мин при общем времени анализа 2,0 мин. Градиент ВЭЖХ был инициирован при 100% А в течение 0,30 мин. с последующим линейным увеличением градиента до 40% В в течение следующих 0,7 мин; затем градиент увеличивали до 100% подвижной фазы В в течение следующих 0,7 мин, а затем выдерживали еще в течение 0,2 мин. перед линейным снижением до 100% подвижной фазы В в течение следующих 0,1 мин. Детектирование пролекарства и EFdA осуществляли с использованием режима масс-спектроскопии с электрораспылением положительных ионов в режиме единичного разрешения. Режимы множественного отслеживания реакций (MRM) использовали для количественного определения как пролекарства, так и EFdA, например, переход MRM для EFdA составлял 294,0-154,2 Да, а переход для пролекарства 4-А составлял 449,3-164,9 Да. Для анализа ленакапавира в плазме скорость потока составляла 0,7 мл/мин. при общем времени анализа 1,5 мин. Градиент ВЭЖХ был инициирован при 95% А/5% В в течение 0,50 мин. с последующим увеличением линейного градиента до 10% В в течение следующих 0,2 мин.; затем градиент поддерживали на уровне 100% подвижной фазы В в течение следующих 0,7 мин., а затем снижали до 95% подвижной фазы А в течение следующих 0,1 мин. Обнаружение ленакапавира было достигнуто с использованием режима масс-спектроскопии с электрораспылением положительных ионов с использованием режима единичного разрешения. Для количественного определения ленакапавира использовались режимы множественного мониторинга реакций (MRM), например, переход MRM для ленакапавира составил 968,1-869,4 Да. Площади пика интегрировали при помощи Sciex program Analyst®, версия 1.6.3, работающей на компьютере с Windows 7, где концентрации определяли взвешенной (1/х²) линейной регрессией соотношений площади пика (площадь пика EFdA/площадь пика соответствующего IS) по отношению к номинальным концентрациям калибровочным стандартам плазмы. Расчеты проводили на неокругленных числах. В общем, при помощи Analyst® определяли точность и правильность калибровочных стандартов и контрольных образцов.

[000252] **Фармакокинетические расчеты:** Некомпаратментный (NCA) анализ данных зависимости концентрации EFdA и пролекарства в плазме от времени проводили с использованием модуля WinNonlin на платформе Phoenix PK/PD (версия 8.3.0.5005, Certara Inc., Принстон, Нью-Джерси 08540). Расчеты проводили перед округлением, и в фармакокинетических анализах использовали номинальное время отбора проб. Воздействия были выражены как площади под кривыми концентрации в плазме от нуля до 24 часов (AUC_{0-24 ч}). Значения AUC рассчитывали с применением линейного правила

трапений.

[000253] **Концентрации в плазме:** Результаты фармакокинетических исследований представлены в таблицах 6-13. Эти данные *in vivo* подтверждают, что пролекарство формулы 4-А может быть легко доставлено перорально и может эффективно высвободить EFdA *in vivo* с минимальным количеством пролекарства, обнаруживаемым в системном кровотоке в отсутствие и в присутствии ленакапавира. Кроме того, на фармакокинетический профиль ленакапавира не влиял одновременный прием пролекарств, например, формулы 4-А.

Таблица 6: Концентрация в плазме EFdA и пролекарства формулы 4-А после однократного внутривенного введения дозы самцам крыс Спрег-Доули при отдельном введении.

Концентрации EFdA (нг/мл) в плазме крыс при отдельном введении							
Пролекарство формулы 4-А IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R01	R02	R03	R04	Среднее значение	ДН	% КВ
0,0830	106	95,3	107	84,4	98,2	±	10,6
0,167	122	124	150	129	131	±	12,8
0,250	148	170	170	158	162	±	10,6
0,500	122	189	162	208	170	±	37,3
1,00	43,4	49,4	57,2	48,0	49,5	±	5,74
2,00	9,05	7,76	10,6	9,02	9,11	±	1,16
4,00	BQL	BQL	1,30	1,58	1,44	±	ND
7,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
12,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND

Таблица 7: Концентрация в плазме EFdA и пролекарства формулы 4-А после однократного внутривенного введения дозы самцам крыс Спрег-Доули при введении ленакапавира.

Концентрации EFdA (нг/мл) в плазме крыс при приеме ленакапавира							
Пролекарство формулы 4-А IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R09	R10	R11	R12	Среднее значение	ДН	% КВ

0,0830	105	91,2	82,1	95,7	93,5	±	9,53
0,167	154	115	116	119	126	±	18,7
0,250	191	157	161	134	161	±	23,4
0,500	170	178	164	175	172	±	6,13
1,00	41,1	51,7	50,3	40,6	45,9	±	5,89
2,00	9,00	11,6	10,0	9,96	10,1	±	1,08
4,00	1,89	1,70	1,43	1,36	1,60	±	0,245
7,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
12,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
48,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
72,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND

Таблица 8. Плазменная концентрация пролекарства формулы 4А (нг/мл) в плазме крыс при отдельном дозировании.

Концентрации пролекарства формулы 4А (нг/мл) в плазме крыс при отдельном дозировании.							
Пролекарство формулы 4-А IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R01	R02	R03	R04	Среднее значение	ДН	% КВ
0,0830	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
0,167	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
0,250	BQL	2,27	BQL	BQL	ND	±	ND
0,500	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
1,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
2,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
4,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
7,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
12,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND

Таблица 9. Плазменная концентрация пролекарства формулы 4А (нг/мл) в плазме крыс при введении ленакапавира.

Концентрации пролекарства формулы 4А (нг/мл) в плазме крыс при введении ленакапавира

Пролекарство формулы 4-А IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R09	R10	R11	R12	Среднее значение	ДН	% КВ
0,0830	1,37	5,19	1,54	2,80	2,73	±	1,76
0,167	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
0,250	1,13	BQL	2,38	BQL	1,76	±	ND
0,500	1,13	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
1,00	1,06	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
2,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
4,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
7,00	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
12,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
24,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
48,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND
72,0	BQL	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND

Таблица 10: Плазменная концентрация ленакапавира в плазме крыс при введении отдельно.

Концентрации ленакапавира (нг/мл) в плазме крыс при приеме отдельно							
Ленакапавир IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R05	R06	R07	R08	Среднее значение	ДН	% КВ
0,0830	692	485	603	667	612	±	92,4
0,167	694	845	682	734	739	±	74,2
0,250	796	810	801	894	825	±	46,2
0,500	980	612	580	984	789	±	223
1,00	261	166	222	240	222	±	40,7
2,00	181	104	149	164	150	±	33,0
4,00	171	102	157	195	156	±	39,4
7,00	185	84,6	141	142	138	±	41,2
12,0	145	79,4	106	139	117	±	30,6
24,0	141	123	141	139	136	±	8,72

48,0	107	69,4	68,7	79,7	81,2	±	17,9
72,0	51,3	59,7	57,2	110	69,6	±	27,2

Таблица 11: Плазменная концентрация ленакапавира в плазме крыс при введении пролекарства формулы 4-А.

Концентрации ленакапавира (нг/мл) в плазме крыс при введении пролекарства формулы 4-А							
Ленакапавир IV (1,0 мг/кг)	ID животного						
Моменты времени (часы)	R09	R10	R11	R12	Среднее значение	ДН	% КВ
0,0830	488	460	391	314	413	±	77,7
0,167	546	479	589	415	507	±	76,4
0,250	696	623	664	375	590	±	146
0,500	774	643	714	448	645	±	142
1,00	201	170	170	107	162	±	39,5
2,00	174	135	105	94,7	127	±	35,6
4,00	98,9	93,1	101	80,9	93,5	±	9,02
7,00	140	101	72,3	58,8	93,0	±	35,9
12,0	139	137	158	78,6	128	±	34,4
24,0	129	164	176	62,5	133	±	51,0
48,0	66,2	64,1	113	59,5	75,7	±	25,0
72,0	40,1	97,8	97,2	98,0	83,3	±	28,8

BQL=ниже уровня количественного определения; ND=не определено

Таблица 12: Воздействие EFdA в плазме при внутривенном введении пролекарства формулы 4-А отдельно или в комбинации с ленакапавиром у крыс

Способ дозирования	Доза (мг/кг)	AUC (нг*ч/мл)	C_{max} (нг/мл)
Отдельно	1	147	179
В комбинации с ленакапавиром	1	149	177

Таблица 13: Воздействие ленакапавира в плазму при внутривенном введении ленакапавира отдельно или в комбинации с пролекарством формулы 4-А у крыс

Способ дозирования	Доза (мг/кг)	AUC (нг*ч/мл)	C_{max} (нг/мл)
Отдельно	1	7976	903

В комбинации с пролекарством формулы 4-А	1	7483	645
---	---	------	-----

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

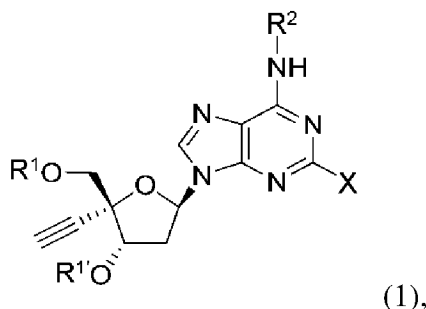
[000254] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества:

(a) ингибитора капсида и

(b) производного аденозина, где производное аденозина представляет собой соединение формулы (1):



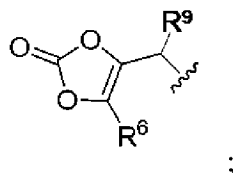
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,

где:

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z-$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-$

(C2-C10 алкенилен)-S-R⁵;

каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R⁹ независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

каждый из L² и L³ представляет собой двухвалентный -(C1-C10 алкилен)- или -(C2-C10 алкенилен)-; и

X представляет собой атом галогена.

2. Способ по п. 1, где каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H, -R⁵, -L¹-R⁵ или -Z-L⁴-R⁵.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H, -R⁵ или -L¹-R⁵.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где R¹ представляет собой -L¹-R⁵.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где R^{1'} представляет собой -L¹-R⁵.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где R^{1'} представляет собой H.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где -L¹-R⁵ выбран из группы, состоящей из -(C1-C10 алкилен)-N(R⁷)-R⁵, -(C1-C10 алкилен)-O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-O-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵ и -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где -L¹-R⁵ выбран из группы, состоящей из -C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵, -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵, -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵ и -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵.

9. Способ по любому из пп. 1-7, где -L¹-R⁵ представляет собой -C(O)O-R⁵.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где R² представляет собой H.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где каждый из R³ и R^{3'} независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

12. Способ по любому из пп. 1-10, где каждый из R³ и R^{3'} независимо представляет собой H или C1-C3 алкил.

13. Способ по п. 1, где R⁴ представляет собой C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

14. Способ по п. 1 или 2, где -Z-L⁴-R⁵ представляет собой Z-(C1-C10 алкилен)-N(R⁷)-R⁵ или Z-(C1-C10 алкилен)-O-R⁵.

15. Способ по любому из пп. 1, 2 и 14, где -Z- представляет собой -C(O)N(R⁷)-.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где R⁶ представляет собой C1-C5 алкил.

17. Способ по п. 16, где R⁶ представляет собой метил.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где R⁷ представляет собой H или C1-C5 алкил.

19. Способ по п. 18, где R⁷ представляет собой H или метил.

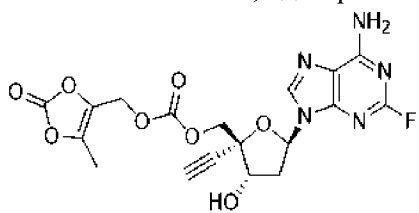
20. Способ по любому из пп. 1-19, где R⁸ представляет собой H или C1-C5 алкил.

21. Способ по п. 20, где R⁸ представляет собой H или метил.

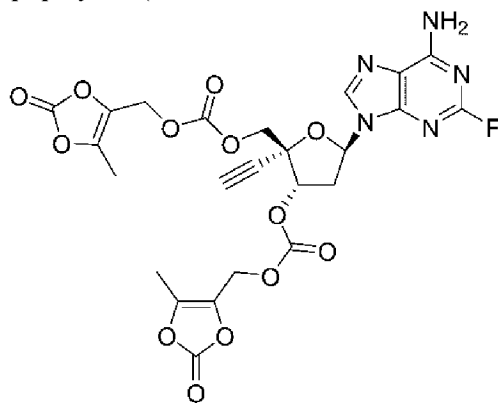
22. Способ по любому из пп. 1-21, где R⁹ представляет собой H или Me.

23. Способ по п. 22, где R⁹ представляет собой H.

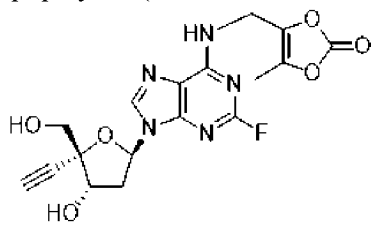
24. Способ по п. 1, где производное аденозина имеет структуру:



формулы (4-С):



формулы (6-А):



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

25. Способ по п. 1, где производное аденозина представляет собой: ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат,

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он, или

((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что производное аденозина обладает активностью ингибитора обратной транскриптазы *in vivo*, активностью терминатора цепи обратной транскриптазы *in vivo*, активностью ингибитора транслокации ДНК *in vivo*, или их комбинацией.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что ингибитор капсида (СА) и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту одновременно или последовательно.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту последовательно в течение периода времени в диапазоне от 0,1 минуты до 72 часов.

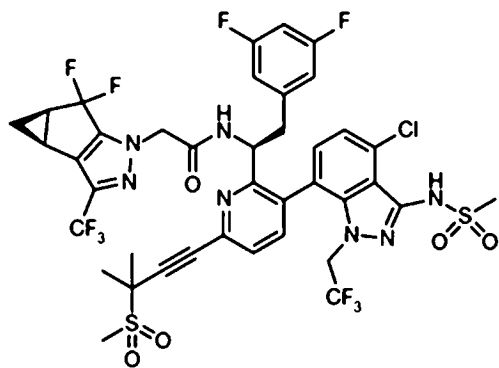
30. Способ по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту от одного раза каждый день до одного раза каждые 12 месяцев.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз каждые 6 месяцев.

32. Способ по п. 30, отличающийся тем, что ингибитор СА и производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз каждые 1-8 недель.

33. Способ по п. 30, отличающийся тем, что по меньшей мере один из ингибитора СА и производного аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят субъекту один раз в месяц.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что ингибитор СА представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эффективная доза ингибитора СА представляет собой одинарную дозу в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимую каждые 6 месяцев.

36. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 200 мг до 1200 мг, вводимая каждые 1-7 дней.

37. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 300 мг до 1200 мг, вводимая один раз каждую неделю (QW), и эффективная доза производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимая от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W).

38. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эффективная доза ингибитора СА находится в диапазоне от 900 мг до 2000 мг, вводимая один раз в месяц (QM), и эффективная доза производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата находится в диапазоне от 100 мг до 2000 мг, вводимая от одного раза каждую неделю (QW) до одного раза каждые 8 недель (Q8W).

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что ВИЧ-инфекция вызвана ВИЧ-1 дикого типа, ВИЧ-1 устойчивым к NRTI, ВИЧ-2, ВИЧ с мутациями M184V, ВИЧ с K65R или ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.

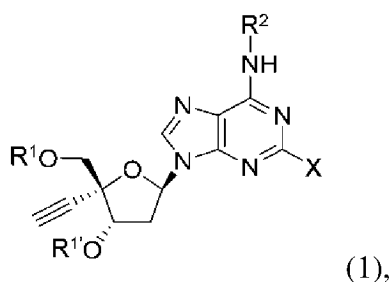
40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что субъектом является человек с большим стажем лечения ВИЧ, человек, прошедший интенсивное лечение и обладающий множественной лекарственной устойчивостью к ВИЧ, ВИЧ-положительный человек, человек, который проходит доконтактную профилактику (PrEP), принимая один или несколько препаратов против ВИЧ, женщина с риском заражения ВИЧ или мужчина с риском заражения ВИЧ.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество:

(a) ингибитора капсида (СА) и

(b) производного аденозина или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата,

где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (1):

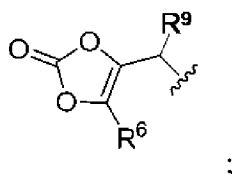


где

каждый из R^1 , $R^{1'}$ и R^2 независимо представляет собой H, $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$, $-C(O)OR^4$, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$, при условии, что по меньшей мере один из R^1 и R^2 не представляет собой H;

R^3 , $R^{3'}$ и R^4 каждый независимо представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^5 представляет собой:



R^6 представляет собой -H, C1-C10 алкил, C2-C10 алкенил, C3-C10 циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

$-L^1-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-S-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ или $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$;

$-Z-$ представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-C(O)N(R^7)-$;

$-L^4-R^5$ представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкил})-S-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-O-R^5$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-S-R^5$;

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

R^9 независимо представляет собой H, -F, C1-C10 алкил или C2-C10 алкенил;

L^2 и L^3 каждый представляет собой $-(C1-C10 \text{ алкилен})-$ или $-(C2-C10 \text{ алкенилен})-$; и X представляет собой атом галогена.

42. Композиция по п. 41, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$, $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$.

43. Композиция 41 или 42, где каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, $-R^5$ или $-L^1-R^5$.

44. Композиция по любому из пп. 41-43, где R^1 представляет собой $-L^1-R^5$.

45. Композиция по любому из пп. 41-44, где $R^{1'}$ представляет собой $-L^1-R^5$.

46. Композиция по любому из пп. 41-44, где $R^{1'}$ представляет собой H.

47. Композиция по любому из пп. 41-46, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-(C1-C10 \text{ алкилен})-N(R^7)-R^5$, $-(C1-C10 \text{ алкилен})-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

48. Композиция по любому из пп. 41-47, где $-L^1-R^5$ выбран из группы, состоящей из $-C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$, $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$, $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ и $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$.

49. Композиция по любому из пп. 41-47, где $-L^1-R^5$ представляет собой $-C(O)O-R^5$.

50. Композиция по любому из пп. 41-49, где R^2 представляет собой H.

51. Композиция по любому из пп. 41-50, где каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H, C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

52. Композиция по любому из пп. 41-50, где каждый из R^3 и $R^{3'}$ независимо представляет собой H или C1-C3 алкил.

53. Композиция по любому из пп. 41-51, где R^4 представляет собой C1-C10 алкил или C3-C6 циклоалкил.

54. Композиция по п. 41, где $-Z-L^4-R^5$ представляет собой Z-(C1-C10 алкилен)-N(R^7)- R^5 или Z-(C1-C10 алкилен)-O- R^5 .

55. Композиция по п. 54, где $-Z-$ представляет собой $-C(O)N(R^7)-$.

56. Композиция по любому из пп. 41-55, где R^6 представляет собой C1-C5 алкил.

57. Композиция по п. 56, где R^6 представляет собой метил.

58. Композиция по любому из пп. 41-57, где R^7 представляет собой H или C1-C5 алкил.

59. Композиция по п. 58, где R^7 представляет собой H или метил.

60. Композиция по любому из пп. 41-59, где R^8 представляет собой H или C1-C5 алкил.

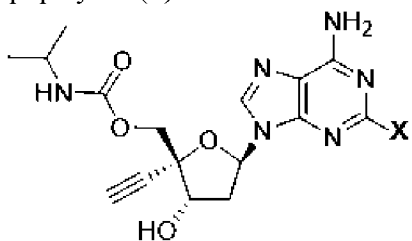
61. Композиция по п. 60, где R^8 представляет собой H или метил.

62. Композиция по любому из пп. 41-61, где R^9 представляет собой H или Me.

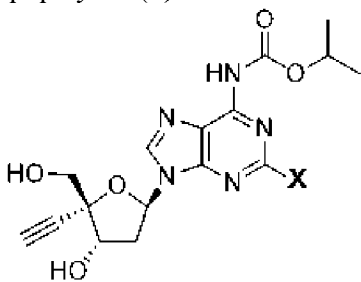
63. Композиция по п. 62, где R^9 представляет собой H.

64. Композиция по п. 41, где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру:

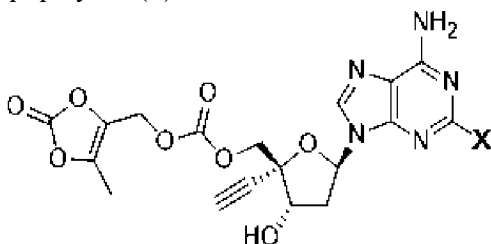
формулы (2):



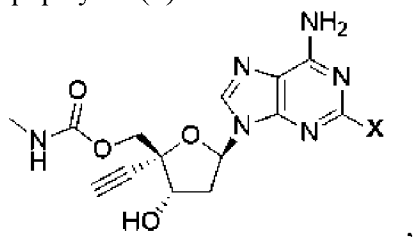
формулы (3):



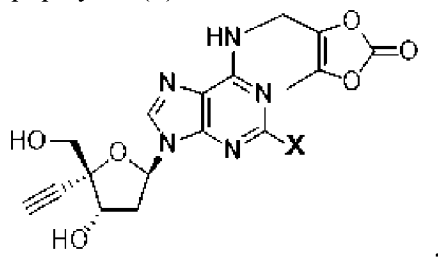
формулы (4):



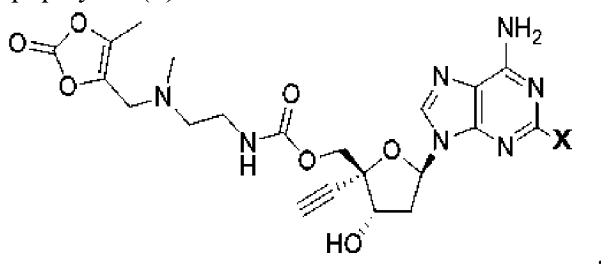
формулы (5):



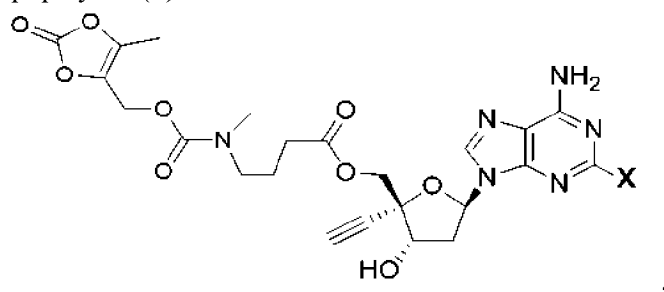
формулы (6):



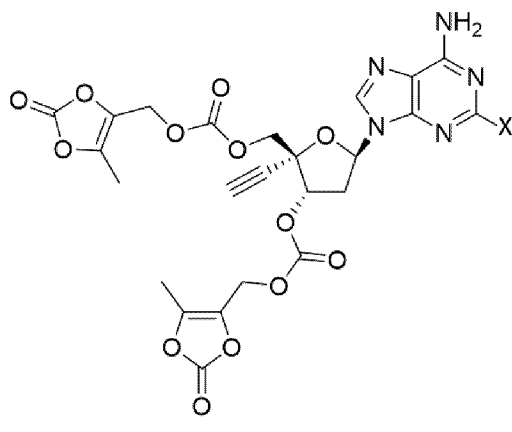
формулы (7):



формулы (8):



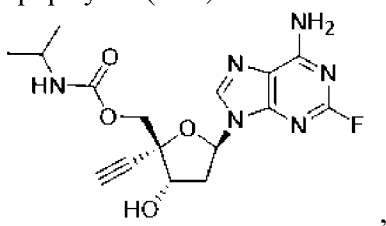
формулы (4-B):



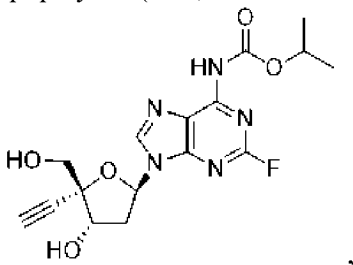
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

65. Композиция по п. 41, где производное аденозина представляет собой соединение, имеющее структуру:

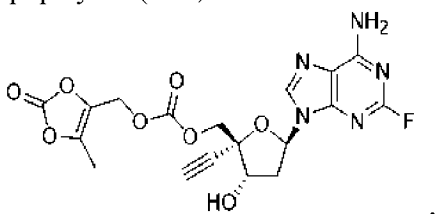
формулы (2-A):



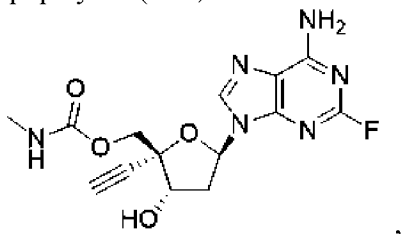
формулы (3-A):



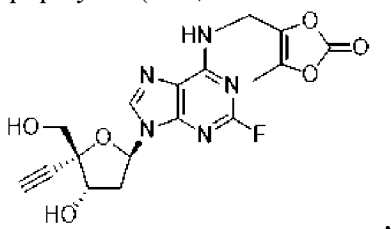
формулы (4-A):



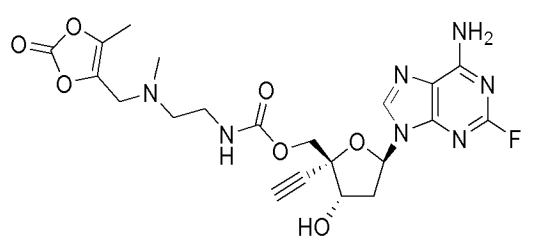
формулы (5-A):



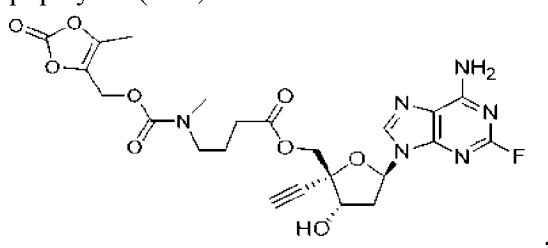
формулы (6-A):



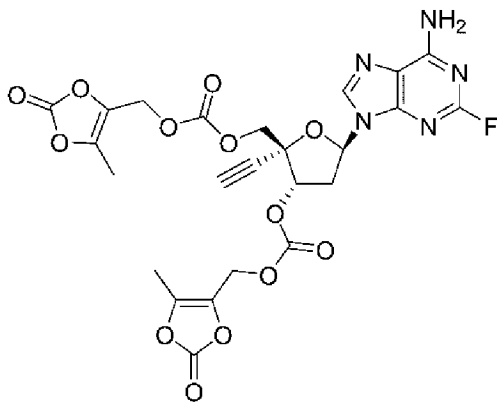
формулы (7-A):



формулы (8-A):



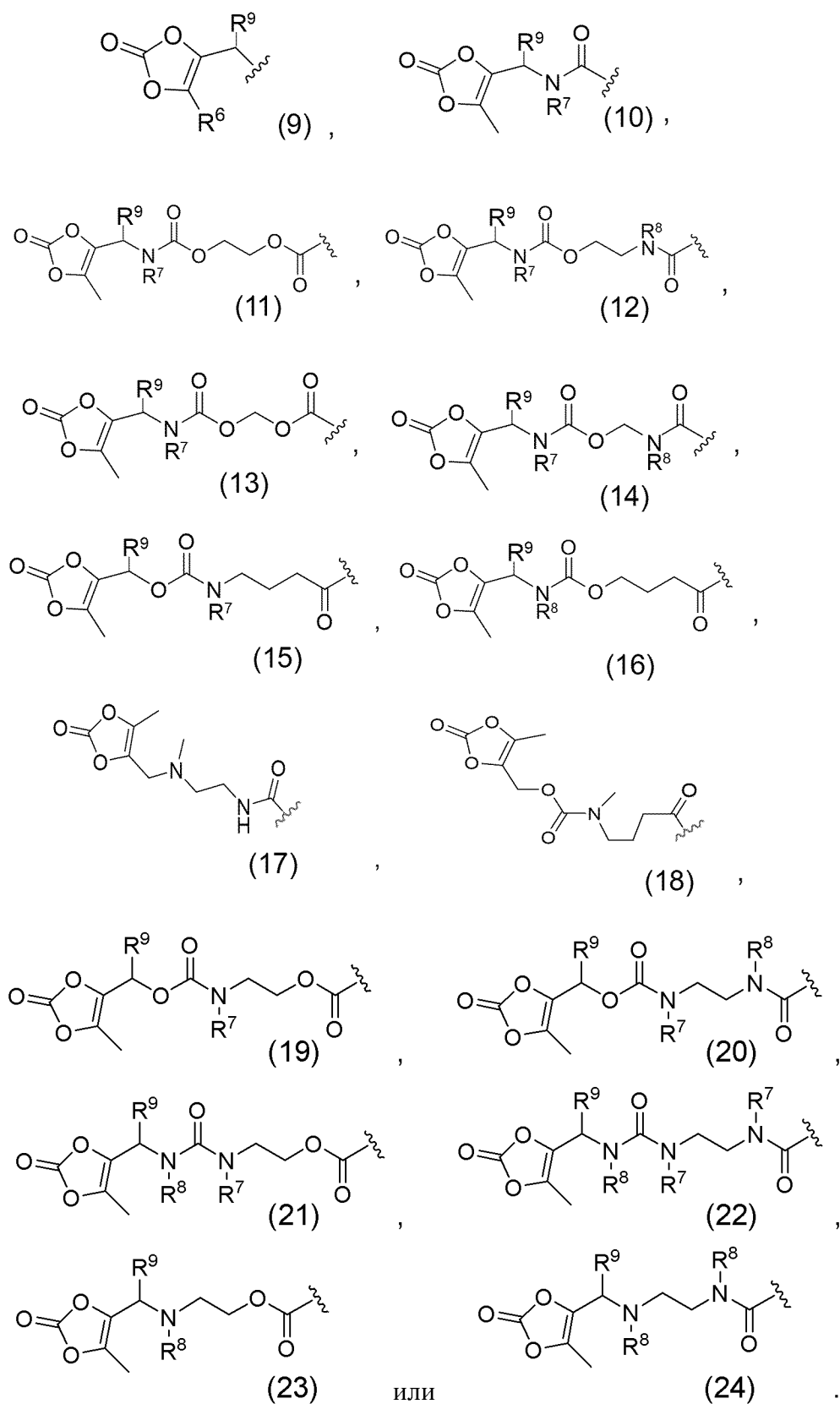
формулы (4-C):



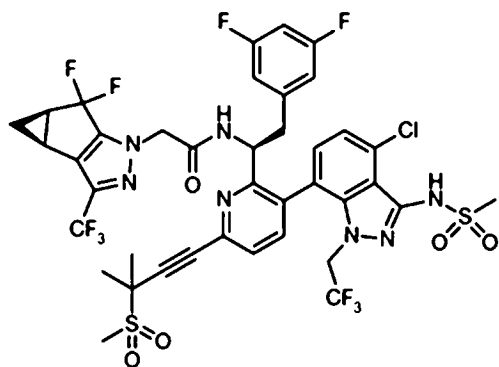
или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера или сольвата.

66. Композиция по любому из пп. 41-65, где указанное производное аденозина представляет собой ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат, 4-(((9-((2R,4S,5R)-5-этинил-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-фтор-9H-пурин-6-ил)амино)метил)-5-метил-1,3-диоксол-2-он, ((2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-3-(((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метокси)карбонил)окси)тетрагидрофуран-2-ил)метил((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)карбонат или их комбинацию.

67. Композиция по п. 41, где R^5 , $-L^1-R^5$ или $-Z-L^4-R^5$ представляет собой:



68. Композиция по любому из пп. 41-67, где ингибитор СА представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

69. Композиция по любому из пп. 41-68, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

70. Композиция по любому из пп. 41-69, отличающаяся тем, что эффективная доза производного аденозина составляет от 200 до 2000 мг, а эффективное количество ингибитора капсида составляет от 300 до 2000 мг.

71. Композиция по любому из пп. 41-70, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция пригодна для перорального введения.

72. Композиция по любому из пп. 41-70, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция подходит для парентерального введения.

73. Композиция по п. 72, отличающаяся тем, что парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

74. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что ингибитор капсида вводят перорально.

75. Способ по любому из пп. 1-40, отличающаяся тем, что ингибитор капсида вводят парентерально.

76. Способ по п. 75, отличающаяся тем, что парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

77. Способ по любому из пп. 1-40, отличающаяся тем, что производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят перорально.

78. Способ по любому из пп. 1-40, отличающаяся тем, что производное аденозина или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят парентерально.

79. Способ по п. 78, отличающаяся тем, что парентеральное введение представляет собой внутримышечную и/или подкожную инъекцию.

По доверенности

1/1

