

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032430

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.05.31

(21) Номер заявки
201791305

(22) Дата подачи заявки
2015.12.23

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ

(31) 62/096,820

(32) 2014.12.24

(33) US

(43) 2017.12.29

(86) PCT/US2015/000308

(87) WO 2016/105532 2016.06.30

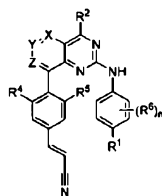
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US);
ИНСТИТЮТ ОФ ОРГАНИК
КЕМИСТРИ ЭНД БИОКЕМИСТРИ
ОВ ЗЕ АС СР, В.В.И. (CZ)

(72) Изобретатель:
Янса Петр (US), Квасница Мирослав
(CZ), Макман Ричард Л. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) BARRY C. JOHNSON ET AL.: "A comparison of the ability of rilpivirine (TMC278) and selected analogues to inhibit clinically relevant HIV-1 reverse transcriptase mutants", RETROVIROLOGY, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB, vol. 9, no. 1, 5 December 2012 (2012-12-05), page 99, XP021136972, ISSN: 1742-4690, DOI: 10.1186/1742-4690-9-99, abstract, fig. 1, 2
WO-A1-0121598
US-A1-2014378443

(57) Описываются соединения Формулы (I), где все заместители такие, как в формуле изобретения, и их таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, композиции и составы, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.



(I)

B1

032430

032430

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

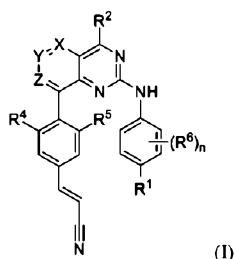
Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патенты США с серийным номером 62/096 820, поданной 24 декабря 2014 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Хотя в лечении ВИЧ и СПИД был достигнут некоторый прогресс, ВИЧ-инфекция остается глобальной проблемой здравоохранения. В рамках такого лечения часто применяются нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ((NNRTI, ННИОТ), в частности в рамках схем высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART, ВААРТ). Хотя этот подход эффективен, у многих известных ННИОТ имеются недостатки, поскольку их применение связывают с мутациями ВИЧ, которые могут приводить к лекарственной устойчивости. Соответственно, существует потребность в дополнительной разработке эффективных ННИОТ. В настоящем документе описаны соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, композиции и лекарственные формы, содержащие такие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, и способы применения и получения таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Краткое описание

В некоторых вариантах реализации настоящее описание относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их таутомерам, где

X представляет собой N, Y представляет собой CR³ и Z представляет собой CR³, или X представляет собой CR³, Y представляет собой CR³ и Z представляет собой N, или X представляет собой CR³, Y представляет собой N и Z представляет собой CR³,

R¹ представляет собой -H, -CN, -OR^a, C₁₋₆ галогеналкил или галоген,

R² представляет собой -H, -NR^aR^b, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, который необязательно замещен, например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R³ независимо представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -CN, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный, например, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными, или C₁₋₁₀ гетероалкил, необязательно замещенный, например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой галоген, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

каждый R²⁰ независимо представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил, гетероарил, галоген, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN или -NO₂,

причем каждый C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил или гетероарил необязательно замещен, например, 7, 2, 3, 4 или 5 галогенами, группами -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, или -NO₂, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 группами R²¹, которые могут быть одинаковыми или разными, или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₁₋₁₀ гетероциклоалкил, и

R²¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, -CN, арил, гетероарил или галоген,

или их фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к изделию, содержащему единицу дозировки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу ингибирования об-

ратной транскриптазы у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

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

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

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинской терапии.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предотвращении ВИЧ-инфекции у субъекта. В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

Дополнительные варианты настоящего раскрытия описаны в настоящем документе.

Подробное описание

Нижеследующее описание написано с учетом того, что настоящее раскрытие следует рассматривать как пример заявленного объекта, и не предполагается ограничения сопутствующей формулы изобретения конкретными приведенными в качестве иллюстрации вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как какое-либо ограничение формулы изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно комбинировать с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, обычно понимаемое средним специалистом в данной области. Тире в начале или в конце химической группы используется для удобного обозначения точки присоединения к основной молекуле, химические группы могут быть изображены с одним или более тире, или без них, без утраты ими своего обычного смысла. Волнистая линия, проведенная через линию в химической структуре, указывает на точку присоединения группы. Пунктирная линия в химической структуре указывает на необязательную связь. Префикс, такой как "C_{u-v}" или (C_u-C_v), указывает, что следующая группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, "C₁₋₆алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

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

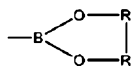
В настоящем документе и в прилагающейся формуле изобретения формы единственного числа (согласно артиклям "a", "an" и "the" в английском языке) включают множественное число того же термина, если контекст явно не требует обратного. Соответственно, например, указание "соединения" включает множество таких соединений, а указание "анализа" включает указание одного или более анализов и т.д.

"Алкил" в настоящем документе представляет собой насыщенный или разветвленный одновалентный углеводород. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т.е., (C₁₋₂₀)алкил), или алкильная группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (т.е., (C₁₋₁₀)алкил), или алкильная группа может содержать от 1 до 8 атомов углерода (т.е., (C₁₋₈)алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т.е., (C₁₋₆)алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., (C₁₋₄)алкил). Примеры алкильных групп включают перечисленные, но не ограничиваются ими: метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (z'-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, сек-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и октил (-CH₂)₇CH₃).

Термин "арил" в настоящем документе относится к одиночному, полностью состоящему из атомов углерода кольцу или к системе из нескольких, полностью состоящих из атомов углерода колец, где по

меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце, от 6 до 14 атомов углерода в кольце или от 6 до 12 атомов углерода в кольце. Арил включает радикал фенил. Арил также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие примерно от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и при этом другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е., карбоцикл). Такие системы из нескольких конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой карбоциклической части системы из нескольких конденсированных колец. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Также следует понимать, что когда упоминается конкретный (диапазон атомов)-членный арил (например, 6-12-членный арил), указанный диапазон атомов относится к общему числу атомов кольца (атомов в кольце) в указанном ариле. Например, 6-членный арил будет включать фенил, а 10-членный арил будет включать нафтил и 1, 2, 3, 4-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают перечисленные, но не ограничиваются ими: фенил, инденил, нафтил, 1, 2, 3, 4-тетрагидронафтил, антраценил и т.п.

"Арилалкил" относится к алкильному радикалу, определенному в настоящем документе, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, заменен на арильный радикал, описанный в настоящей заявке (т.е., арилалкильный фрагмент). Алкильная группа "арилалкила" включает алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода (т.е., арил(C₁-C₆)алкил). Арилалкильные группы включают перечисленные, но не ограничиваются ими: бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 1-фенилпропан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил и т.п. "Бороновая кислота" относится к группе -B(OH)₂. "Сложный эфир бороновой кислоты" относится к сложноэфирному производному соединения, содержащего группу бороновой кислоты. Подходящие сложноэфирные производные бороновых кислот включают производные формулы -B(OR)₂, где каждый R независимо представляет собой алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил. Кроме того, две группы R в -B(OR)₂ могут быть соединены с образованием циклического эфира, например, имеющего структуру



где каждый R может быть таким же как другие или отличаться.

Примеры сложных эфиров бороновой кислоты включают пинаколовый эфир бороновой кислоты и катехоловый эфир бороновой кислоты.

"Циклоалкил" относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному, полностью состоящему из атомов углерода кольцу, содержащему от 3 до 20 атомов углерода в цикле (т.е., C₃-C₂₀ циклоалкил), например от 3 до 12 атомов кольца, например от 3 до 10 атомов кольца. Термин "циклоалкил" также включает системы из нескольких конденсированных, насыщенных и частично ненасыщенных, состоящих полностью из атомов углерода колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно циклоалкил включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно от 6 до 12 атомов углерода в цикле, такие как бицикло[3,1,0]гексан и бицикло[2,1,1]гексан), и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до приблизительно 20 атомов углерода в кольце). Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, если это допустимо с точки зрения требования валентности. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

"Гало" или "галоген" относится к втору, хлору, бром и йоду. "Галогеналкил" относится к замещению алкильных групп 1 (одной), 2, 3, 4 или 5 или, в некоторых вариантах реализации, 1, 2 или 3 галогенсодержащими группами, например -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFClBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ и т.п., и дополнительно включает алкильные группы, такие как перфторалкил, в котором все атомы водорода заменены атомами фтора. Термин "гетероалкил" в настоящем документе относится к алкилу, определенному в настоящем документе, в котором один или более атомов углерода в алкиле заменены на O, S или NR^q, (или, если замененный атом углерода является концевым, то на OH, SH или N(R^q)₂) причем каждый R^q независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил. Например, (C₁-C₈)гетероалкил подразумевает гетероалкил, в котором один или более атомов углерода C₁-C₈ алкила заменено на гетероатом (например, O, S, NR^q, OH, SH или N(R^q)₂), которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероалкилов включают следующие, но не ограничиваются ими: метоксиметил, этоксиметил, метокси, 2-гидроксиэтил и N,N'-диметилпропиламин. Гетероатом в гетероалкиле может необязательно быть окислен или алкилирован. Гетероатом может быть размещен в любом внутреннем положении гетероарильной группы или в положении, по которому эта группа присоединена к остальной молекуле. Примеры включают перечисленные, но не ограничиваются ими: -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃,

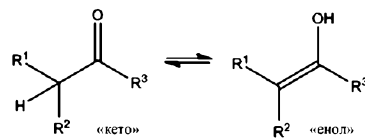
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHOCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Термин "гетероарил" в настоящем документе относится к отдельному гетероциклическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода, в кольце, причем этот атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, этот термин также включает системы из нескольких конденсированных колец, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, причем указанные системы из нескольких конденсированных колец описаны ниже более подробно. Соответственно, этот термин включает отдельные ароматические кольца, содержащие от приблизительно от 1 до 6 атомов углерода в цикле и примерно 1-4 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольцах. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме, при условии, что кольцо является ароматическим. Такие кольца включают перечисленные, но не ограничиваются ими: пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. Этот термин также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, определенная выше, может быть конденсирована с одним или более колец, выбранных из гетероариллов (с образованием, например, нафтиридинила, такого как 1,8-нафтиридинил), гетероциклоалкилов (с образованием, например, 1, 2, 3, 4-тетрагидронафтиридинила, такого как 1, 2, 3, 4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), циклоалкилов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила), с образованием системы из нескольких конденсированных колец. Соответственно, гетероарил (отдельное ароматическое кольцо или система из нескольких конденсированных колец) содержит примерно 1 -20 атомов углерода в цикле и примерно 1-6 гетероатомов в кольце. Такие системы из нескольких конденсированных колец могут необязательно содержать в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогрупп на карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Подразумевается, что отдельные кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом в любом порядке. Также следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец (определенной выше для гетероарила) может находиться в любом положении указанной системы из нескольких конденсированных колец, включая гетероарильную, гетероциклическую, арильную или карбоциклическую часть системы из нескольких конденсированных колец, и при любом подходящем атоме системы из нескольких конденсированных колец, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Примеры гетероариллов включают, без ограничения перечисленными: пиридил, пирролил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил бензофуранил, бензимидазолил и тианафтенил.

"Гетероциклоалкил" или "гетероцикл" в настоящем документе относится к единственному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической системе из нескольких колец, содержащим по меньшей мере один гетероатом в кольце (по меньшей мере один гетероатом в цикле, выбранный из кислорода, азота и серы). Если не указано иначе, гетероциклоалкильная группа содержит от 5 до приблизительно 20 атомов кольца, например от 5 до 14 атомов кольца, например от 5 до 10 атомов кольца. Соответственно, этот термин включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), содержащий от приблизительно от 1 до 6 атомов углерода в цикле и от приблизительно от 1 до 3 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Этот термин также включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 5, 6, 7, 8, 9 или 10-членные кольца), содержащие от приблизительно от 4 до 9 атомов углерода в цикле и от приблизительно от 1 до 3 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Гетероциклоалкильные группы включают следующие, но не ограничиваются ими: азетидин, азиридин, имидазолидин, имино-оксоимидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, пиперазин, пиперидин, пирразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидиноне, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хиноклидин, N-бромпирролидин, N-хлорпиперидин и т.п. "Гидрокси" или "гидроксил" относится к группе $-\text{OH}$. "Оксо" относится к присоединенному двойной связью кислороду ($=\text{O}$). В тех соединениях, где оксогруппа связана с sp^2 -атомом азота, указан N-оксид. Понятно, что могут применяться комбинации химических групп и что специалист в данной области распознает такие комбинации. Например, группа "гидроксиалкил" обозначает гидроксильную группу, присоединенную к алкильной группе.

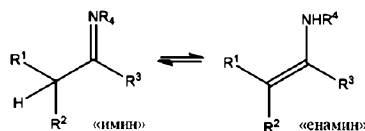
Термины "необязательный" или "необязательно" обозначают, что описанное далее событие или обстоятельство может иметь место, но его может и не быть, и что это описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда это событие или обстоятельство не имеет места. "Таутомеры" в настоящем документе относится к изомерам соединения, которые отличаются друг от

друга положением протона и/или распределением электронов. Соответственно предусмотрены и описаны как таутомеры, существование которых обусловлено миграцией протонов, так и таутомеры, существование которых обусловлено изменениями валентности, и следует понимать, что для конкретного соединения может существовать более двух таутомеров. Примеры таутомеров включают, но не ограничиваются перечисленными:

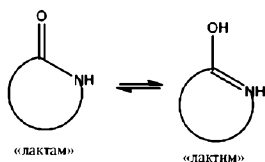
кето-енольные таутомеры:



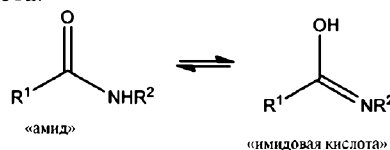
имин-енаминовые таутомеры:



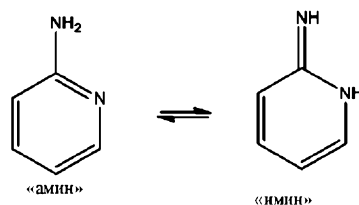
лактам-лактимные таутомеры:



таутомеры амид - иминовая кислота:



амино-иминовые таутомеры:



и таутомерные формы гетероарильных групп,

содержащие атом кольца, присоединенный и к фрагменту -NH- кольца, и к фрагменту =N- кольца, присутствуют в пиразолах, имидазолах, бензимидазолах, триазолах и тетразолах (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5^е изд.), стр. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001, Katritzky A. и Elguero J, с соавт., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

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

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает (или может быть преобразована в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и т.п., и соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, натрия или калия), ионом щелочного металла (например, кальция или магния) или ионом алюминия, или координируется с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.п. Также в это определение включены соли аммония и замещенного или кватернизированного аммония. Представительные неограничивающие списки фармацевтических солей можно найти в источниках S.M. Berge с соавт., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), и Remington: The Science

и Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21e издание, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на стр. 732, Table 38-5; оба эти источника включены в настоящий документ путем ссылки.

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

В настоящем тексте "лечение" или "процесс лечения" представляет собой подход к получению полезных или желательных результатов. Для целей настоящего раскрытия полезные или желательные результаты включают перечисленные, но не ограничиваются ими: облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте реализации "лечение" или "процесс лечения" включает одно или более из следующего:

а) подавление заболевания или состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, причиной которых является заболевание или состояние, и/или снижение степени заболевания или состояния),

б) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния), и

с) облегчение заболевания или состояния, например обеспечение регрессии клинических симптомов, снижение выраженности болезненного состояния, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни, и/или увеличения периода выживания.

В настоящем тексте "задержка" развития заболевания или состояния обозначает отсрочить, затруднить, замедлить, задержать, стабилизировать и/или отложить развитие заболевания или состояния. Эта задержка может иметь различную продолжительность в зависимости от истории заболевания и/или индивидуума, которого лечат. Как это очевидно для специалиста в данной области, достаточная или значительная задержка может, на практике, включать предотвращение, и в этом случае у индивидуума не развивается заболевание или состояние. Например, способ, который "задерживает" развитие СПИД, представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания на данном временном отрезке и/или снижает степень заболевания на данном временном отрезке, по сравнению с ситуацией, в которой этот способ не применяется. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях на значительном числе субъектов. Например, развитие СПИД можно выявить с использованием известных методов, таких как проверка ВИЧ+ статуса индивидуума и оценку числа Т-клеток у субъекта или других показателей развития СПИД, таких как крайнее утомление, потеря массы, постоянная диарея, высокая температура, набухшие лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху, или присутствие оппортунистического состояния, о котором известно, что оно связано со СПИД (например, состояние, которое обычно не наблюдается у индивидуумов с функционирующей иммунной системой, но возникает у пациентов со СПИД). Развитие может также относиться к прогрессированию заболевания, которое вначале может быть необнаружимым, и включать возникновение, рецидив и начало.

В настоящем тексте "предотвращение" или "процесс предотвращения" относится к схеме, которая защищает от возникновения заболевания или нарушения таким образом, что клинические симптомы заболевания не развиваются. Соответственно, "предотвращение" относится к применению терапии (например, введению терапевтического вещества) у субъекта до возникновения обнаруживаемых признаков заболевания у субъекта (например, введению терапевтического вещества субъекту при отсутствии обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъект может представлять собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания или нарушения, как в случае индивидуума, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с развитием или возникновением заболевания или нарушения. Соответственно, термин "предотвращение ВИЧ-инфекции" относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой ВИЧ-инфекции, терапевтического вещества против ВИЧ. Понятно, что субъектом для применения превентивной терапии, направленной против ВИЧ, может быть индивидуум, подверженный риску инфицирования вирусом ВИЧ. В настоящем тексте "подверженный риску" индивидуум представляет собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания, которое лечат. Индивидуум, "подверженный риску", может иметь или не иметь обнаруживаемое заболевание или состояние, и обнаруживаемое заболевание может проявляться или не проявляться у него до лечения описанными в данном документе способами. "Подверженный риску" обозначает, что у индивидуума есть один или больше так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или состояния и известны в данной области. Индивидуум с одним или более из этих факторов риска имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивидуум без этого фактора риска (или без этих факторов). Например, индивидуумы, подверженные риску развития СПИД, представляют собой индивидуумов с ВИЧ. В настоящем тексте термин "эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно обеспечивает желательный биологический или медицинский ответ, включая количество соединения, которое при введении субъекту достаточно для обеспечения такого лечения заболевания. Эффективное количество

будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, массы и других параметров субъекта, которого лечат. Эффективное количество может включать диапазон количеств. В данной области понимают, что эффективное количество может быть в одной или более дозах, т.е., для достижения желательной конечной точки лечения может требоваться единственная доза или некоторое количество доз. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или большего числа терапевтических агентов, и может считаться, что отдельный агент вводят в эффективном количестве, если в комбинации с одним или большим числом других агентов может быть достигнут или достигается желательный или полезный результат. Подходящие дозы любых вводимых совместно соединений могут быть (необязательно) снижены за счет объединенного действия (например, аддитивных или синергетических эффектов) соединений.

Если прямо не определено иное, настоящее раскрытие включает все таутомеры соединений согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, даже если прямо указан только один таутомер (например, подразумевается, что упоминание одной таутомерной формы включает обе таутомерные формы в тех случаях, когда может существовать пара из двух таутомерных форм). Например, при указании соединения, содержащего лактам (например, через структуру или химическое название), понятно, что соответствующий лактимный таутомер также включен в это раскрытие и описан так же как если бы лактим был указан в явном виде отдельно, или вместе с лактамом. В тех случаях, когда может существовать больше двух таутомеров, настоящее раскрытие включает все такие таутомеры, даже если химическое название и/или структура отражают только один таутомер.

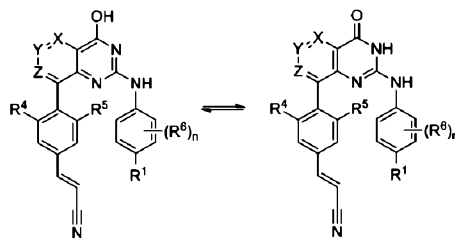
Композиции, описанные в настоящем документе, могут включать соединение согласно настоящему раскрытию в виде рацемической или нерацемической смеси стереоизомеров или могут включать соединение согласно настоящему раскрытию в виде, по существу, чистого изомера. Стереоизомеры включают энантимеры и диастереомеры. Соединения могут существовать в стереоизомерной форме, если они содержат один или более асимметричных центров или двойную связь с асимметричной заменой, и, соответственно, их можно получать в виде отдельных стереоизомеров или смесей. Если не указано иное, предполагается, что описание включает отдельные стереоизомеры, а также смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области (см., например, главу 4 *Advanced Organic Chemistry*, 4е изд., J. March, John Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1992).

Специалисту в данной области также понятно, что это описание также включает любое соединение, раскрытое в настоящем документе, которое может быть обогащено по любому или всем атомам до соотношений изотопов, превышающих природные, одним или более изотопами, такими как, без ограничения, дейтерий (^2H или D).

Также раскрыты соединения, в которых от 1 до n атомов водорода, связанных с атомом углерода, могут быть заменены на атом дейтерия или D, где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, соответственно, могут быть полезны для увеличения времени полужизни соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируются средствами, хорошо известными в данной области, например, путем применения исходных материалов, в которых один или больше атомов водорода заменены на дейтерий.

Соединения, имеющие конкретную формулу, описанную в настоящем документе, охватывают раскрытое соединение и все их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, стереоизомеры, таутомеры, пролекарства, сольваты и дейтерированные формы, если не указано иное.

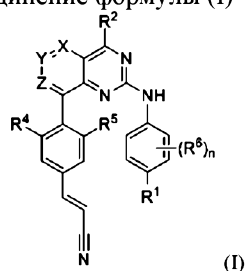
В зависимости от конкретных заместителей соединения формулы I могут существовать в таутомерных формах. Понятно, что для определенной структуры соединения могут существовать две и более таутомерных форм. Например, соединение формулы I (где R^2 представляет собой -OH) может существовать, по меньшей мере, в следующих таутомерных формах:



Как это понятно для специалиста в данной области, могут существовать различные другие таутомерные формы и предполагается, что они входят в объем соединений формулы I. Некоторые описания в настоящем документе в явном виде указывают на "их(его) таутомеры", но следует понимать, что даже при отсутствии такого выражения таутомеры данной химической структуры подразумеваются и описаны. Далее понятно, что соединения формулы I могут переходить из одних таутомерных форм в другие или существовать при различных соотношениях формы в зависимости от конкретного окружения соеди-

нения.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать хиральные центры, которые могут быть в (R)- или (S)-конфигурации или могут включать их смесь. Соответственно настоящее раскрытие включает стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, в соответствующих случаях, отдельно, либо смешанные в любых пропорциях. Стереоизомеры могут включать перечисленные, но не ограничиваются ими: энантиомеры, диастереомеры, рацемические смеси и их комбинации. Такие стереоизомеры могут быть получены и разделены с использованием обычных методик, либо путем осуществления реакций энантиомерных исходных материалов, либо путем разделения изомеров соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых в настоящем документе. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут представлять собой соединения формулы (I) с одним или большим числом хиральных центров, которые могут иметь (R)- или (S)-конфигурацию, или которые могут включать их смесь. Настоящее раскрытие включает как рацемические смеси соединения формулы I, так и выделенные изомеры формулы (I) или любого ее варианта. В случаях, когда соединение, раскрытое в настоящем документе, содержит более одного хирального центра, некоторые, ни один из или все хиральные центры могут быть энантиомерно обогащены. Соответственно смеси соединения формулы (I) могут быть рацемическими по одному или большему числу хиральных центров и/или энантиомерно обогащенными по одному или большему числу хиральных центров. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего раскрытия представляет собой соединение формулы (I)



или его таутомеры, где

X представляет собой N, Y представляет собой CR³ и Z представляет собой CR³, или X представляет собой CR³, Y представляет собой CR³ и Z представляет собой N, или X представляет собой CR³, Y представляет собой N и Z представляет собой CR³,

R¹ представляет собой -H, -CN, -OR^a, C₁₋₆ галогеналкил или галоген,

R² представляет собой -H, -NR^bR^c, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, который необязательно замещен, например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R³ независимо представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -CN, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, или C₁₋₁₀ гетероалкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой галоген, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, -OR^a или C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

каждый R²⁰ независимо представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил, гетероарил, галоген, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, или -NO₂,

причем каждый C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил или гетероарил необязательно замещен например, 7, 2, 3, 4 или 5 галогенсодержащими группами, группами -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, или -NO₂, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, -NH₂, C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ гетероалкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R²¹, которые могут быть одинаковыми или разными, или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₁₋₁₀ гетероциклоалкил, и

R²¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, -CN, арил, гетероарил или галоген, или его фармацевтически приемлемую соль.

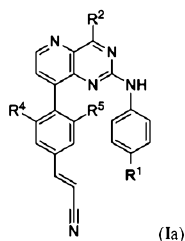
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R² представляет собой -H, -NR^aR^b или -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R² представляет собой -NH₂ или -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R² представляет собой NH₂. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый R³ независимо представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, или -C(O)NR^aR^b. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый R³ независимо представляет собой -H, C(O)OR^a или -C(O)NR^aR^b. В некоторых вариантах реализа-

ции соединения формулы (I) каждый R^3 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, $-O-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный например, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{20} , которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) R^1 представляет собой -CN.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n представляет собой 4. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n представляет собой 3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) n представляет собой 0.

Понятно, что любые переменные, описанные в настоящем документе применительно к формуле (I), или их варианты, можно объединять так же, как если бы все и каждая комбинации переменных были приведены отдельно и в явном виде. Например, в некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) имеют место одно или более следующих структурных свойств: (i) R^2 представляет собой -H, $-NR^aR^b$ или -OH (например, $-NH_2$ или -OH), (ii) каждый R^3 независимо представляет собой -H, $-OR^a$, галоген, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ или $-C(O)NR^aR^b$, (iii) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, $-O-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{20} , которые могут быть одинаковыми или разными (например, R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$), (iv) R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген (например, R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген), и (v) n представляет собой 1, 2, 3 или 4. В одном таком варианте реализации имеют место любые два из свойств (i), (ii), (iii), (iv) и (v). В другом таком варианте реализации имеют место любые три из свойств (i), (ii), (iii), (iv) и (v). В еще одном таком варианте реализации имеют место любые четыре из свойств (i), (ii), (iii), (iv) и (v). В другом варианте реализации имеют место все свойства (i), (ii), (iii), (iv) и (v).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



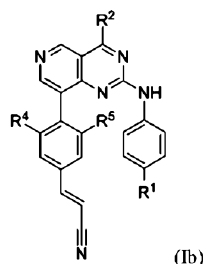
или его таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^4 , и R^5 соответствуют приведенным ранее определениям. Описания, приведенные в настоящем документе для Формулы (I) в соответствующих случаях также применимы к формуле (Ia).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, $-O-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей, например 7, 2, 3, 4 или 5 групп R^{20} . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^2 представляет собой -H, $-NR^aR^b$ или -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^2 представляет собой $-NH_2$ или -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^2 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой -CN.

В некоторых вариантах реализации формулы (Ia) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой -H, $-NR^aR^b$ или -OH, и R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген. В некоторых вариантах реализации формулы (Ia) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой $-NH_2$ или -OH, и R^1 представляет собой -H, -CN, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген.

Понятно, что любые переменные, описанные в настоящем документе для формулы (Ia), можно комбинировать так же, как если бы все и каждая комбинация переменных была приведена в явном виде и отдельно.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



(Ib)

или его таутомерам или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^4 и R^5 соответствуют приведенным ранее определениям. Описания, приведенные в настоящем документе для Формулы (I) в соответствующих случаях, также применимы к формуле (Ib).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, $-O-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный например 7, 2, 3, 4 или 5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$.

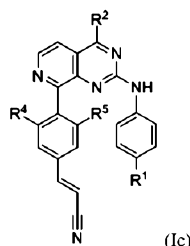
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^2 представляет собой $-H$, $-NR^aR^b$ или $-OH$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^2 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^1 представляет собой $-CN$.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой $-H$, $-NR^aR^b$, или $-OH$, и R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$ и R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген.

Понятно, что любые переменные, описанные в настоящем документе для формулы (Ib), можно комбинировать так же, как если бы все и каждая комбинация переменных была приведена в явном виде и отдельно.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic)



(Ic)

или его таутомер или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 , R^2 , R^4 и R^5 соответствуют приведенным ранее определениям. Описания, приведенные в настоящем документе для Формулы (I), в соответствующих случаях также применимы к формуле (Ic).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, $-O-C_{1-6}$ алкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный например, 7, 2, 3, 4 или 5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic), R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^2 представляет собой $-H$, $-NR^aR^b$ или $-OH$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic), R^2 представляет собой NH_2 .

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^1 представляет собой $-CN$.

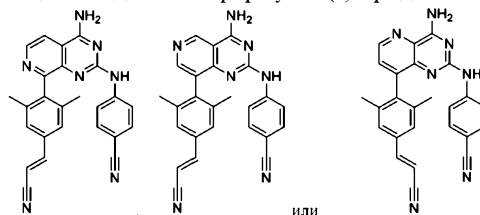
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой $-H$, $-NR^aR^b$ или $-OH$ и R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-6}$ алкил, C_{1-3} галогеналкил или галоген.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^4 и R^5 каждый независимо представ-

ляет собой C_{1-3} алкил, R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-OH$, и R^1 представляет собой $-H$, $-CN$, $-O-C_{1-3}$ алкил, $-CF_3$ или галоген.

Понятно, что любые переменные, описанные в настоящем документе для формулы (Ic), можно комбинировать так же, как если бы все и каждая комбинация переменных была приведена в явном виде и отдельно.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представляет собой



или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть изготовлены с использованием обычных носителей (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала), которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие и т.п. Водные композиции могут быть изготовлены в стерильной форме, и в случае, когда они предназначены для доставки путем, отличным от перорального, обычно могут быть изотоническими. Все композиции могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как описаны у Rowe с соавт., Handbook of Pharmaceutical Вспомогательные вещества, 5^e издание, American Pharmacists Association, 1986. Вспомогательные вещества может содержать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводороды, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеаровая кислота и т.п. В некоторых вариантах реализации раскрытые композиции представлены в твердой лекарственной форме, включая твердую лекарственную форму для перорального введения. pH композиции может варьировать в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 11, но обычно составляет приблизительно от 7 до 10.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительно, если они представлены в форме фармацевтических композиций. Композиции, как для ветеринарного применения, так и для применения у человека, содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) совместно с одним или большим числом фармацевтически приемлемых носителей и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель и один другой терапевтический ингредиент. Носитель (носители) являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и физиологически безопасны для реципиента композиции.

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

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

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат одно или более соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого пути введения. В случае композиций для перорального применения, могут быть приготовлены, например, таблетки, трoше, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального

применения, могут быть изготовлены в соответствии с любым известным в данной области способом изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или больше агентов, включая подсластители, вкусоароматические агенты, красители и консерванты, которые позволяют получить съедобный препарат. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат натрия или кальция, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия, гранулирующие вещества и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующие, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеаровая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут иметь покрытие, нанесенное с использованием любых известных методик, включая микроинкапсуляцию, для задержки дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает устойчивое действие в течение более продолжительного периода. Например, можно применять замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат, отдельно или в комбинации с воском. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьировать в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и конкретного пути введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, объединенного с подходящим и удобным количеством материала - носителя (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала). В некоторых вариантах реализации материал-носитель варьирует от приблизительно 5 до приблизительно 95% от всей композиции (мас.:мас.). Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции согласно этим вариантам реализации могут включать другие агенты, обычно применяемые в данной области, в зависимости от типа конкретной композиции, например композиции, подходящие для перорального применения, могут включать вкусоароматические вещества.

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

Способы применения

В настоящем документе раскрыт способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, и у которого уже развился СПИД. В некоторых вариантах реализации раскрытых в настоящем документе способов соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят этому индивидууму раздельно, последовательно или одновременно с другим активным ингредиентом для лечения ВИЧ, таким как соединения, ингибирующие протеазу ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, ингибиторы полимеризации капсида, и другие лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения инфекции вирусом ВИЧ у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лечения СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения любой формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически

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

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии ВИЧ-инфекции (инфекции вирусом ВИЧ, например, ВИЧ-1) или репликации вируса ВИЧ (например, HIV-1) или СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека).

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для ВИЧ-инфекции, или репликации ВИЧ, или СПИД, или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека). Один из вариантов реализации относится к раскрытому соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или для применения в терапевтическом лечении или задержке возникновения СПИД.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение индивидууму (например, человеку) с риском развития СПИД.

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном варианте реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль предназначено для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции, или репликации ВИЧ, или СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека).

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой индивидуума, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого уже развился СПИД.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или задержке возникновения СПИД.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в качестве исследовательского инструмента (например, для изучения ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

Пути введения

Одно или более раскрытых в настоящем документе соединений, имеющих формулу (I) (также называемых в настоящем документе активными ингредиентами), можно вводить с применением любого пути введения, подходящего для заболевания, которое лечат. Подходящие пути включают пероральное, ректальное, назальное, топическое (включая буккальное и сублингвальное), трансдермальное, вагинальное и парентеральное (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, интратекальное и эпидуральное) и т.п. Понятно, что предпочтительный путь введения может варьировать в зависимости от, например, состояния реципиента. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения являются биодоступными при пероральном введении и могут вводиться перорально.

Схема применения

Соединения, такие как соединение формулы (I), можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой применения в течение желаемого периода времени или срока, такого как по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или больше. В одном варианте соединения вводят по схеме, предусматривающей ежедневное введение или введение с перерывами в течение жизни индивидуума.

Дозировка или частота введения соединения формулы (I) могут быть откорректированы в ходе курса лечения на основании суждения врача, который осуществляет введение.

Соединение можно вводить индивидууму (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединения вводят один раз в день.

Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы (I)), можно вводить при величине дозировки соединения формулы I, которая является эффективной. Например, величина дозировки может составлять от 10 до 1000 мг соединения.

Комбинации

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

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения ВИЧ-инфекции, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе или ее фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов, которые подходят для лечения ВИЧ-инфекции.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и другой активный ингредиент для лечения ВИЧ для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ. В одном варианте реализации другой активный ингредиент для лечения ВИЧ выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ, причем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, отдельно или последовательно с другим активным ингредиентом для лечения ВИЧ. В одном варианте реализации другой активный ингредиент для лечения ВИЧ выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы (I)), может применяться в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических агентов при любой дозировке соединения формулы I (например, от 10 до 1000 мг соединения).

В одном варианте реализации раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации раскрыты наборы, содержащие раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами. В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой анти-ВИЧ агент. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов об-

ратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е., ингибиторов слияния) и ингибиторов связывания с CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов НАДН оксидазы и G6PD, вакцин против ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние (например, ингибиторов гистондеацетилазы, ингибиторов протеасом, активаторов протеинкиназы С (PKC) и ингибиторов BRD4), соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, ("ингибиторов капсида", например, ингибиторов полимеризации капсида или соединений, разрушающих капсид, ингибиторов нуклеокапсида p7 (NCp7) ВИЧ, ингибиторов белка капсида p24), веществ, улучшающих фармакокинетические свойства, иммунотерапевтических средств (например, модуляторов Pd-1, модуляторов Pd-L1, модуляторов toll-подобных рецепторов, Агонисты ИЛ-15,), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков (например, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производных Fab), включая молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ, комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов матриксного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфид изомеразы, антагонистов рецептора C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, ингибиторов фактора инфекции вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Иск, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен СОММ белка 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов PI3K, соединений, раскрытых в WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Университет Пенсильвании), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences) и WO 2013/006792 (Pharma Resources) и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), веществ, улучшающих фармакокинетические свойства и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено в препарате в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, полезных для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерические), вещества, улучшающие фармакокинетические свойства и их комбинации. В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для приема один раз в день. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из следующих:

(1) комбинированное лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ATRIPLA® (эфаверенз+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир+кобицистат+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), долутегравир+абакавир сульфат+ламивудин, долутегравир+абакавир сульфат+ламивудин, ламивудин+невирапин+зидовудин, долутегравир+рилпивирин, атазанавир сульфат+кобицистат, дарунавир+кобицистат, эфаверенз+ламивудин+тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат+эмтрицитабин+кобицистат+элвитегравир, Васс-4х+ромидепсин, дарунавир+тенофовир алафенамид гемифумарат+эмтрицитабин+кобицистат, APH-0812, ралтегравир + ламивудин, KALETRA® (ALUVIA®, лопинавир+ритонавир), атазанавир сульфат+ритонавир, COMBIVIR® (зидовудин+ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, абакавир сульфат +ламивудин, ABC+3TC), TRTZVTR® (абакавир сульфат+зидовудин+ламивудин, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин, TDF+FTC), тенофовир ламивудин и ламивудин + тенофовир дизопроксил фумарат,

(2) ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, лопинавира ритонавира, нефлинавира, нефлинавира мезилата, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавира, брекенавира, дару-

навира, DG-17, TMB-657 (PPL-100) и TMC-310911,

(3) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из делавиридина, делавиридина мезилата, невирапина, этравирина, дапивиринана, до-равинира, рилпивиринана, эфавиренза, KM-023, VM-1500, лентинана и AIC-292,

(4) нуклеотидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из VIDEX® и VIDEX® EC (диданозина, ddl), зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, зальцитабина, ламивудина, ценсабудина, абакавира, абакавира сульфата, амдоксовира, элвудитабина, аловудина, фосфазида, фозивудина тидоксила, априцитабина, амдоксовира, KP-1461, фосалвудина тидоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира алафенамида фумарата, адефовира, адефовира дипивоксила и фестинавира,

(5) ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеолоилхиновой кислоты, производных 3,5-дикаффеолоилхиновой кислоты, аурикарбонической кислоты, производных аурикарбонической кислоты, феноэтилового эфира кофейной кислоты, производных феноэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегравира, элвигравира, долутегравира и каботегравира,

(6) ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (аллостерические) (NCINI), выбранные из группы, состоящей из CX-05168, CX-05045 и CX-14442,

(7) ингибиторы gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида и альбувирида,

(8) ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку, выбранные из группы, состоящей из ценикривирока,

(9) ингибиторы gp120 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из Radha-108 (Receptol) и BMS-663068,

(10) ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока, ценикривирока, PRO-140, адаптавира (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) и vMIP (Haimiru),

(11) ингибиторы связывания с CD4, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба,

(12) ингибиторы CXCR4, выбранные из группы, состоящей из плериксафора, ALT-1188, vMIP и Haimiru,

(13) вещества, улучшающие фармакокинетические свойства, выбранные из группы, состоящей из кобицистата и ритонавира,

(14) иммунотерапевтические средства, выбранные из группы, состоящей из dermaVir, интерлейкина-7, Ixgenleucel-T (VRX-496), плаквенила (гидроксихлорохина), пролейкина (альдеслейкина, ИЛ-2), интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n3, пегилированного интерферона альфа, интерферона гамма, гидроксимочевины, микофенолата мофетила (MPA) и его сложноэфирного производного микофенолата мофетила (MMF), WF-10, рибавирина, ИЛ-2, ИЛ-2 XL, ИЛ-12, полимера полиэтиленimina (PEI), гепона, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, модуляторов toll-подобных рецепторов (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13), ринтатолимода и IR-103,

(15) вакцины против ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из пептидных вакцин, рекомбинантных белковых субъединичных вакцин, живых векторных вакцин, ДНК-вакцин, вакцин на основе вирусоподобных частиц (псевдовирсионных вакцин), пептидных вакцин на основе CD4, комбинаций вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантной вакцины на основе аденовируса-5 с ДНК из разных таксонов (rAd5), Penvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, вакцины Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцин с поли-ICLC в качестве адъюванта, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp1405V2.TVI+ MF-59, вакцины rVSVIN HIV-1 gag, вакцины SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Вичрепола, rAAVI-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, AD VAX, MYM-V201, MVA-CMDR и DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505),

(16) антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), включая BMS-936559, TMB-360 и молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из бавитуксимаба, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаба), VRC01, A32, 7B2, 10E8 и VRC07,

(17) агенты, обращающие латентное состояние, выбранные из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы, таких как ромидепсин, вориностат, панобиноостат, ингибиторы протеасом, таких как велкаде, активаторов протеинкиназы С (PKC), таких как индолактам, простратин, ингенол В и диацилглицерин-лактоны, Велкаде, GSK-343, PMA, SAHA, ингибиторы BRD4, ИЛ-15, JQ1, дисульфрам и амфотерицин В,

(18) ингибиторы белка р7 нуклеокапсида ВИЧ (NCp7), выбранные из группы, состоящей из азидкарбонамида,

(19) ингибиторы созревания ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BMS-955176 и GSK-2838232,

(20) ингибиторы PI3K, выбранные из группы, состоящей из иделалисиба, AZD-8186, бупарлисиба, CLR-457, пиктилисиба, нератиниба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиба, дувелисиба, UCB-5857, таселисиба, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, карбоксиамидотриазола оротата, перифозина, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиба, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, пиларалисиба (pilaralisib), BAY-1082439, пиквитиниба (puquitinib) мезилата, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиба, LY-3023414, SAR-260301 и CLR-1401,

(21) соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Университет Пенсильвании), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences), и

(22) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из TR-452, МК-8591, REP 9, CYT-107, алиспорвира, NOV-205, IND-02, метэнкефалина, PGN-007, ацеманнана, гамимуна, SCY-635, проластина, 1,5-дикафелоилхиновой кислоты, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hiviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, МК-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, геннотерапевтического средства MazF, BlockAide (Блокейд) и PA-1050040 (PA-040). В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дальнейших вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Эти один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов. В одном из конкретных вариантов реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и средством, улучшающим фармакокинетические свойства. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и средством, улучшающим фармакокинетические свойства. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ралтегравира, Truvada® (тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин, TDF+FTC), мававирока, энфувиртида, Epzicom® (Livexa®, абакавир сульфат+ламивудин, ABC+3TC), Trizivir® (абакавир сульфат+зидовудин+ламивудин, ABC+AZT+3TC), адефовира, адефовира дипивоксила, Stribild® (эливтегравир+кобицистат+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), рилпивирин, рилпивирин гидрохлорида, Complera® (Eviplera®, рилпивирин+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), Кобицистата, Atripla® (эфавиренз+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), атазанавира, атазанавира сульфата, долутегравира, эливтеграви-

ра, Aluvia® (Kaletra®, лопинавир+ритонавир), ритонавира, эмтрицитабина, атазанавира сульфата+ритонавира, дарунавира, ламивудина, проластина, фосампренавира, фосампренавира кальция, эфавиренза, Combivir® (зидовудин+ламивудин, AZT+3TC), этравирина, нефлинавира, нефлинавира мезилата, интерферона, диданозина, ставудина, индинавира, индинавира сульфата, тенофовира + ламивудина, зидовудина, невирапина, саквинавира, саквинавира мезилата, альдеслейкина, зальцитабина, типранавира, ампренавира делавиридина, делавиридина мезилата, Radha-108 (Receptol), Hlviral, комбинаций ламивудин+тенофовир дизопроксил фумарат, эфавиренз+ламивудин+тенофовира дизопроксила фумарата, фосфазида, комбинации ламивудин + невирапин + зидовудин, абакавира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовиром дизопроксидом, тенофовиром дизопроксидом фумаратом, тенофовиром дизопроксидом гемифумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тенофовиром, тенофовиром дизопроксидом, тенофовиром дизопроксидом фумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфат, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)) можно применять в комбинации с агентами, раскрытыми в настоящем документе, при любом значении дозировки соединения (например, от 10 мг до 500 мг соединения), так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение Формулы (I)) можно применять в комбинации с агентами, раскрытыми в настоящем документе, при любом значении дозировки соединения (например, от 10 до 500 мг соединения), так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде. В некоторых вариантах реализации если соединение, раскрытое в настоящем документе, применяют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, компоненты композиции вводят в режиме одновременного или последовательного введения. В случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, объединяют (применяют в комби-

нации) с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединения вводят с одним или более другими терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, с одним или более другими терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более других терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективные количества соединения, раскрытого в настоящем документе, и одного или более других терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем документе, до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, раскрытого в настоящем документе, в пределах секунд, минут или часов от введения одного или более других терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, после чего, в течение секунд или минут, вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В качестве альтернативы в других вариантах реализации разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, затем вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе в пределах секунд или минут. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, затем после интервала, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, затем после интервала, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами. В одном варианте реализации предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

В одном варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более других терапевтических агентов, которые подходят для лечения ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дальнейших вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Эти один, два, три или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Применение комбинированной терапии ВИЧ

В некоторых вариантах реализации соединения вводят с одним или более другими терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, с одним или более другими терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более других терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более других терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента. В

случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений.

Совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем документе, до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение, раскрытое в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов от введения одного или более других терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, после чего, в течение секунд или минут, вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В качестве альтернативы, разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, после чего вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, в пределах секунд или минут. В других вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, затем после интервала, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу одного или более других терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более других терапевтических агентов вводят первой, затем после интервала, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, объединяют (применяют в комбинации) с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено в препарате в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, полезных для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерических), вещества, улучшающие фармакокинетические свойства и их комбинации.

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

Комбинированная терапия ВИЧ

В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой анти-ВИЧ агент. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матриксного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Иск, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеиновой конвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDХ3Х, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов НАДН оксидазы и G6PD, веществ, улучшающих фармакокинетические свойства, средств генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и их комбинаций.

Комбинированные средства для лечения ВИЧ

Примеры комбинированных лекарственных средств включают ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин, TDF+FTC), дарунавир, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат, эфавиренз, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир и ламивудин, тенофовир алафенамид и эмтрицитабин, тенофовир алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин, тенофовир алафенамид гемифумарат и эмтрицитабин, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и рилпи-

вирин, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир, COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (LIVEXA®, абакавир сульфат и ламивудин, ABC+3TC), KALETRA® (ALUVIA®, лопинавир и ритонавир), TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин), TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин и ламивудин, ABC+AZT+3TC), атазанавир и кобицистат, атазанавир сульфат и кобицистат, атазанавир сульфат и ритонавир, дарунавир и кобицистат, долутегравир и рилпивирин, долутегравир и рилпивирин гидрохлорид, долутегравир, абакавира сульфат, и ламивудин, ламивудин, невирапин и зидовудин, ралтегравир и ламивудин, доравинир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, доравинир, ламивудин и тенофовир дизопроксил, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин, Vasc-4x и ромидепсин, и APH-0812.

Другие лекарственные средства против ВИЧ

Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоровир, "Банлек", деферипрон, гаммун, метэнкефалин, налтрексон, Проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, Hlviral (H1вирал), SB-728-T, 1,5-дикафеллоилхиновую кислоту, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, геннотерапевтическое средство AAV-eCD4-Ig, геннотерапевтическое средство MazF, BlockAide (Блокейд), ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo (Иммугло) и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, брекранавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальций, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нефлинавир, нефлинавира мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавиридин, делавиридина мезилат, доравинир, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, AIC-292, KM-023 и VM-1500.

Примеры нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовир дипивоксил, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовир алафенамид, тенофовир алафенамид фумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат, тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир дизопроксил гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавир сульфат, аловудин, априцитабин, ценсавудин, диданозин, элвудитабин, фестинавир, фосалвудин тидоксил, фозивудин тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, зальцитабин, зидовудин и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикафеллоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикафеллоилхиновой кислоты, аурикарбоновую кислоту, производные аурикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, и каботегравир.

Примеры связывающихся не в каталитическом сайте, или аллостерических ингибиторов интегразы ВИЧ (NCINI), включают CX-05045, CX-05168, T-169, и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку

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

Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), TD-0680 и vMIP (Haimiru).

Примеры ингибиторов gp41 включают альбувирид, энфувиртид и сифувиртид.

Примеры ингибиторов связывания с CD4 включают ибализумаб.

Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) и BMS-663068

Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор и vMIP (Haimiru).

Ингибиторы созревания ВИЧ

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

Средства, обращающие латентное состояние

Примеры средств, обращающих латентное состояние, включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкаде, активаторы протеинкиназы С (PKC), ингибиторы ВЕТ-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анили, и гидроксамовая кислота), ИЛ-15, JQ1, дисульфрам, амфотерицин В и GSK-343. Примеры ингибиторов гистондеацетилазы включают ромидепсин, вориностат и панобиностат.

Примеры активаторов PKC включают индолактам, простратин, ингенол В, и диацилглицерин-лактоны.

Ингибиторы капсида

Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы белка p7 нуклеокапсида ВИЧ (NCp7), такие как азидокарбонамид, и ингибиторы белка капсида p24.

Иммунотерапевтические средства

Примеры иммунотерапевтических средства включают модуляторы toll-подобных рецепторов, такие как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, и tlr13, модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток (Pd-1), модуляторы лиганда 1 программируемой гибели клеток (Pd-L1), Агонисты ИЛ-15, DenvaVir, интерлейкин-7, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин (альдеслейкин, ИЛ-2), интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа, интерферон гамма, гидроксимочевина, микофенолат мофетил (МРА) и его сложноэфирное производное микофенолат мофетил (ММФ), рибавирин, полимер полиэтиленимин (PEI), гепон, ринтатолиמוד, ИЛ-12, WF-10, VGV-1, MOR-22, GS-9620, BMS-936559 и IR-103.

Ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы (PI3K)

Примеры ингибиторов PI3K включают идедалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, карбоксиамидотриазол оротат, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифозин, пиктилисиб, пиларалисиб (pilaralisib), пиквитиниб (piquitinib) мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, таселисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, и ZSTK-474.

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

Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков включают DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, BMS-936559, TMB-360, и молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ.

Примеры молекул, нацеленных на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ, включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 и VRC07.

Вещества, улучшающие фармакокинетические свойства

Примеры веществ, улучшающих фармакокинетические свойства, включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Университет Пенсильвании), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 2014/0221356 (Gilead Sciences), WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim) и US 20100143301 (Gilead Sciences).

Вакцины против ВИЧ

Примеры вакцины против ВИЧ включают пептидные вакцины, рекомбинантные белковые субъединичные вакцины, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа С, вакцины Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантная вакцину на основе аденовируса-5 с ДНК из разных таксонов (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, мРНК-вакцину HIV-TriMix, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцины с поли-ICLC в качестве адьюванта, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140δV2.TV1+MF-59, вакцину rVSVIN HIV-1 gag, вакцины SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAD26.MOSI.HIV-Env, вакцины Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, такие как псевдовиральная вакцина.

Комбинированная терапия ВИЧ

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир дизопроксил фумарат и

эмтрицитабин), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин, TDF +FTC), адефовира, адефовира дипивоксила, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, TRI-UMEQ® (долутегравира, абакавир и ламивудин), долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина, ралтегравира, ралтегравира и ламивудина, маравирока, энфувиртида, ALUVIA® (KALETRA®, лопинавир и ритонавир), COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (LIVEXA®, абакавир сульфат и ламивудин, ABC+3TC), TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин и ламивудин, ABC+AZT+3TC), рилпивирин, комбинаций рилпивирин гидрохлорид, атазанавир сульфат и кобицистат, атазанавир и кобицистат, дарунавир и кобицистат, атазанавира, атазанавира сульфата, долутегравира, элвитегравира, ритонавира, атазанавир сульфат и ритонавир, дарунавир, ламивудин, проластин, фосампренавир, фосампренавира кальция эфавиренза, этравирин, нефлинавира, нефлинавира мезилата, интерферона, диданозина, ставудина, индинавира, индинавира сульфата, тенофовира и ламивудина, зидовудина, невирапина, саквинавира, саквинавира мезилата, альдеслейкина, зальцитабина, типранавира, ампренавира, делавиридина, делавиридина мезилата, Radha-108 (рецептол), Hlviral, комбинации ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, экомбинации фавиренз, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, фосфазида, комбинации ламивудин, невирапин и зидовудин, абакавира и абакавира сульфата.

В одном из конкретных вариантов реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и средством, улучшающим фармакокинетические свойства. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и средством, улучшающим фармакокинетические свойства. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовиром дизопроксилем, тенофовиром дизопроксилем фумаратом, тенофовиром дизопроксилем гемифумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тенофовиром, тенофовиром дизопроксилем, тенофовиром дизопроксилем фумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовир дизопроксила фумарата тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение Формулы (I)), может применяться в комбинации с одним или большим числом других терапевтических агентов при любой дозировке соединения формулы (I) (например, от 50 до 1000 мг соединения).

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его

фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно комбинировать (применять в комбинации) с предложенными в настоящем документе агентами при любой величине дозировки (например, от 50 до 500 мг соединения), так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение Формулы (I)), можно комбинировать (применять в комбинации) с предложенными в настоящем документе агентами при любой величине дозировки (например, от 50 до 500 мг соединения), так же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

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

Наборы и изделия

Настоящее раскрытие относится к набору, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, как, например, для применения в лечении ВИЧ или СПИД или в качестве исследовательского инструмента. Инструкции по применению обычно представляют собой инструкции в письменной форме, хотя электронные носители для хранения данных (например, магнитная дискета или оптический диск) также приемлемы.

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

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

Настоящее раскрытие также относится к способам и промежуточным соединениям, которые можно применять для лечения описанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Доступно множество общих источников, описывающих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7e изд., Wiley-Interscience, 2013.). Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2-21, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки, содержит обзор реакции обмена фторида меди (VI), который также можно применять в схемах синтеза.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно очищать любыми средствами, известными в данной области, включая хроматографические средства, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно применять любые подходящие стационарные фазы, включая обычные и обращенные фазы и ионные смолы. Чаще всего раскрытые соединения очищают путем хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2e изд., под ред. L. R. Snyder, J. J. Kirkland, изд.: John Wiley and Sons, 1979 и Thin Layer Chroma-

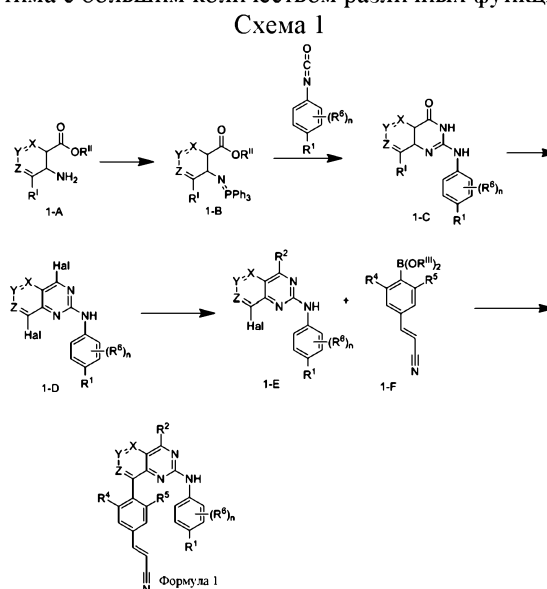
tography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, США, 1969.

В ходе любого процесса получения описанных соединений может быть необходимо или желательно защищать чувствительные или реактивные группы на любых участвующих в процессе молекулах. Такая защита может быть достигнута за счет использования обычных защитных групп, как описано в стандартных работах, таких как T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^е изд., Wiley, Нью-Йорк, США, 2006 (Нью-Йорк, США). Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии известными в данной области способами.

Ниже будут описаны примеры химических веществ, которые можно применять в способах согласно вариантам реализации настоящего изобретения, со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, описывающие в общем путь получения согласно соединения настоящему документу, и следующие далее конкретные примеры. Специалисты поймут, что для получения различных соединений в настоящем случае можно легко подобрать исходные материалы таким образом, чтобы провести заместители, которые желательно в итоге получить, через реакционную схему с использованием защитных групп или без них, в зависимости от конкретной ситуации, с получением целевого продукта. В альтернативном варианте может быть необходимо или желательно применить вместо конечного целевого заместителя подходящую группу, которую можно провести через реакционную схему и заменить подходящим целевым заместителем. Кроме того, специалист поймёт, что преобразования, показанные в приведенных ниже схемах, можно осуществлять в любом порядке, совместимом с данными функциональными или боковыми группами. В предпочтительном варианте каждую из реакций, показанных в общих схемах, осуществляют при температуре от приблизительно 0°C до температуры дефлегмации используемого органического растворителя. Если не указано иное, переменные имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Представительные пути синтеза соединений, раскрытых в настоящем документе, описаны в приведенных ниже схемах, и, в частности, в следующих далее примерах.

Схема 1 демонстрирует представительный пример синтеза соединений согласно вариантам реализации. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

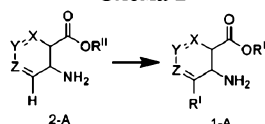


Для соединений и промежуточных соединений схемы 1 (например, соединений 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F и формулы 1) значения X, Y, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и n соответствуют раскрытым в настоящем документе для формулы 1. R¹, R^{II} и R^{III} описаны ниже. Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или путем хорошо известных процедур синтеза. На схеме 1, соединение формулы 1-A, где R^I в некоторых вариантах реализации представляет собой галоген или -O-C₁₋₆алкил, и R^{II} представляет собой C₁₋₆ алкил, преобразуют в соединение формулы 1-B путем проведения реакции с трифенилфосфином в подходящих условиях.

Проводят реакцию соединения формулы 1-B с изоцианатом в подходящих условиях, например, при комнатной температуре в подходящем растворителе, таком как ТГФ. Затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в присутствии аммиака с получением соединения формулы 1-C. Соединение формулы 1-C, где R^I представляет собой -O-C₁₋₆алкил, преобразуют в соединение формулы 1-D путем проведения реакции галогенирования. Понятно, что в тех случаях, когда R^I представляет собой галоген, нет необходимости в таком преобразовании этой группы. Подходящие условия галогенирования включают реакцию с галогенирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора. Соединение формулы 1-D может быть преобразовано в соединение формулы 1-E в подходящих реакционных условиях, которые могут варьировать в зависимости от R². Например, если R² представляет собой -NH₂, реакция соединения Формулы 1-D с аммиаком в подходящих условиях дает соединение формулы 1-E. Можно осуществить

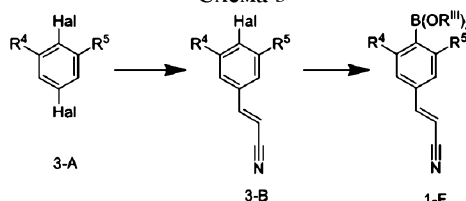
реакцию сочетания соединения формулы 1-E с промежуточным соединением с получением соединения Формулы 1. В некоторых вариантах реализации осуществляют реакцию сочетания соединения Формулы 1-E с боронной кислотой (каждый R^{III} представляет H) или сложным эфиром боронной кислоты (каждый R^{III} представляет собой C_{1-6} алкил или вместе образуют циклический сложный эфир боронной кислоты) формулы 1-F. В некоторых вариантах реализации реакцию проводят в присутствии подходящего основания (например, трехосновного фосфата калия) и подходящего реагента на основе палладия (например, 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида). Соединения и промежуточные соединения, описанные выше, можно выделять при помощи методов, известных специалистам. Кроме того, понятно, что каждое соединение формулы 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, и 1-F может быть получено с использованием альтернативных путей или способов, которые не изменяют сущности настоящего изобретения. Например, соединение формулы 1-A, где R^I представляет собой галоген, может быть получено в соответствии со Схемой 2.

Схема 2



На схеме 2 соединение формулы 2-A галогенируют в подходящих условиях и получают соединение формулы 1-A, где R^I представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединение формулы 2-A растворяют в подходящем растворителе (например, водном растворе уксусной кислоты) и проводят его реакцию с бромом (Br_2), в результате чего получают соединение формулы 1-A. Далее соединение формулы 1-F (Схема 1) может быть получено в соответствии со схемой 3.

Схема 3



На схеме 3 соединение формулы 3-A преобразуют в соединение формулы 3-B. В некоторых вариантах реализации Hal представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации осуществляют реакцию сочетания соединения 3-A с акрилонитрилом в подходящих условиях. В некоторых вариантах реализации реакцию сочетания осуществляют в присутствии палладиевого реагента (например, ацетата палладия (II)) и реагента на основе фосфина (например, три(о-толил)фосфина) в присутствии подходящего основания (например, триэтиламин). Кроме того, можно осуществить реакцию соединения формулы 3-B с подходящим бораном с получением соединения формулы 1-F. В некоторых вариантах реализации реакцию проводят в присутствии палладиевого агента (например, ацетата палладия (II)), подходящего основания (например, карбонат калия) и подходящего фосфинового реагента (например, дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина). В некоторых вариантах реализации реагент на основе борана представляет собой сложный эфир борана (например, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-Bi-(1,3,2-диоксаборолан)).

В некоторых случаях описанные выше способы дополнительно включают этап формирования соли соединения, раскрытого в настоящем документе. Варианты реализации относятся к другим способам, описанным настоящем документе, и к продукту, полученному любым из описанных в настоящем документе способам. Если не указано иное, способы и методики настоящего раскрытия осуществляют в целом в соответствии с обычными методами, хорошо известными и описанными в различных общих и более специальных источниках, и обсуждаемых в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, 5^е издание, Нью-Йорк, США: Oxford University Press, 2009, Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7^е издание, Wiley-Interscience, 2013.

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура - значение

Ac - ацетил

B_2rip_2 -4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)

bs - широкий синглет

$^{\circ}C$ - градусов Цельсия

d - дублет

ДХМ -дихлорметан

dd - дублет дублетов

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин

ДМФА - N,N-диметилформамид

ДМСО-диметилсульфоксид

dppf -1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 dtbpf -1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен
 EC₅₀ - концентрация, обеспечивающая половину максимального эффекта
 эфвив./экв. - эквиваленты
 Et - этил
 EtOH - этанол
 g - граммы
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 час/ч. - часы
 Гц - Герц
 J - константа связывания
 ВЭЖХ - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
 M - моль
 m - мультиплет
 m/z - отношение массы к заряду
 M⁺ - пик массы
 Me - метил
 мг - миллиграмм
 МГц - мегагерц
 мин - минута
 мл - миллилитр
 mM - миллимоль
 мм - миллиметр
 ммоль - миллимоль
 мол. - моль
 MS - масс-спектрометрия
 MW (MB) - микроволновый
 нM - наномолярный
 NMP - N-метил-2-пирролидон
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс
 P(oTol)₃ - три(o-толил)фосфин
 q - квартет
 колич. - количественный
 R_f - коэффициент удерживания
 PТ/кТ/к.т. - комнатная температура
 s-синглет
 нас. - насыщенный
 SPhos -дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин
 t- триплет
 ТФУК - трифторуксусная кислота
 TMS - триметилсилил
 T_r/t_r - время удерживания
 УФ - ультрафиолет
 масс. - массовый (весовой)
 δ - химический сдвиг
 мкл - микролитр
 мкM - микромолярный
 мкМоль - микромоль

Приведенные ниже примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают какого-либо ограничения этого раскрытия. Если не сказано иное, препаративную ВЭЖХ осуществляют на системе Gilson HPLC, с использованием полупрепаративной колонки 21,2×250 мм 10 мкм C18 Phenomenex Gemini и подвижной фазы ацетонитрил/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты при скорости потока 20 мл/мин.

Химические названия для всех полученных соединений генерировали с использованием ПО ChemBioDraw 12.0.

Для очистки и исследования некоторых соединений, описанных в нижеследующих примерах, использовали следующие методы.

метод ВЭЖХ 1 - колонка Kinetex 2,6 мкм C18 100A, 50 × 3,00 мм,

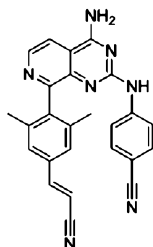
ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты, градиент: 0-1,4 мин 2-100% ацетонитрила, 1,4 мин-1,8 мин 100% ацетонитрила, 1,8-1,85 мин 100-2% ацетонитрила, 1,85-2 мин 2% ацетонитрила, скорость потока 1,8 мл/мин.

метод ВЭЖХ 2 - колонка Kinetex 2,6 мк С18 100А, 50 × 3,00 мм, ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты, градиент: 0-1,5 мин 2-100% ацетонитрила, 1,5-2,8 мин 100% ацетонитрила, 2,8-2,85 мин 100-2% ацетонитрила, 2,85-3 мин 2% ацетонитрила, скорость потока 1,8 мл/мин.

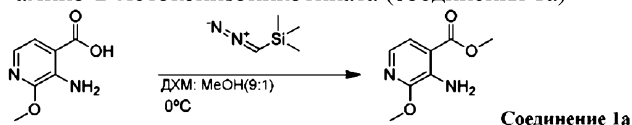
метод ВЭЖХ 3 - колонка Gemini 5мк С18 110А, 50 × 4,60 мм 5 мкм, ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусная кислоты, градиент: 0-3,5 мин 5-100% ацетонитрила, скорость потока 2 мл/мин.

метод ВЭЖХ 4 - колонка Phenomenex Gemini-NX 3и С18 110 Å, 100 × 2 мм 3 мкм, ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты, 0-7,0 мин 0-100% ацетонитрила, скорость потока 0,5 мл/мин.

Пример 1. (Е)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (соединение 1)



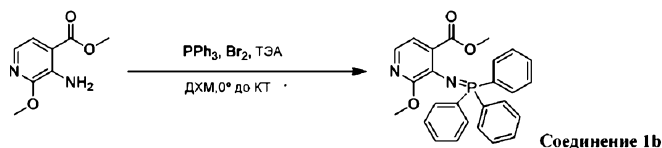
Этап 1: Синтез метил-3-амино-2-метоксиизоникотината (соединения 1а)



К раствору 3-амино-2-метоксиизоникотиновой кислоты (5,0 г, 29,7 ммоль, Ark Pharm, Inc. - АК-39940) в дихлорметане (45 мл) и метанола (5 мл) при 0°C добавляли триметилсилилдиазометан в виде 2,0 М раствора в гексанах (44,6 мл, 89,2 ммоль). По завершении добавления реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили соединение 1а.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,29 (d, J=5,6 Гц, 1P), 7,11 (d, J=5,6 Гц, 1P), 6,45 (bs, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). ВЭЖХ (m/z) 183,0 [M+H], время удерживания = 1,21 мин (метод ВЭЖХ 1).

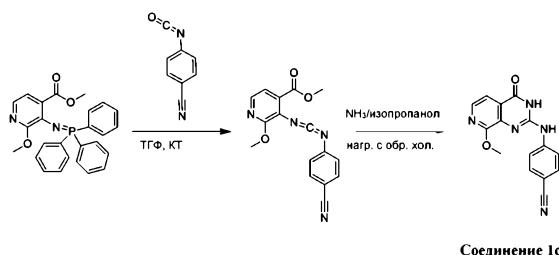
Этап 2: Синтез метил-2-метокси-3-((трифенилфосфоранилиден)амино)изоникотината (соединения 1b)



Раствор трифенилфосфина (11,52 г, 43,9 ммоль) в дихлорметане (200 мл) медленно обрабатывали бромом (2,25 мл, 43,9 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем обрабатывали триэтиламино (12,2 мл, 87,8 ммоль), после чего сразу добавляли соединение 1а (4,00 г, 22,0 ммоль). Охлаждающую ванну удаляли и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 25°C в течение 3 дней. Реакцию гасили водой. Слои разделяли, органический слой сушили на сульфате натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента мзо-гексаны/этилацетат от 9:1 до 1:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 1b.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,73-7,46 (m, 15H), 7,31 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (s, 3H). ВЭЖХ (m/z) 443,3 [M+H], время удерживания = 1,44 мин (метод ВЭЖХ 1).

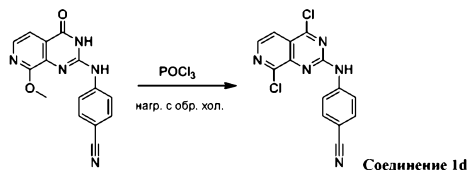
Этап 3: Синтез 4-((8-метокси-4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 1с)



К раствору соединения 1b (1500 мг, 3,39 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4-изоцианатобензонитрил (538 мг, 3,73 ммоль, Sigma-Aldrich) при комнатной температуре в течение 1 ч

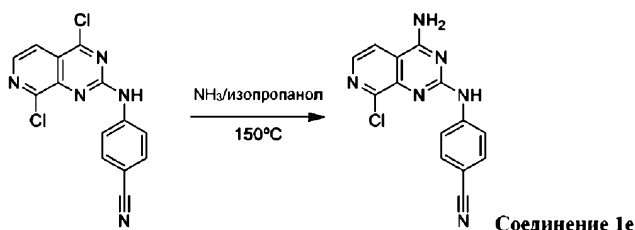
[ВЭЖХ (m/z) 326,9 [M+H+вода], время удерживания = 1,19 мин (метод ВЭЖХ 2)]. Добавляли 2М аммиак в изопропанол (10 мл, 20 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента изо-гексаны/этилацетат от 20: 1 до 1:1, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 1с. ВЭЖХ (m/z) 294,1 [M+H], время удерживания = 1,54 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 4: Синтез 4-((4,8-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 1d)



Соединение 1с (300 мг, 0,98 ммоль) растворяли в фосфорилхлориде (5 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в 1,4-диоксане и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение 1d. ВЭЖХ (m/z) 316,0 [M+H], время удерживания = 2,09 мин (метод ВЭЖХ 2).

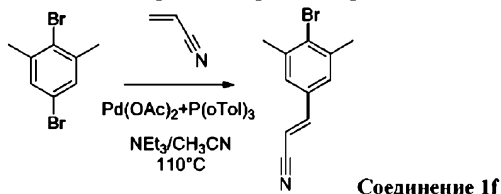
Этап 5. Синтез 4-((4-амино-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 1e)



Неочищенное соединение 1d (323 мг, 1,02 ммоль) разбавляли в 2М растворе аммиака в изопропанол (2,55 мл, 5,10 ммоль) в запаянном сосуде для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 150°C микроволновым излучением в течение 4 ч. Продукт осаждали из раствора и собирали фильтрацией. Твердые вещества затем промывали водой холодным этанолом, в результате чего получали соединение 1e.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-6,95 (m, 4H). ВЭЖХ (m/z) 297,1 [M+H], время удерживания = 1,75 мин (метод ВЭЖХ 2).

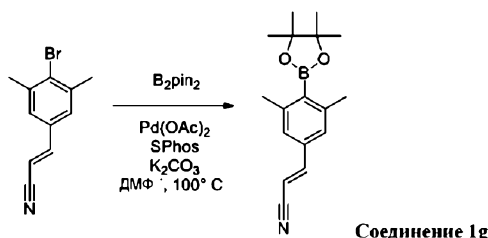
Этап 6: Синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 1f)



К раствору 2,5-дибром-1,3-диметилбензола (2640 мг, 10 ммоль, Oakwood Products, Inc. - 018507) в безводном ацетонитриле (25 мл) добавляли ацетат палладия (II) (112 мг, 0,5 ммоль), акрилонитрил (531 мг, 10 ммоль), три(о-толил)фосфин (131 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламин (4 мл, 30 ммоль), затем смесь продували аргоном и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток. Его подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетат в изогексанах), в результате чего получали неочищенный продукт, который обрабатывали в ультразвуковой ванне с гексаном (10 мл) в течение 10 мин. Продукт осаждали из раствора и собирали фильтрацией. Твердые вещества промывали холодным гексаном, в результате чего получали соединение 1f.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z), без сигнала MS, время удерживания = 2,78 мин (метод ВЭЖХ 3).

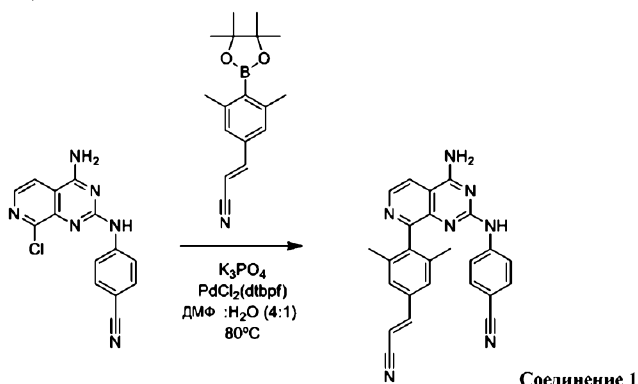
Этап 7: Синтез (E)-3-(3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилонитрила (соединения 1g)



Смесь соединения 1f (391 мг, 1,66 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-Bi-(1,3,2-диоксаборолана) (630 мг, 2,48 ммоль), карбоната калия (687 мг, 5 ммоль), ацетата палладия (II) (19 мг, 0,08 ммоль) и дидциклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (SPhos, 85 мг, 0,21 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (20 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетат в изогексанах), в результате чего получали соединение 1g.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,84 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,37 (s, 12H). ВЭЖХ (m/z) 284,3 [M+H], время удерживания = 2,85 мин (метод ВЭЖХ 3).

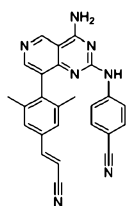
Этап 8: (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (соединение 1)



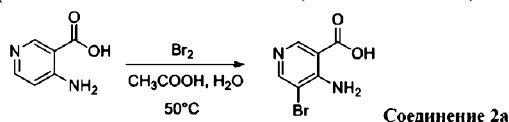
Соединение 1e (150 мг, 0,54 ммоль), соединение 1g (229 мг, 0,81 ммоль), трехосновный фосфат калия (172 мг, 0,81 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (35 мг, 0,05 ммоль) растворяли в смеси диметилформамид:вода (80:20, 5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем очищали обращенно-фазовой хроматографией (20-60% ацетонитрил в воде, 0,1% трифторуксусная кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,54 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,89 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,4 [M+H], время удерживания = 1,41 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 2. (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (Соединение 2)



Этап 1: Синтез 4-амино-5-бромникотиновой кислоты (соединения 2a)

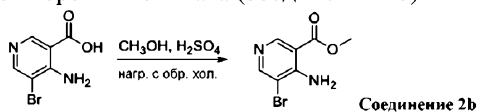


Смесь 4-аминоникотиновой кислоты (2,5 г, 18 ммоль, Sigma-Aldrich) в уксусной кислоте (20 мл) и воде (20 мл) нагревали при 70°C до растворения всего исходного материала. Затем реакционную смесь

охлаждали до 50°C и добавляли бром (3,5 мл, 68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали осадок и промывали небольшим количеством холодной воды, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2a.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). Масс-спектропия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением⁺) расч. для C₆H₆O₂N₂Br [M+H] 216,96072, эксп. 216,96071. ВЭЖХ (m/z) 216,9 [M+H], время удерживания = 1,32 мин (метод ВЭЖХ 4).

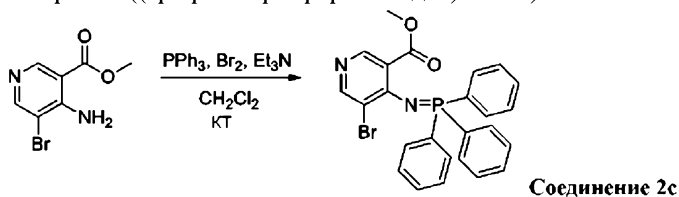
Этап 2. Синтез метил 4-амино-5-бромникотината (соединения 2b)



Серную кислоту (2 мл, 37,5 ммоль) добавляли по каплям в ледяную смесь соединения 2a (2,5 г, 11,5 ммоль) в метаноле (20 мл). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и сушили органический слой на хлориде кальция. Растворитель выпаривали и подвергали неочищенный продукт хроматографии на силикагеле (градиент от 0-40% этилацетат в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2b.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 3,85 (s, 3H). Масс-спектропия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением⁺) расч. для C₇H₈O₂N₂Br [M+H] 230,97637, эксп. 230,97644. ВЭЖХ (m/z) 231,0 [M+H], время удерживания = 2,36 мин (метод ВЭЖХ 4).

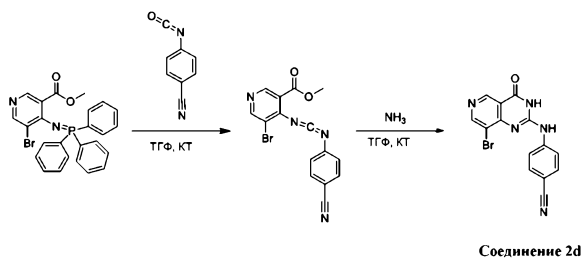
Этап 3: Синтез метил-5-бром-4-((трифенилфосфоранилиден)амино)никотината (соединения 2c)



Трифенилфосфин (2,28 г, 8,7 ммоль) обрабатывали бромом (0,45 мл, 8,7 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли триэтиламин (2,42 мл, 17,4 ммоль), а затем добавляли соединение 2b (1 г, 4,33 ммоль). Затем удаляли ванну со льдом при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, экстрагировали водой и сушили органический слой на хлориде кальция. Растворитель выпаривали и подвергали неочищенный продукт хроматографии на силикагеле (градиент от 0-40% этилацетат в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2c.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,64-7,75 (m, 6H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 6H), 3,21 (s, 3H). Масс-спектропия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением⁺) расч. для C₂₅H₂₁O₂N₂BrP [M+H] 491,05185, эксп. 491,05183. ВЭЖХ (m/z) 491,1 [M+H], время удерживания = 3,83 мин (метод ВЭЖХ 4).

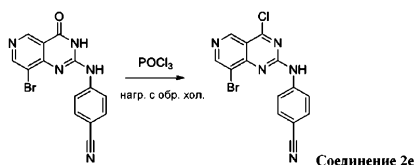
Этап 4: Синтез 4-((8-бром-4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 2d)



Смесь соединения 2c (200 мг, 1,02 ммоль) и 4-изоцианатобензонитрила (294 мг, 2,04 ммоль, Sigma-Aldrich) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем барботировали аммиаком в течение 2 мин в течение еще 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали тетрагидрофураном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2d.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 2H). Масс-спектропия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением⁺) расч. для C₁₄H₉ON₃Br [M+H] 341,99850, эксп. 341,99837. ВЭЖХ (m/z) 342,0 [M+H], время удерживания = 3,63 мин (метод ВЭЖХ 4).

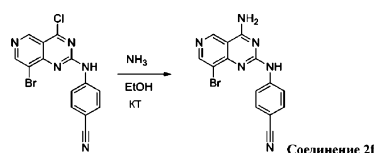
Этап 5: Синтез 4-((8-бром-4-хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 2e)



Смесь соединения 2d (200 мг, 0,59 ммоль) в оксихлориде фосфора (5 мл, 53,5 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем реакционную смесь выливали на лед и перемешивали смесь в течение 2 мин. Осадок отфильтровывали и промывали холодной водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2e.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 2H). Масс-спектрометрия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением+) расч. для C₁₄H₈N₅BrCl [M+H] 359,96461, эксп. 359,96455. ВЭЖХ (m/z) 360,0 [M+H], время удерживания = 4,28 мин (метод ВЭЖХ 4).

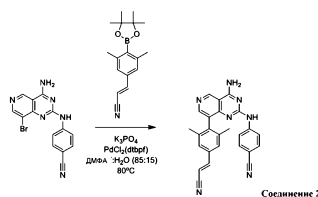
Этап 6: Синтез 4-((4-амино-8-бромпиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 2f)



Раствор аммиака в этаноле (5 мл насыщенного раствора) добавляли к соединению 2e (150 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре в течение 12 ч. Этанол выпаривали и подвергали неочищенный продукт хроматографии на силикагеле (градиент от 0-10% метанол в хлороформе), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2f.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H). Масс-спектрометрия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением+) расч. для C₁₄H₁₀N₆Br [M+H] 341,01448, эксп. 341,01462. ВЭЖХ (m/z) 341,0 [M+H], время удерживания = 4,67 мин (метод ВЭЖХ 4).

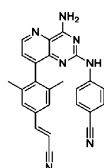
Этап 7: Синтез (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 2)



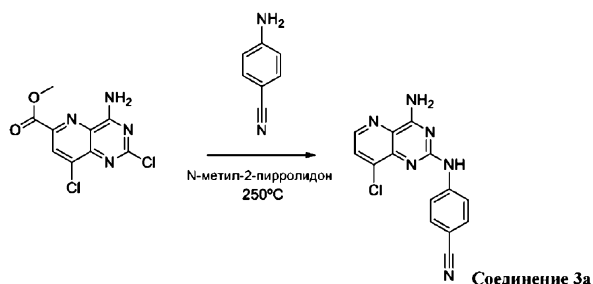
Смесь соединения 2f (40 мг, 0,12 ммоль), соединения 1g (67 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис(ди-трет-будамлфосфино)ферроцен] и хлорпалладия (II) (38 мг, 0,06 ммоль), гидрата трикалия фосфата (135 мг, 0,6 ммоль) в диметилформамиде и воде (85:15, 5 мл) продували аргоном и нагревали в атмосфере аргона при 80°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и подвергали неочищенную смесь хроматографии на силикагеле (этилацетат). Затем продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10мк C18, 250 × 21,2 мм, 10 мл/мин, градиент 25-100% ацетонитрил в воде), в результате чего получали соединения 2.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,38 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,54 (d, J=16,6 Гц, 1H), 1,95 (s, 6H). Масс-спектрометрия высокого разрешения: (ионизация электрораспылением+) расч. для C₂₅H₂₀N₇ [M+H] 418,17747, эксп. 418,17734. ВЭЖХ (m/z) 418,2 [M+H], время удерживания = 4,61 мин (метод ВЭЖХ 4).

Пример 3. (E)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (соединения 3)

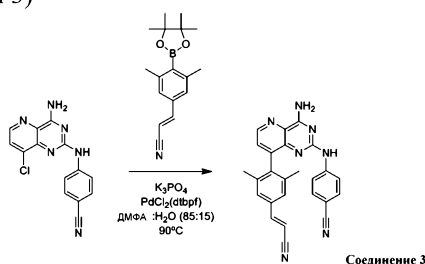


Этап 1: Синтез 4-((4-амино-8-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 3a)



В одноразовую высушенную в микроволновой печи пробирку объемом 10 мл, оборудованную мешалкой, помещали метил 4-амино-2,8-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-6-карбоксилат (100 мг, 0,37 ммоль, Otava Ltd. cat. 3710589) и 4-аминобензонитрил (65 мг, 0,55 ммоль, Sigma-Aldrich). Затем сосуд запечатывали пленкой и продували аргоном. При помощи шприца добавляли сухой N-метил-2-пирролидон при комнатной температуре, откачивали из сосуда атмосферу и снова заполняли аргоном. Реакционную смесь нагревали в микроволновом устройстве при 250°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир. Осажденный продукт отфильтровывали и дважды промывали диэтиловым эфиром. Неочищенный остаток экстрагировали 6 раз дихлорметаном. Объединенные органические экстракты выпаривали вместе и обрабатывали твердый остаток в ультразвуковой ванне диэтиловым эфиром, продукт отфильтровывали и сушили в высоком вакууме в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 3а в форме твердого вещества. ВЭЖХ (m/z) 297,2 [M+H], время удерживания = 2,35 мин (метод ВЭЖХ 3).

Этап 2: Синтез (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)пиридо[3,2-d] пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 3)



Соединение 3а (53 мг, 0,18 ммоль), соединение 1g (202 мг, 0,71 ммоль), трехосновный фосфат калия (227 мг, 1,07 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (23 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси диметилформамид:вода (85:15, 5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, разбавляли этилацетатом, экстрагировали водой и сушили органический слой на сульфате магния. Растворитель выпаривали и очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой хроматографией (10-80% ацетонитрил в воде, 0,1% трифторуксусная кислоты), в результате чего получали трифтороацетат соединения 3.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,62 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,58 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,56 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,95 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,3 [M+H], время удерживания = 2,61 мин (метод ВЭЖХ 3).

Биологические примеры

Пример А. Высокоэффективный скрининг активности против обратной транскриптазы ВИЧ-1 (ОТ ВИЧ-1)

Проводили скрининг соединений в миниатюризованном высокоэффективном анализе на цитопатический эффект, определяя таким образом активность в отношении ВИЧ-1 НВХ2 (дикий тип) и мутантов ВИЧ-1 по обратной транскриптазе K103N и Y181C. В табл. 1 и 2 ниже, "д.т." относится к результатам исследования соединений с диким типом 1, а "тест с д.т.2" относится к результатам исследования соединений с диким типом в тот же день, в который проводили исследование на мутантах. Соответственно, "тест с д.т.2" проводили в тех же условиях, что и исследование соединений с мутантами, что дает прямое сравнение с результатами исследования с мутантами.

Готовили десять серийных разбавлений соединений согласно настоящему изобретению с полулогарифмическим шагом в ДМСО. В качестве положительного контроля использовали AZT, а в качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. С использованием акустического дозатора Echo помещали по 200 нл серийных разведений соединения в стерильные 384-луночные планшеты для культур тканей. Два миллиона клеток МТ-4 инкубировали с каждым из трех вирусов при MOI 0,0005 в отдельных инфекционных пробирках объемом 1 мл в течение 1 ч при 37°C. Клетки разбавляли в культуральной среде (RPMI + 10% ФБС) до 50 000 клеток/мл. Инфицированные клетки добавляли в 384-луночные планшеты для анализа, содержащие серийные разведения соединений. Планшеты для анализа инкубировали в течение 5 дней в инкубаторе с увлажнением, установленным на 37°C и 5% CO₂. Для измерения цитопатиче-

ского эффекта ВИЧ в каждую лунку добавляли 40 мкл TiterGlo и считывали итоговый люминесцентный сигнал на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer). Данные нормировали по положительным и отрицательным контролям в каждом планшете и выражали в виде % защиты от цитопатического эффекта. Значения EC₅₀ определяли как концентрацию соединения, которая обеспечивала 50% снижение сигнала люминесценции, и рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программы Pipeline Pilot с аппроксимацией четырехпараметрической функцией (Accelrys, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты раскрыты в табл. 1.

Таблица 1	EC ₅₀ (нМ) MT4 против	EC ₅₀ (нМ) MT4 против			КИ (кратное изменение) против мутанта	
		тест с д.т.2	K103N	Y181C	K103N	Y181C
№ соединения	д.т.	д.т.2	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	2,1	1,4	2,3	5,5	1,7	4,0
2	6,1	12,6	14,3	40,4	1,1	3,2
3	4,6	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о

Высокопроизводительный скрининг проводили также для невирапина ("NPV"), рилпивирин ("RPV") и эфавиренз ("EFV"). Невирапин получали в Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге N391275). Рилпивирин получали из Key Organics Ltd. (Кэмелфорд, Корнуолл, Великобритания, № в каталоге KE-0036). Эфавиренз получали в Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге E425000). Результаты показаны ниже в табл. 2. Дополнительные подробности и уровень техники описаны в Janssen et al., J. Med. Chem, 2005, 48, 1901-1909, Das с соавт., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, no. 5, 1466-1471 и Kuroda с соавт., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559.

Таблица 2	EC ₅₀ (нМ) MT4 против	EC ₅₀ (нМ) MT4 против			КИ (кратное изменение) против мутанта	
		д.т.	тест с д.т.2*	K103N	Y181C	K103N
Соединение	д.т.	тест с д.т.2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Невирапин («NPV»)	65,0	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Рилпивирин («RPV»)	0,9	1,3	1,5	3,8	1,2	3,1
Эфавиренз («EFV»)	1,3	1,6	46,4	3,8	28,9	2,3

* тест с д.т.2 проводили в те же дни, что и тест с мутантами K103N и Y181C.
н/о: не определено

Понятно, что EC₅₀ можно оценивать методами, известными в данной области. В одном варианте реализации соединения демонстрировали EC₅₀ меньше приблизительно 3000 нМ в диком типе или в любом из мутантов ВИЧ по обратной транскриптазе, измеренную способом, раскрытым в разделе, посвященном анализу "высокопроизводительный скрининг анти-ВИЧ-мутантов K103N и Y181C", обсуждаемому выше. В одном варианте реализации соединения демонстрировали EC₅₀ меньше приблизительно 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 100, 50, 25, 10, 5 или 1 нМ в диком типе или в любом из мутантов ВИЧ по обратной транскриптазе (например, K103N, Y181C).

Пример В. Анализ с hERG

Клетки:

Для этого исследования использовали линию клеток яичников китайского хомячка AVIVA, которая стабильно экспрессирует каналы hERG. Клетки культивировали в среде DMEM/F12, содержащий 10% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина и 500 µg/ml G418. Перед проведением исследования клетки собирали с использованием пипеток Accumax (Innovative Cell Technologies).

Растворы:

Для регистрации электрофизиологических показания использовали следующие растворы:

Внешний раствор: 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 4 mM KCl, 150 mM NaCl, 10 mM глюкозы, 10 mM HEPES, 305-315 мОсм, pH 7,4 (корректировали 5M NaOH.)

Внутренний раствор: 140 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 6 mM EGTA, 5 mM HEPES-Na, 5mM АТФ-Мг, 295-305 мОсм, pH 7,25 (корректировали 1M KOH).

Электрофизиологические исследования:

Регистрацию данных для целых клеток осуществляли с использованием прибора с использованием методики PX 7000A (Axon Instruments) with AVIVA's SealChip™. К клеткам применяли метод вольткламп при фиксирующем потенциале, равном -80 мВ. Затем активировали ток каналов hERG за счет этапа деполяризации до -50 мВ в течение 300 мс. Этот этап при -50 мВ использовали в качестве исходного уровня для измерения амплитуды пика следового тока. Затем применяли резкое изменение потенциала до +20 мВ в течение 5 с для активации каналов. Затем изменением потенциала обратно до значения -50 мВ в течение 5 с удаляли активацию и регистрировали остаточный ток деактивации.

Подготовка и разведение исследуемых препаратов:

Все исследуемые препараты готовили из 10 mM растворов в ДМСО. Растворы смешивали путем

ультразвуковой обработки в течение 20 мин с последующим интенсивным перемешиванием вихревым способом. Перед анализом соединения разбавляли до исследуемых концентраций с исследованием внешнего раствора. Разбавления готовили не более чем за 20 мин перед использованием.

Электрофизиологические процедуры

После достижения конфигурации цельных клеток осуществляли мониторинг клеток в течении 90 с до достижения стабильности, а затем промывали внешним раствором в течение 66 с. Затем на протяжении всей процедуры к клеткам применяли протокол напряжения каждый 12 с. Только стабильные клетки с параметрами фиксации выше порогового значения отбирали для процедуры добавления лекарственного средства.

Внешний раствор, содержащий 0,1% ДМСО (основу), наносили на клетки для установления исходного уровня. Току давали стабилизироваться в течение от 3 до 10 мин, после чего наносили исследуемые соединения. Растворы исследуемых препаратов добавляли к клеткам в 4 различных добавлениях. Клетки выдерживали в аналитическом растворе до достижения стационарного состояния, максимум 12 мин. Затем добавляли 1мкМ цизаприда (положительный контроль). Наконец, проводили отмывку внешним раствором до достижения стационарного состояния тока восстановления.

Анализ данных

Анализ данных проводили с использованием ПО DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) и Origin (OriginLab Corporation). Результаты раскрыты в табл. 3.

Таблица 3

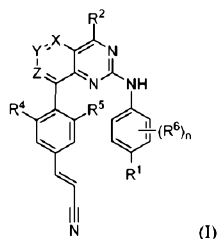
№ соединения	hERG
1	н/о
2	1,7 мкМ
3	н/о

Анализ с hERG также проводили для рилпивирин ("RPV"). Результат составил 0,5 мкМ.

Конкретные фармакологические реакции могут варьировать в соответствии с и в зависимости от конкретного выбранного активного соединения и того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также применяемых типа лекарственной формы и пути введения, и осуществление настоящего изобретения предусматривает такие ожидаемые вариации или различия результатов. В раскрытых в настоящем документе примерах описан синтез соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых в настоящем документе, а также промежуточные соединения, применяемые для получения таких соединений. Подразумевается, что отдельные этапы, описанные в настоящем документе, можно комбинировать. Также подразумевается, что можно объединять отдельные партии соединения, и затем использовать далее на следующем этапе синтеза. Все цитируемые источники, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждый из них был отдельно включен посредством ссылки. В настоящем раскрытии указаны различные варианты реализации и методики. Тем не менее, следует понимать, что можно внести множество изменений и модификаций, не выходя за пределы сущности и объема настоящего раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его таутомер, где

X представляет собой N,

Y представляет собой CR³ и

Z представляет собой CR³, или

X представляет собой CR³,

Y представляет собой CR³ и

Z представляет собой N, или

X представляет собой CR³,

Y представляет собой N и

Z представляет собой CR³,

R¹ представляет собой -CN,

R² представляет собой -NR^aR^b,

R³ представляет собой -H,

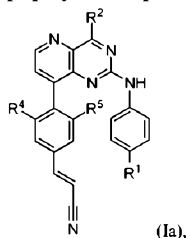
R^4 и R^5 независимо представляют C_{1-10} алкил,
 n представляет собой 0,
каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H или C_{1-10} алкил,
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

3. Соединение по п.1 или 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой C_{1-3} алкил.

4. Соединение по п.1 или 2, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой CH_3 .

5. Соединение по п.1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



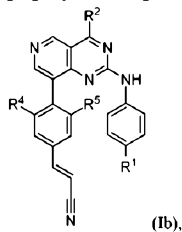
или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой C_{1-3} алкил.

7. Соединение по п.5, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$.

8. Соединение по любому из пп.5-7, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

9. Соединение по п.1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib



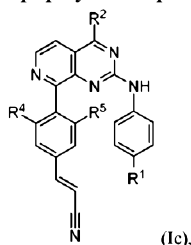
или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой C_{1-3} алкил.

11. Соединение по п.9, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$.

12. Соединение по любому из пп.9-11, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

13. Соединение по п.1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ic



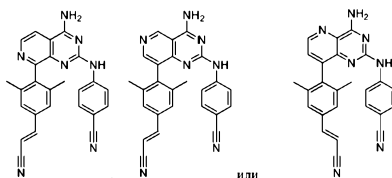
или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 , каждый независимо, представляет собой C_{1-3} алкил.

15. Соединение по п.13, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 и R^5 представляют собой $-CH_3$.

16. Соединение по любому из пп.13-15, или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $-NH_2$.

17. Соединение по п.1, где соединение выбрано из



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, содержащая соединение по любому из пп.1-17, или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, представленная в дозированной лекарственной форме.

20. Способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-17, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

21. Применение соединения по любому из пп.1-17, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

22. Применение соединения по любому из пп.1-17, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта.

23. Применение соединения по любому из пп.1-17, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ *in vitro*.

