

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

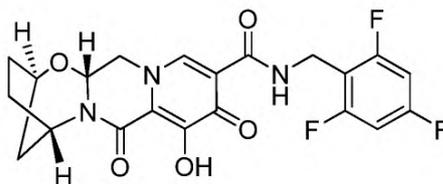
(11) **030003**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.06.29</p> <p>(21) Номер заявки
201591027</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2013.12.19</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>C07D 498/14</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
<i>C07D 471/14</i> (2006.01)
<i>C07D 471/22</i> (2006.01)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 61/745,375; 61/788,397; 61/845,803</p> <p>(32) 2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2016.05.31</p> <p>(86) PCT/US2013/076367</p> <p>(87) WO 2014/100323 2014.06.26</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Цзинь Хаолунь, Лазервит Скотт Е.,
Трехо Мартин Тереза Алехандра,
Бейкон Элизабет М., Коттелл
Джероми Дж., Цай Чжэньхун Р., Шюнь
Хьюн-Цзюнь, Морганелли Филип
Энтони, Цзи Минчжэ, Тейлор Джеймс
Дж., Чэн Сяову, Миш Майкл Р., Десай
Маной К. (US)</p> <p>(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2006116764
EP-A1-2412709</p> |
|--|--|

- (57) Предложено соединение, имеющее следующую формулу (Ia):



(Ia)

и его фармацевтически приемлемая соль. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение, а также применение указанного соединения и фармацевтической композиции для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или обеспечения задержки появления их симптомов.

B1**030003****030003****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет в соответствии с параграфом 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 61/745375, поданной 21 декабря 2012 г., предварительной заявки на патент США № 61/788397, поданной 15 марта 2013 г., и предварительной заявки на патент США № 61/845803, поданной 12 июля 2013 г. Содержание вышеуказанных заявок включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Уровень техники

Область техники

Предложено соединение, композиция и применения указанного соединения и композиции для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В частности, предложено новое полициклическое карбамоилпиридиновое соединение и его применение в качестве терапевтического или профилактического агентов.

Описание уровня техники

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и родственные заболевания являются одной из основных проблем в сфере здравоохранения по всему миру. Вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Несмотря на широкое применение лекарственных средств, направленно действующих на обратную транскриптазу и протеазу, показавшее свою эффективность, в частности при использовании в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов ограничивают возможность их применения (Palella, et al., N. Engl. JMed. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001).

Прегнановый X рецептор (PXR) представляет собой ядерный рецептор, который является одним из ключевых регуляторов ферментов, вовлеченных в метаболизм и выведение малых молекул из организма. Как известно, активация PXR повышает регуляцию или вызывает выработку метаболических ферментов, таких как цитохром P450 3A4 (CYP3A4), а также ферментов, вовлеченных в транспорт, таких как OATP2, в печени и кишечнике (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702). Повышающая регуляция указанных и других ферментов за счет активации PXR под действием какого-либо одного лекарственного средства может снижать всасываемость и/или действие совместно вводимого лекарственного средства, чувствительного к этим ферментам. Для минимизации риска подобного межлекарственного взаимодействия желательно минимизировать активацию PXR. Кроме того, известно, что PXR активируется множеством различных классов молекул (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702). Таким образом, для лекарственных средств, вводимых совместно с другими лекарственными средствами, важно исследовать и минимизировать активацию PXR.

Было показано, что транспортеры влияют на профили фармакокинетики, безопасности и эффективности лекарственных средств, а также опосредуют определенные межлекарственные взаимодействия. См., Giacomini KM, et al., "Membrane transporters in drug development," Nat.Rev Drug Discov. 9: 215-236, 2010; Zhang L, et al., "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions," Clin. Pharm. Ther. 89(4):481-484 (2011). Один из транспортеров, транспортер органических катионов 2 (OCT2; SLC22A2), является членом суперсемейства транспортеров растворенных веществ (SLC) и локализован, главным образом, в базолатеральной мембране проксимальных канальцев почек. Полагают, что OCT2 совместно с транспортерами множественной резистентности и выведения токсинов (MATE) 1 и 2-K, экспрессируемыми в апикальной мембране, образуют основной путь секреции катионов в почке, и было показано, что они обеспечивают транспорт эндогенных соединений, включая креатинин и ксенобиотики, включая метформин. Таким образом, ингибирование OCT2 может обеспечивать повышение уровня креатинина в сыворотке и потенциально способно повышать уровень других субстратов OCT2. Также важно исследовать и снижать ингибирующее действие лекарственных средств на OCT2.

Задачей антиретровирусной терапии является обеспечение подавления вируса у пациента, инфицированного ВИЧ. Согласно рекомендациям по лечению, предложенным департаментом здравоохранения и социального обеспечения США, для достижения подавления вируса требуется применение комбинированной терапии, т.е. введение нескольких лекарственных средств, принадлежащих по меньшей мере к двум или более классам лекарственных средств. (Комиссия по представлению рекомендаций по антиретровирусной терапии для взрослых и подростков. Департамент здравоохранения и социального обеспечения США. Рекомендации доступны по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Раздел открыт 14 марта 2013 г.) Кроме того, принятие решений, связанных с лечением пациентов, инфицированных ВИЧ, осложняется, если пациенту требуется лечение других медицинских состояний (там же, E-12). Так как согласно стандарту лечения для подавления ВИЧ, а также для лечения других состояний, которые могут присутствовать у пациента, требуется применение нескольких различных лекарственных средств, то одним из критериев выбора схемы лечения является возможность возникновения межлекарственных взаимодействий. Таким образом, существует необходимость в антиретровирусной терапии с пониженным потенциалом возникновения межлекарственных взаимодействий.

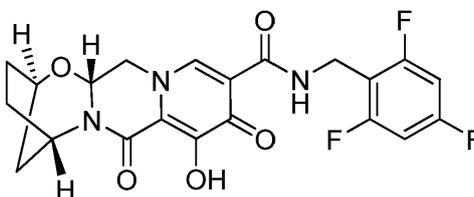
Соответственно, существует необходимость в новых агентах, ингибирующих репликацию ВИЧ и

минимизирующих активацию PXR при совместном введении с другими лекарственными средствами.

Краткое описание

Настоящее изобретение относится к новому полициклическому карбамоилпиридоновому соединению, обладающему противовирусной активностью, включая его фармацевтически приемлемую соль, и к применению указанного соединения для лечения инфекций ВИЧ. Соединение согласно настоящему изобретению можно применять для ингибирования активности интегразы ВИЧ и для снижения репликации ВИЧ.

Согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее следующую формулу (Ia):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или задержки появления их симптомов, содержащая соединение, имеющее формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В изобретении также предложено применение фармацевтической композиции, описанной выше в настоящей заявке, для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции.

В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы (Ia), описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции.

Другие варианты реализации, объекты, отличительные признаки и преимущества приведены в последующем подробном описании вариантов реализации и частично станут понятны из описания или могут быть изучены при реализации заявленного изобретения. Указанные задачи и преимущества можно реализовывать и обеспечивать при помощи способов и композиций, конкретным образом отмеченных в напечатанном описании и формуле изобретения. Необходимо понимать, что вышеуказанное краткое описание, которое следует рассматривать как сжатое и общее изложение некоторых вариантов реализации, предложенных в настоящей заявке, предложено исключительно для удобства и помощи читателю и не ограничивает каким-либо образом объем или диапазон эквивалентов, который в соответствии с законодательством определен формулой изобретения.

Подробное описание

Для более полного понимания различных вариантов реализации изобретения далее приведено подробное описание. Тем не менее, специалисты в данной области техники должны понимать, что изобретение может быть реализовано и без указанных подробностей. Следует понимать, что последующее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

Определения

Если согласно контексту не требуется иное, в настоящем описании и формуле изобретения слово "содержать" и различные его формы, такие как "содержит" и "содержащий", следует рассматривать в открытом и неисключающем значении, то есть как "включая, но не ограничиваясь ими".

Ссылка на "один из вариантов реализации" или "вариант реализации" в настоящем описании означает, что конкретный отличительный признак, структура или характеристика, описанный в варианте реализации, включен по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, использование фраз "в одном из вариантов реализации" или "согласно варианту реализации" в различных местах настоящего описания необязательно относится к одному варианту реализации. Кроме того, определенные отличительные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах реализации.

Если согласно контексту не требуется иное, указание на "соединение формулы (Ia)" в настоящем

описании относится к конкретному соединению, предложенному в настоящем описании.

Также подразумевается, что изобретение, предложенное в настоящем описании, охватывает все фармацевтически приемлемые соединения формулы (Ia), меченые изотопами, где один или более атомов заменены на атом, имеющий отличающуюся атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые можно вводить в предложенные соединения, включают изотопы атомов водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Указанные меченые соединения могут подходить для определения или измерения эффективности соединений посредством определения характеристик, например, места и способа действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Определенные изотопно-меченые соединения формулы (Ia), например, содержащие радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы, такие как тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно подходят для этой задачи с учетом простоты введения и возможности быстрого детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, определяемые более высокой метаболической стабильностью. Например, может быть увеличен период полувыведения *in vivo* или понижена требуемая дозировка. Таким образом, в некоторых случаях более тяжелые изотопы могут быть предпочтительными.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может подходить для исследований позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при определении степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения формулы (I) в общем случае можно получать при помощи традиционных способов, известных специалистам в данной области техники, или при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примерах, приведенных далее, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Также подразумевается, что изобретение, описанное в настоящей заявке, охватывает продукты метаболизма *in vivo* предложенного соединения. Указанные продукты могут быть получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.д. вводимого соединения, главным образом, под действием ферментных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, полученные при помощи способа, включающего введение соединения согласно настоящему изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продукта метаболизма. Указанные продукты, как правило, выявляют путем введения меченого соединения согласно настоящему изобретению в поддающейся обнаружению дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, обеспечения времени, достаточного для протекания метаболизма, и выделения продуктов конверсии из мочи, крови или других биологических образцов.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначает соединение, которое является достаточно прочным, чтобы претерпевать выделение из реакционной смеси до достижения желаемой степени чистоты, и введение в состав эффективного терапевтического агента.

"Млекопитающее" включает человека и прирученных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, коровы, овцы, козы, лошади, кролики), и неприрученных животных, таких как дикие животные.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее явление или условие может происходить или не происходить, и описание включает случаи, при которых указанное явление или условие происходит, и случаи, при которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и описание включает замещенные арильные радикалы и арильные радикалы, не содержащие заместители.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает без ограничений любые добавки, носители, вспомогательные вещества, глиданты, подсластители, разбавители, консерванты, красители/красящие вещества, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества, увлажнители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, одобренные Управлением Соединенных Штатов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для применения у человека или прирученных животных.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и обладает (или может быть превращена в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединения, предложенного в настоящем описании, включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочно-земельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, камфорсульфокислота, лимонная, глюконовая, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изетионовая, лактобионовая, янтарная, 2-нафталинсульфокислота, олеиновая, пальмитиновая, пропановая, стеариновая и триметилуксусная кислота; органических сульфокислот, таких как метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота и п-толуолсульфокислота; и неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, серная,

азотная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли гидроксигруппы соединения включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильной группы). Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, полученные путем замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.д. Также в указанное определение включены соли аммония и замещенного или четвертичного аммония. Типовые неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей можно найти в S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, табл. 38-5, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Для терапевтического применения соль активного ингредиента соединения, предложенного в настоящем описании, как правило, должна быть фармацевтически приемлемой, т.е. они должны представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Тем не менее, соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы (Ia) или другого соединения согласно настоящему изобретению. Все соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания или полученные из иной кислоты или основания, включены в объем настоящего изобретения.

Соли металлов, как правило, получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением согласно настоящему изобретению. Примерами солей металлов, которые получают при помощи указанного способа, являются соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Менее растворимую соль металла можно осаждать из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

Кроме того, соли можно получать путем добавления определенных органических и неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , или органических сульфокислот к основным центрам, как правило, к аминам. Наконец, следует понимать, что композиции, описанные в настоящей заявке, содержат соединения, предложенные в настоящем описании, в неионизованной форме, а также в форме цвиттер-иона, и комбинации со стехиометрическими количествами воды в виде гидратов.

Часто при кристаллизации получают сольват соединения согласно настоящему изобретению. Согласно настоящему описанию термин "сольват" относится к агрегату, содержащему одну или более молекул соединения согласно настоящему изобретению и одну или более молекул растворителя. Растворитель может представлять собой воду, и в этом случае сольват может представлять собой гидрат. В качестве альтернативы растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.д., а также соответствующих сольватированных форм. Соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой истинный сольват, при этом в других случаях соединение согласно настоящему изобретению может содержать исключительно занесенную воду или смесь соды и некоторого количества занесенного растворителя.

"Фармацевтическая композиция" относится к составу, содержащему соединение согласно настоящему изобретению и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, человеку. Указанная среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для эффективного лечения болезненных состояний, состояний или нарушений, при которых можно применять соединения. Указанное количество должно быть достаточным для проявления биологического или медицинского ответа в системе тканей или у пациента, подразумеваемого исследователем или врачом. Количество соединения согласно настоящему изобретению, соответствующее терапевтически эффективному количеству, может быть различным в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, способ введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергающегося лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с соединениями согласно настоящему изобретению, и возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Специалисты в данной области техники могут определять указанное терапевтически эффективное количество при помощи традиционных способов на основании собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

Подразумевается, что термин "лечение", используемый в настоящем описании, обозначает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению для облегчения или устранения симптомов ВИЧ-инфекции и/или снижения вирусной нагрузки у пациента. Термин "лечение" также охватывает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению после воздействия вируса на индивидуума, но перед появлением симптомов заболевания и/или перед обнаружением вируса в крови для предотвращения появления симптомов заболевания и/или для предотвращения достижения поддающегося обнаружению уровня вируса в крови, а также введение соединения или композиции согласно

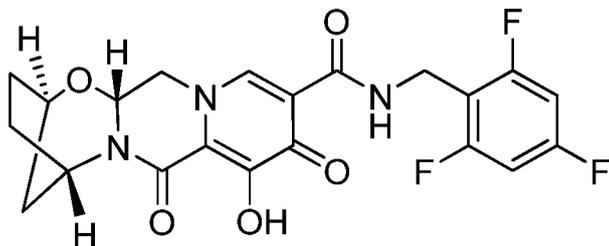
настоящему изобретению для предотвращения перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку путем введения матери, пока она носит плод, и ребенку в течение первых дней жизни.

Подразумевается, что термин "противовирусный агент", используемый в настоящем описании, обозначает агент (соединение или биологический агент), который является эффективным в отношении подавления образования и/или репликации вируса у человека, включая, но не ограничиваясь ими, агенты, нарушающие механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса у человека, у хозяина или вируса.

Подразумевается, что термин "ингибитор репликации ВИЧ", используемый в настоящем описании, обозначает агент, способный снижать или устранять возможность репликации ВИЧ в клетке-хозяине *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Соединения

Как отмечалось выше, согласно настоящему изобретению предложено соединение, обладающее противовирусной активностью, имеющее следующую формулу (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы (Ia) или содержащей его фармацевтической композиции для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего указанную инфекцию или подверженного риску ее возникновения.

Фармацевтические композиции

Что касается введения, в некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящей заявке, вводят в качестве исходного химического вещества или включают в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, включают соединение формулы (Ia) и один или более из: фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Соединение формулы (Ia) присутствует в композиции в количестве, которое является эффективным для лечения конкретного заболевания или состояния. Специалисты в данной области техники могут определять активность соединения формулы (Ia), например, согласно описанию, приведенному далее в примерах. Специалисты в данной области техники могут легко определять соответствующие концентрации и дозировки. В определенных вариантах реализации соединения формулы (Ia) присутствует в фармацевтической композиции в количестве от примерно 25 мг до примерно 500 мг. В определенных вариантах реализации соединения формулы (Ia) присутствует в фармацевтической композиции в количестве от примерно 100 мг до примерно 300 мг. В определенных вариантах реализации соединения формулы (Ia) присутствует в фармацевтической композиции в количестве примерно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или примерно 500 мг.

Введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в исходном виде или в составе соответствующей фармацевтической композиции проводят при помощи любого из общепринятых способов введения агентов, имеющих схожую область применения. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают путем объединения соединения согласно настоящему изобретению с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, а в конкретных вариантах реализации препараты получают в виде твердых, полутвердых, жидких или газообразных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалируемые препараты, гели, микросферы и аэрозоли. Типовые способы введения указанных фармацевтических композиций включают без ограничений пероральный, местный, чрескожный, ингаляционный, парентеральный, подъязычный, трансбуккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают таким образом, чтобы обеспечивать биодоступность активных ингредиентов, содержащихся в указанных композициях, после введения композиции пациенту. Композиции, которые вводят субъекту или пациенту, имеют форму одной или более дозированных единиц, где, например, таблетка может содержать однократную дозировку, а контейнер соединения согласно настоящему изобретению в виде аэрозоля может содержать совокупность дозированных единиц. Фактические способы получения указанных лекарственных форм известны или понятны специалистам в данной области техники; см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and

Science, 2000). Вводимая композиция в любом случае содержит терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, подходящее для лечения указанного заболевания или состояния в соответствии с принципами, описанными в настоящей заявке.

Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, получают при помощи методик, хорошо известных в области фармацевтики. Например, в определенных вариантах реализации фармацевтическую композицию, предназначенную для введения путем инъекции, получают путем объединения соединения согласно настоящему изобретению со стерильной дистиллированной водой для получения таким образом раствора. В некоторых вариантах реализации для ускорения образования гомогенного раствора или суспензии добавляют поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые вступают в нековалентное взаимодействие с соединением согласно настоящему изобретению и тем самым ускоряют растворение или однородное суспензирование соединения в водной системе доставки.

Соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят в терапевтически эффективном количестве, которое может быть различным в зависимости от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; способ и время введения; скорость выведения; комбинацию лекарственных средств; тяжесть конкретного нарушения или состояния; и субъекта, подвергающегося терапии.

Комбинированная терапия

В одном из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

В одном из вариантов реализации предложены комбинированные фармацевтические агенты, содержащие соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В приведенных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е. ингибиторов слияния) и ингибиторов присоединения CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, соединений, направленно действующих на капсиду ВИЧ ("ингибиторов капсиды"; например, ингибиторов полимеризации в капсиде или соединений, разрушающих капсиду, таких как те, что предложены в WO 2013/006738 (GileadSciences), заявке на патент США № 2013/0165489 (Университет штата Пенсильвания) и WO 2013/006792 (PharmaResources)), усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций. В дополнительных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более агентов, таких как:

(1) ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, индинавира, лопинавира, ритонавира, нелфинавира, саквинавира, типранавири, бреканавира, дарунавира, TMC-126, TMC-114, мозенавира (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 и AG 1859;

(2) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из каправирина, эмивирина, делавиридина, эфавиренца, невирапина, (+) каланолида А, этравирина, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпивирена, BILR 355 BS, VRX 840773, лерсивирина (UK-453061), RDEA806, KM023 и МК-1439;

(3) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, залцитабина, ламивудина, абакавира, амдоксовира, элвуцитабина, аловудина, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, эмтрицитабина, фосфазида, фозивудина тидоксила, априцитибина (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) и фосалвудина тидоксила (предыдущее название HDP 99.0003);

(4) нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида фумарата (GileadSciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), адефовира, адефовира дипивоксила, CMX-001 (Chimerix) или CMX-157 (Chimerix);

(5) ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинной кислоты, производных 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтилового эфира кофеиновой кислоты, производных фенэтилового эфира кофеиновой ки-

слоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, S-1360, AR-177, L-870812 и L-870810, ралтегравира, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, элвитегравира, долутегравира и GSK-744;

(6) ингибиторы некаталитического участка интегразы ВИЧ (NCINI, или аллостерические ингибиторы), включая, но не ограничиваясь ими, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, соединения, предложенные в WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок;

(7) ингибиторы gp41, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида, албувиртида, FB006M и TRI-1144;

(8) ингибитор CXCR4AMD-070;

(9) ингибитор входа SP01A;

(10) ингибитор gp120BMS-488043;

(11) ингибитор G6PD и НАДФН-оксидазы иммунитин;

(12) ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока, цениквирока, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) и CCR5mAb004;

(13) ингибиторы присоединения CD4, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба (TMB-355) и BMS-068 (BMS-663068);

(14) усилители фармакокинетики, выбранные из группы, состоящей из кобицистата и SPI-452; и

(15) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевиримат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ипилимумаб), PBS 119, ALG 889 и PA-1050040 (PA-040),

и их комбинации.

В определенных вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дополнительных вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов. В конкретном варианте реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и усилителем фармакокинетики.

В определенных вариантах реализации, если соединение, предложенное в настоящем описании, объединяют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как описано выше, компоненты композиции вводят согласно одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за две или более операций введения.

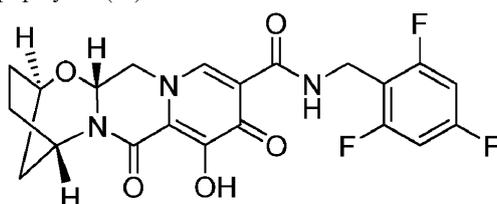
В определенных вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, объединяют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в твердой лекарственной форме для перорального введения.

В определенных вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем описании, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, предложенного в настоящем описании, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в общем случае относится к одновременному или последовательному введению соединения, предложенного в настоящем описании, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, при котором в организме пациента одновременно присутствуют фармацевтически эффективные количества соединения, предложенного в настоящем описании, и одного или более дополнительных терапев-

тических агентов.

Совместное введение включает введение стандартных дозировок соединения, предложенного в настоящем описании, до или после введения стандартных дозировок одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, предложенного в настоящем описании, проводят с интервалом в несколько секунд, минут или часов относительно введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании, затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы в других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании, затем через несколько часов (например, 1-12 ч) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем через несколько часов (например, 1-12 ч) вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании.

В следующих примерах проиллюстрирован способ получения соединения согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (Ia)



(Ia)

Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут получать указанное соединение при помощи схожих способов или путем объединения других способов, известных специалистам в данной области техники. В целом, исходные компоненты можно получать из источников, таких как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA, и т.д., или синтезировать согласно источникам, известным специалистам в данной области техники (см., например, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получать согласно настоящему описанию.

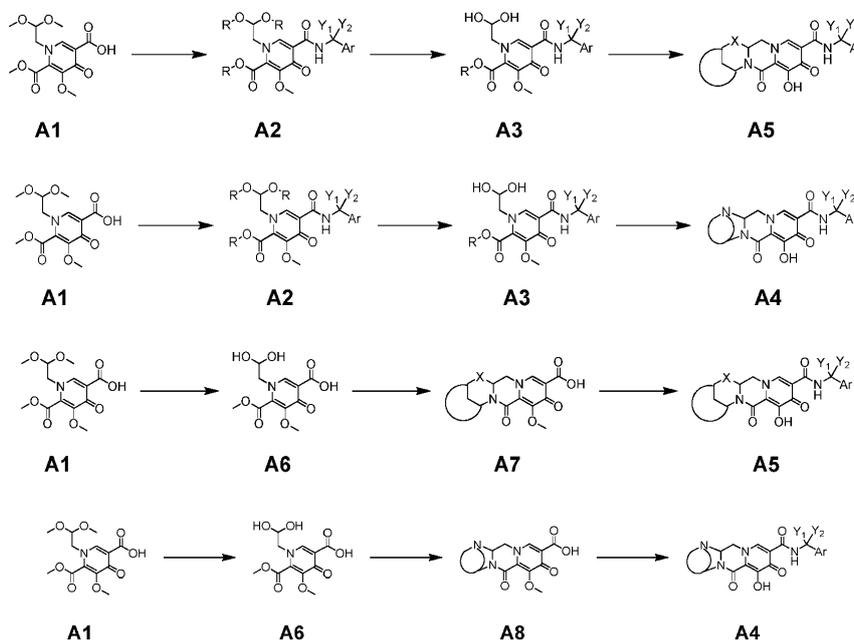
Следующий пример приведен в качестве иллюстрации, но не ограничения.

Пример

Общие схемы синтеза

На схемах 1-3 проиллюстрированы общие способы для получения соединения, имеющего формулу (Ia).

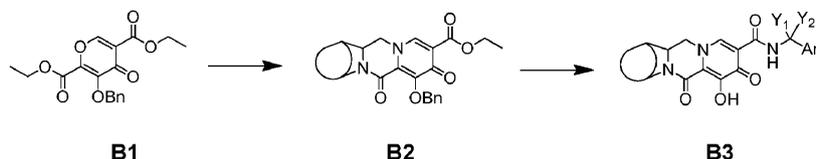
Схема 1



A1 можно превращать в амид A2 с использованием соответствующего амина и реагента сочетания, такого как HATU или EDCI. A2 можно превращать в A3 с использованием сильной кислоты, такой как метансульфокислота. A3 можно превращать в A5 или A4 путем нагревания с соответствующим циклическим диамином или циклическим аминспиртом и последующего удаления метильной защитной группы с использованием реагента, такого как бромид магния.

В качестве альтернативы A1 можно превращать в A6 путем обработки сильной кислотой, такой как метансульфокислота. Можно проводить конденсацию A6 с соответствующим циклическим диамином или циклическим аминспиртом, затем удалять метильную защитную группу с использованием реагента, такого как бромид магния, с образованием A7 или A8, соответственно. A7 или A8 можно превращать в амиды A5 и A4 путем обработки соответствующим амином и реагентом сочетания, таким как HATU или EDCI, и последующего удаления метильной защитной группы с использованием реагента, такого как бромид магния.

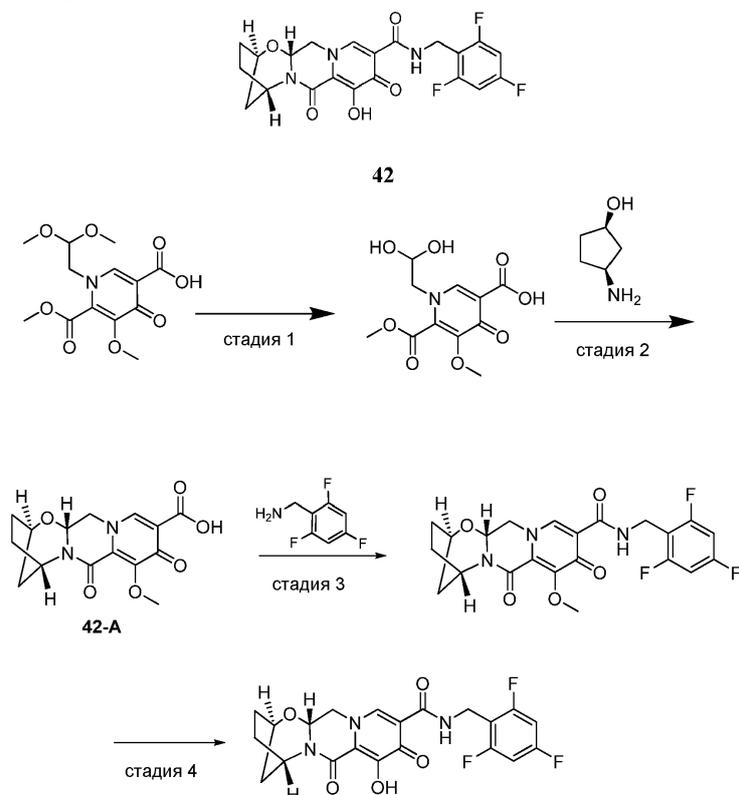
Схема 2



Проводят конденсацию B1 (такого как описано в WO 2012/018065) с диамином в условиях кипячения с обратным холодильником с получением B2. Проводят гидролиз B2 и сочетание с амином при помощи способа образования амида с получением продукта B3 после удаления бензильной защитной группы.

Получение соединения формулы Ia.

(2R,5S,13aR)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



Стадия 1.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (3,15 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) и уксусной кислоте (4 мл) обрабатывали метансульфокислотой (0,195 мл, 3 ммоль) и помещали на баню при 75°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч, охлаждали и хранили при -10°C в течение 3 дней, затем повторно нагревали до 75°C в течение еще 2 ч. Полученное вещество охлаждали и использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 2.

Неочищенную реакционную смесь, полученную на стадии 1 (20 мл, 4,9 ммоль), переносили в колбу, содержащую (1R,3S)-3-аминоциклопентанол (0,809 г, 8 ммоль). Смесь разбавляли ацетонитрилом (16,8

мл), обрабатывали карбонатом калия (0,553 г, 4 ммоль) и нагревали до 85°C. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Добавляли 0,2М HCl (50 мл) и прозрачный желтый раствор экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,49 г светло-оранжевого твердого вещества. Перекристаллизация из смеси дихлорметан:гексаны приводила к получению целевого промежуточного соединения А: ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; эксперимент: 321,3.

Стадия 3.

Промежуточное соединение А (0,225 г, 0,702 ммоль) и (2,4,6-трифторфенил)метанамин (0,125 г, 0,773 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) (0,183 мл, 1,05 ммоль). В полученную суспензию добавляли гексафторфосфат (диметиламино)-N,N-диметил-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метанаминия (HATU, 0,294 г, 0,774 ммоль). Через 1,5 ч неочищенную реакцию смесь использовали на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; эксперимент: 464,2.

Стадия 4.

В неочищенную реакцию смесь, полученную на предыдущей стадии, добавляли MgBr₂ (0,258 г, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин, подкисляли 10% водной HCl и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOH/дихлорметан), затем путем ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O, содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения формулы Ia: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, J= 5,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, J= 8,7 Гц, 2H), 5,43 (dd, J= 9,5, 4,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, J= 12,9, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, J= 12,7, 9,7 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J= 12,0 Гц, 1H), 1,56 (dt, J= 12,0, 3,4 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; эксперимент: 450,2.

Противовирусные исследования

Противовирусные исследования клеток МТ4

Для противовирусного исследования с использованием клеток МТ4 по 0,4 мкл соединения, последовательно разбавленного в 3 раза в ДМСО, начиная с 189X исследуемой концентрации, добавляли в 40 мкл питательной клеточной среды (RPMI 1640, 10% ЭБС, 1% пенициллин/стрептомицин, 1% L-глутамин, 1% NEPES) в каждую лунку 384-луночного планшета (10 концентраций) в четырех повторностях.

1 мл аликвоты, содержащие по 2×10⁶ клеток МТ4, предварительно инфицировали в течение 1 и 3 ч соответственно, при 37°C 25 мкл (МТ4) питательной клеточной среды (симуляция инфекции) или свежего разбавленного 1:250 маточного концентрированного раствора АВ1 ВИЧ-IIIb (0,004 т.о.и. для клеток МТ4). Инфицированные и неинфицированные клетки разбавляли питательной клеточной средой и в каждую лунку исследуемых планшетов добавляли 35 мкл 2000 клеток (МТ4).

Затем исследуемые планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C. После 5-дневной инкубации в каждую лунку исследуемого планшета добавляли по 25 мкл 2X концентрированного реагента CellTiter-Glo™ (кат. № G7573, PromegaBiosciences, Inc., Madison, WI). Проводили лизис клеток путем инкубации при комнатной температуре в течение 2-3 мин, а затем исследовали хемилуминесценцию на анализаторе Envision (PerkinElmer).

Соединение согласно настоящему изобретению обладает противовирусной активностью в указанном исследовании, что подтверждено ниже в табл. 1. Соответственно, соединение согласно настоящему изобретению может подходить для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или задержки проявления симптомов СПИД или ARC.

Таблица 1

Соединение	нМ для МТ-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
соединение формулы Ia	2,5	3544

Исследование активации PXR человека

Исследование гена-репортера люциферазы. Устойчивую трансформированную опухолевую клеточную линию (DPX2) помещали в 96-луночные планшеты для микротитрования. Клетки DPX2 содержали ген PXR человека (NR112) и ген-репортер люциферазы, связанный с двумя промоторами, выявленными в гене CYP3A4 человека, а именно с XREM и PXRE. Клетки обрабатывали соединением в шести различных концентрациях (0,15 ~ 50 мкМ) и инкубировали в течение 24 ч. Определяли число жизнеспособных клеток и проводили оценку активности гена-репортера. Положительный контроль: рифампицин в 6 концентрациях (0,1 ~ 20 мкМ). Рассчитывали %E_{max} исследуемого соединения относительно максимального кратного изменения, вызванного 10 или 20 мкМ RIF, согласно следующему уравнению, в котором учтен фоновый сигнал ДМСО:

$$\%E_{\max} = (\text{кратное изменение} - 1) / (\text{максимальное кратное изменение под действием RIF} - 1) \times 100\%$$

Таблица 2

Соединение	%E _{max} для 15 мкМ
соединение формулы Ia	21

Исследование ингибирования ОСТ2

Проводили исследование зависящего от дозы ингибирования захвата модельного субстрата ¹⁴С тетраамилона (ТЭА), опосредованного ОСТ2, в клетках МДСКП дикого типа и клетках, трансфицированных ОСТ2, для 7 концентраций исследуемого соединения от 0,014 до 10 мкМ.

Клетки МДСКП выдерживали в минимальной питательной среде (МЕМ), содержащей 1% пен./стреп., 10% эмбриональную бычью сыворотку и 0,25 мг/мл гистромицина В в инкубаторе, установленном на 37°C, 90% влажность и 5% CO₂. За 24 ч до начала исследования в колбах к клеткам МДСКП добавляли среду, содержащую 5 мМ бутират натрия, и клетки выращивали до 80-90% конfluenceности. В день исследования клетки трипсинизировали и повторно суспендировали в буфере Кребса-Хенселейта (КНВ), рН 7,4, в количестве 5×10⁶ клеток/мл. Клетки предварительно инкубировали в течение 15 мин в планшете для исследования, после чего добавляли исследуемое соединение или субстрат.

Исследуемое соединение последовательно разбавляли в ДМСО, а затем впрыскивали (2 мл) в 0,4 мл буфера КНВ, содержащего клетки дикого типа или клетки, трансфицированные ОСТ-2, и инкубировали в течение 10 мин. Начинали исследование путем добавления 0,1 мл 100 мкМ ¹⁴С-ТЭА в буфере КНВ (20 мкМ конечная концентрация после смешения). Концентрацию ТЭА выбирали на основании K_m. После 10-минутной инкубации исследуемую смесь гасили путем добавления 0,5 мл ледяного 1X PBS буфера. Затем образцы центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин и удаляли надосадочную жидкость. Стадии промывки ледяным PBS повторяли четыре раза. Наконец, проводили лизис сгустков клеток с использованием 0,2н. NaOH и оставляли отстаиваться при комнатной температуре по меньшей мере на 30 мин для подтверждения полноты прохождения лизиса. Затем проводили анализ образцов на жидкостном сцинтилляционном счетчике и вычисленные значения количества распадов в минуту (dpm) использовали для проведения следующих расчетов. Ингибирование % рассчитывали следующим образом: ингибирование в

$$\% = [1 - \{ [\text{ОСТ2}]_i - [\text{WT}]_{ni} \} / \{ [\text{ОСТ2}]_{ii} - [\text{WT}]_{ni} \}] * 100,$$

где

[ОСТ2]_i соответствует числу dpm в присутствии исследуемого соединения для клеток ОСТ2,

[ОСТ2]_{ii} соответствует числу dpm в отсутствие исследуемого соединения для клеток ОСТ2, а

[WT]_{ni} соответствует числу dpm в отсутствие исследуемого соединения для клеток дикого типа соответственно.

Таблица 3

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
соединение формулы Ia	487

Данные, приведенные в табл. 1, 2 и 3, соответствуют усредненному по времени значению для каждого исследования соединения. Таким образом, данные, приведенные в табл. 1, 2 и 3, включают данные, известные из приоритетных документов, а также данные, полученные в исследованиях, проводившихся в промежуточный период.

Анализ фармакокинетики после перорального или внутривенного введения биглям.

Проводили анализ фармакокинетики исследуемого соединения после внутривенного или перорального введения биглям.

Для анализа фармакокинетики соединения, вводимого внутривенно, исследуемое соединение вводили в состав, содержащий 5% этанола, 55% ПЭГ 300 и 40% воды, в дозе 0,1 мг/мл для в.в. инфузии. Анализ фармакокинетики соединения, вводимого перорально, исследуемое соединение вводили в состав водной суспензии в 0,1% Tween 20, 0,5% ГПМЦ LV100 в д.и. воде в дозе 1 мг/кг.

Каждая группа включала 3 самцов чистокровных биглей, которых ранее могли использовать в исследованиях. На момент дозирования вес животных составлял от 10 до 13 кг. Ночью перед введением дозы и через 4 ч после введения животным прекращали доступ к пище. При исследовании внутривенного введения исследуемое изделие вводили животным путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Скорость инфузии регулировали в соответствии с массой тела каждого животного для доставки 0,5 мг/кг дозы. При исследовании перорального введения исследуемое изделие вводили в соответствии с массой тела каждого животного для доставки 1 мг/кг дозы.

Для анализа фармакокинетики соединения, вводимого внутривенно, у каждого животного отбирали образцы венозной крови (примерно по 1 мл) через 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 и 24,0 ч после введения дозы. Собирали образцы крови в пробирки Vacutainer™, содержащие ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта, и немедленно помещали в водный лед перед проведением центрифугирования для отделения плазмы. Для измерения концентрации исследуемого соединения в плазме использовали способ ЖХ/МС/МС. 100 мкл аликвоту каждого образца плазмы добавляли в чистый 96-луночный планшет, после чего добавляли 400 мкл холодного внутреннего стандартного раствора ацетонитрила

(ACN)/(ISTD). После осаждения белка 110 мкл аликвоту надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли 300 мкл воды. 25 мкл аликвоту полученного выше раствора впрыскивали в систему ЖХ/МС/МС TSQQuantumUltra, в которой использовали колонку ВЭЖХ HypersilGoldC₁₈ (50×3,0 мм, 5 мкм; Thermo-Hypersil, № партии 25105-053030). Для элюирования и разделения использовали насос для двухкомпонентных смесей Agilent 1200 (кат.№ G1312ABinPump), для впрыскивания образца использовали автоматический дозатор HTSPal (LEAPTechnologies, Carrboro, NC). Тройной квадрупольный масс-спектрометр TSQQuantumUltra использовали в режиме селективного мониторинга реакций (ThermoFinnigan, SanJose, CA). Проводили жидкостную хроматографию с использованием двух мобильных фаз: мобильная фаза А содержала 1% ацетонитрил в 2,5 мМ водном растворе формиата аммония, рН 3,0, мобильная фаза В содержала 90% ацетонитрил в 10 мМ формиате аммония, рН 4,6. Проводили некомпартментный анализ фармакокинетики для данных зависимости концентрации в плазме от времени. Полученные данные показаны в трех первых столбцах таблицы 4. В табл. 4 CL относится к клиренсу, который характеризует скорость, с которой лекарственное средство удаляется из плазмы. Чем ниже клиренс лекарственного средства, тем продолжительнее период полувыведения из организма. V_{ss} относится к объему распределения в стационарном состоянии и определяет уровень распределения лекарственного средства в тканях. Чем выше V_{ss}, тем продолжительнее период полувыведения из организма. MRT относится к среднему времени удержания, которое является мерой среднего времени, в течение которого молекулы присутствуют в организме.

Для анализа фармакокинетики соединения, вводимого перорально, собирали образцы венозной крови (примерно по 0,3 мл) у каждого животного через 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 и 24,0 ч после введения дозы. Собирали образцы крови, подготавливали и анализировали аналогично исследованиям внутривенного введения, описанным выше. Проводили некомпартментный анализ фармакокинетики данных зависимости концентрации в плазме от времени. Полученные данные показаны в трех последних столбцах табл. 4. В табл. 4 F(%) относится к пероральной биодоступности. C_{max} относится к максимальной концентрации соединения в плазме после введения. AUC относится к площади после кривой и является мерой общего содержания указанного соединения в плазме.

Таблица 4

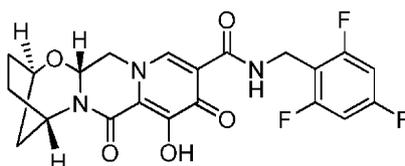
Соед.	CL (л/ч/кг)	V _{ss} (л/кг)	MRT (ч)	F(%) водная суспензия	C _{max} (мкМ) водная суспензия	AUC (мкМ*ч) водная суспензия
соединение формулы Ia	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6

Содержание всех патентов США, опубликованных заявок на патент США, заявок на патент США, зарубежных патентов, зарубежных заявок на патент и непатентных публикаций, приведенных в настоящем описании, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок, если они не противоречат настоящему описанию.

С учетом вышеуказанного следует понимать, что, несмотря на то, что конкретные варианты реализации настоящего изобретения описаны для иллюстрации, можно проводить различные модификации, не выходя за рамки сущности и объема изобретения. Соответственно, изобретение не ограничено ничем кроме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia, имеющее следующую структуру:



(Ia),

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или задержки появления их симптомов, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, представляющих собой агенты против ВИЧ.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ.

криптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и их комбинаций.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, эмтрицитабина и их комбинаций.

6. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего указанную инфекцию или подверженного риску возникновения указанной инфекции.

7. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.2-5 для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего указанную инфекцию или подверженного риску возникновения указанной инфекции.

