



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61902 (13) C2

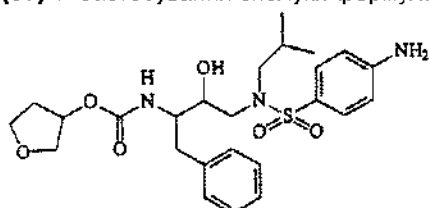
(51) 7 A61K31/34, A61P31/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) VX-478 ЯК АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЦНС ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗА ЙОГО ДОПОМОГОЮ

1

(21) 98073527  
(22) 05 12 1996  
(24) 15 12 2003  
(86) PCT/US96/19447, 05 12 1996  
(31) 08/567 199  
(32) 05 12 1995  
(33) US  
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.  
(72) Чатурведі Правін Рамсевак, US  
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ІНКОРПО-  
РЕЙТЕД, US  
(56) WO, A, 9405639, 17 03 1994  
(57) 1 Застосування сполуки формули I



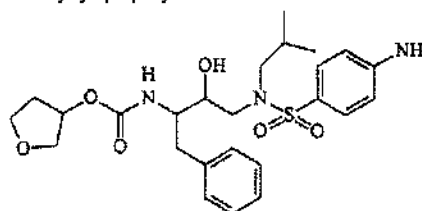
(I)

як активного інгредієнта лікарського засобу для зниження вірусної інфекції у ЦНС ссавця, коли згаданий вірус потребує аспартил-протеази для облігатної події у його життєвому циклі

2 Застосування за п. 1, коли згаданий вірус є ВІЛ  
3 Застосування за п. 2, в якому згаданий лікарський засіб додатково містить AZT, ЗТС або обидва  
4 Спосіб лікування ссавця, що хворіє від впливу на ЦНС вірусу, що залежить від аспартил-протеази для облігатної події у його життєвому

2

циклі, який відрізняється тим, що ссавцеві вводять як активний інгредієнт лікарського засобу сполуку формули I



(I)

в терапевтично ефективній кількості для інгібування згаданого вірусу в ЦНС

5 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука формули I як активний інгредієнт лікарського засобу інгібує реплікацію згаданого вірусу

6 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що сполука формули I як активний інгредієнт лікарського засобу пригнічує ферментативну активність аспартил-протеази у ЦНС ссавця

7 Спосіб за будь-яким із пп. 4-6, який відрізняється тим, що згаданий вірус є ВІЛ

8 Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що сполука формули I як активний інгредієнт лікарського засобу інгібує продукування інфекційного ВІЛ віріону у ЦНС

9 Спосіб за п. 7 або 8, який відрізняється тим, що згаданий лікарський засіб додатково містить AZT, ЗТС або обидва

Способи й лікарські засоби для лікування впливів вірусів, зокрема ВІЛ, на центральну нервову систему (ЦНС), зокрема слабоумства, обумовленого СНІДом

Передумови винаходу

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) є збудником синдрому надбаного імунодефіциту (СНІД) - захворювання, що характеризується руйнуванням імунної системи, зокрема Т-клітин CD4<sup>+</sup>, що супроводжується сприйнятливістю до умовно - патогенних інфекцій - і його попередника СНІД-пов'язаного комплексу (СПК) - синдрому, що характеризується такими симптомами, як персистентна

загальна лімфо-денопатія, лихоманка та втрата ваги

Як і у випадку деяких інших ретровірусів, ВІЛ кодує продукування протеази, яка здійснює пост-трансляційне розщеплення попередників поліпептидів у процесі, необхідних для створення інфекційних віріонів (S. Crawford et al., "A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Poliproteins", J. Virol., 53, p. 899 (1985)). Ці генні продукти містять pol, який кодує РНК-залежну ДНК полімеразу віріону (зворотну транскриптазу), ендонуклеазу, ВІЛ протеазу, і gag,

(13) C2

(11) 61902

(19) UA

який кодує капсидні білки (кор-протеїни) віріону (H Toh et al, "Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17 6 and pol gene product of Moloney Murine leukemia Virus", EMBO J, 4, p 1267 (1985), L H Pearl et al, "A Structural Model for the Retroviral Proteases", Nature, pp 329-351 (1987), M D Power et al, "Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus", Science 231 p 1567 (1986))

Був розроблений ряд синтетичних антивірусних засобів, направлених на порушення різних стадій у реплікаційному циклі ВІЛ. Ці засоби містять сполуки, які блокують вірусне зв'язування CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів (наприклад, розчинених CD4), і сполук, які порушують реплікацію вірусу, інгібуючи зворотну транскриптазу вірусу (наприклад, диданозин і зидовудин (AZT)), і перешкоджають інтеграції вірусної ДНК у клітинну ДНК (M S Hirsh and R T D'Aquila, "Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection", N Engl J Med 328, p 1686 (1993)). Проте, такі засоби, які направлені, головним чином, на ранні стадії реплікації вірусу, не запобігають продукуванню інфекційних вірусів у хронічно інфікованих клітинах. Більш того, введення деяких із цих засобів в ефективних кількостях приводить до клітинної токсичності й небажаних сторонніх ефектів, таких як анемія та пригнічення кісткового мозку.

Нещодавно зусилля по розробці антивірусних препаратів були направлені на створення сполук, які інгібують створення інфекційних віріонів, порушуючи процесінг попередників вірусного поліпротеїну. Процесінг цих білків-попередників вимагає участі кодованих вірусом протеаз, які необхідні для реплікації (Kohl, N E et al, "Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity", Proc Natl Acad Sci USA, 85 p 4686 (1988)). Антивірусний потенціал інгібувачів ВІЛ протеази був продемонстрований з використанням пептидних інгібіторів. Проте, такі пептидні сполуки, є, як правило, великими та складними молекулами, які схильні проявляти слабу біологічну доступність і, загалом, не підходять для перорального введення. Відповідно, все ще існує потреба у сполуках, які можуть ефективно інгібувати активність вірусних протеаз, для їх застосування у якості засобів для запобігання й лікування хронічних і гострих вірусних інфекцій.

СНІД і інші пов'язані з ВІЛ хвороби часто містять ЦНС компоненти. Одним із таких компонентів є слабоумство, обумовлене СНІДом.

При тому, що росте число методів терапії ВІЛ і пов'язаних з ним захворювань, наприклад СНІД і СПК, ці методи мало допомагають або взагалі не ефективні при лікуванні впливу ВІЛ інфекції на центральну нервову систему (ЦНС).

Причина того, що ці методи терапії не ефективні при лікуванні впливу ВІЛ інфекції на центральну нервову систему (ЦНС), є те, що відповідні ім'я фармацевтичні композиції не здатні перебороти гематоенцефалічний бар'єр у кількості, достатньої для прояву терапевтичного ефекту та ослаблення ВІЛ інфекції у ЦНС.

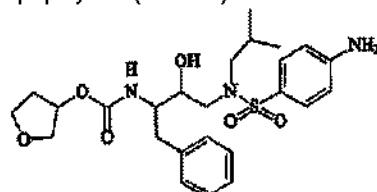
AZT, найбільш відомий з ВІЛ засобів, наприклад, розподіляється між мозком і кров'ю у співвідношенні всього близько 0,3:1 і через 60 хвилин

AZT вже не можна знайти у тканині головного мозку. Інші ВІЛ нуклеозиди, ddC, DDI і d4T, мають ще гірші профілі розподілу у ЦНС.

Інгібітори ВІЛ протеази також не проникають у ЦНС у достатній кількості. ABT 538 Абботта, наприклад, проникає у ЦНС у дуже обмеженій кількості. Інгібітор Ширли розподіляється між мозком і кров'ю у співвідношенні від 0,2:1 до 0,3:1. L-535524 Мірка має приблизно той самий розподіл.

Таким чином, існуючі засоби на основі ВІЛ нуклеозидів і протеаз не дають бажаного ефекту при лікуванні захворювань ЦНС, обумовлених ВІЛ.

Цей винахід пропонує застосування сполуки формули I (VX-478)



як активного інгредієнта лікарського засобу для зниження вірусної інфекції у ЦНС ссавця, коли згаданий вірус потребує аспартил-протеази для облігатної події в його життєвому циклі, а також спосіб лікування за допомогою сполуки формули I впливу на ЦНС вірусу, що залежить від аспартил-протеази для облігатної події у його життєвому циклі, зокрема лікування хвороб, обумовлених впливом ВІЛ на ЦНС, зокрема - слабоумства, викликаного СНІДом.

Сполука формули I є інгібітором ВІЛ протеази. Проте, на відміну від інших інгібіторів протеази, вона розподіляється між мозком і кров'ю у співвідношенні вище 1:0. Це означає, що вона дуже ефективно долає гематоенцефалічний бар'єр. Фактично, це означає, що вона присутня у мозку приблизно на тому ж рівні, що й у крові. Крім того, сполука формули I має несподівано довгий період напіврозпаду у мозку. Обидві ці властивості сполук формули I є несподівано корисними у лікуванні впливу ВІЛ на ЦНС, особливо слабоумства, обумовленого СНІДом.

Сполуки формули I можуть бути виготовлені з доступних вихідних матеріалів із застосуванням будь-якої з декількох добре відомих методик синтезу. Приклад таких методик синтезу описаний у публікації міжнародної патентної заявки WO 94/05639, на яку дане посилання в цій заявці.

У загальному випадку, сульфонаміди формули I зручно одержувати з похідних  $\alpha$ -амінокислоти, що мають загальну формулу  $P-N(G)-CH(D)-COOH$ , де P представляє  $THF-O-C(O)-$  або амінозахисну групу, D представляє бензил, і G є H або бензил. Придатні амінозахисні групи описані в численних посиланнях, включаючи T W Greene and P G M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed, John Wiley and Sons (1991). Приклади таких амінозахисних груп містять, але не обмежуються ними, групи, що містять карбамат, такі як Boc, Cbz або Alloc. Альтернативно, амін може бути захищений як алкільна похідна, така як N,N-добензил або тритип. Такі  $\alpha$ -амінокислотні похідні часто комерційно доступні або їх можна легко виготовити з комерційно доступних  $\alpha$ -амінокислотних похідних з використанням відомих методик. Хоч винахід

передбачає використання рацемічних сумішей таких вихідних речовин, переважним є окремий енантіомер у S-конфігурації

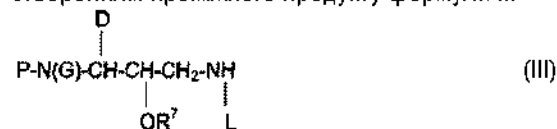
Застосуванням відомих методик  $\alpha$ -амінокислотну похідну загальної формули  $P-N(G)-CH(D)-COOH$  можна легко перетворити в похідну амінокетону загальної формули  $P-N(G)-CH(D)-CO-CH_2-X$ , де X є групою, що відходить, яка відповідним чином активує  $\alpha$ -вуглець (тобто, збільшує сприйнятливість метилєну до нуклеофільної атаки). Придатні групи, що відходять, добре відомі з передуючого рівня техніки і містять галогеніди і сульфонати, такі як метансульфонат, трифторметансульфонат або 4-толуолсульфонат. X може також бути гідроксильною групою, який перетворюється *in situ* у групу, що відходить, (наприклад, обробкою триалкіл- або триарилфосфіном у присутності діалкілазодикарбоксилату). Способи одержання таких похідних амінокетонів також добре відомі фахівцям у даній галузі (див., наприклад, S. J. Fitkau, J. Prakt. Chem., 315, p. 1037 (1973)). Крім того, деякі похідні амінокетони є комерційно доступні (наприклад, від Bachem Biosciences, Inc., Philadelphia, Pennsylvania).

Похідну амінокетону можна потім відновити до відповідного аміноспирту, представленого формулою  $P-N(G)-CH(D)-CH(OH)-CH_2-X$ . Альтернативно, похідну амінокетону можна відновити до відповідного спирту потім по схемі синтезу. Багато способів відновлення амінокетонів похідних, таких як  $P-N(G)-CH(D)-CO-CH_2-X$ , добре відомі фахівцям у цій галузі (Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations", pp. 527-547, VCH Publishers Inc. (1989) і посилання, що цитуються тут). Переважним відновником є боргідрид натрію. Реакцію відновлення звичайно проводять при температурі від приблизно  $-40^\circ\text{C}$  до приблизно  $40^\circ\text{C}$  (переважно, від приблизно  $-10^\circ\text{C}$  до приблизно  $20^\circ\text{C}$ ) у придатній системі розчинників, такий, наприклад, як водний або чистий тетрагідрофуран або найнижчий спирт, такий як метанол або етанол. Хоч цей винахід передбачає як стереоспецифічне, так і нестереоспецифічне відновлення амінокетонів похідної  $P-N(G)-CH(D)-CO-CH_2-X$ , стереоспецифічне відновлення є переважним. Стереоспецифічне відновлення можна виконати з застосуванням хіральних реагентів, відомих у цій галузі. В цьому винаході стереоселективне відновлення можна зручно здійснити, наприклад, у нехелатуючих відновних умовах, коли хіральне введення знов створеної гідроксильної групи задається стереохімією D-групи (тобто, Felkin-Ahn приєднання пдриду). Ми вважаємо за краще стереоселективне відновлення, при якому результуючий гідроксил знаходиться в син-положенні до D. Ми виявили, що, коли гідроксильна група знаходиться у син-положенні до D, кінцевий сульфонамідний продукт є більш сильнодіючим інгібітором ВІЛ протеази, ніж його антидіастереомер.

Гідроксильна група аміноспирту може бути необов'язково захищена будь-якою відомою кисневозахисною групою (такою як триалкілсиліл, бензил або алкілоксиметил) із створенням захищеного аміноспирту, що має формулу  $P-N(G)-CH(D)-C(OR^7)-CH_2-X$ , де  $R^7$  - це H або придатна гідроксизахисна група. Деякі використовувані захисні

групи описані у T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991).

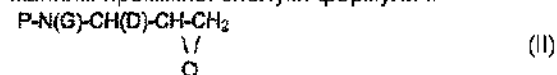
Цей захищений аміноспирт можна потім піддати взаємодії з нуклеофільною сполукою аміну зі створенням проміжного продукту формули III



де P представляє THF-O-C(O)- або амінозахисну групу, D - бензил,  $R^7$  вказаний вище і L - ізобутил або водень.

Альтернативно, відповідним чином захищену і активовану амінокислотну похідну можна піддати взаємодії з нуклеофільною нітросполукою (наприклад, аніоном нітротетану або відповідною похідною), яку після з'єднання можна відновити зі створенням інтермедиату формули III.

В особливо переважній схемі синтезу одночасну активацію метилєну і захист спирту можна здійснити створенням N-захищеного аміноепоксиду з кисню та сусіднього з ним метилєну з одержанням проміжної сполуки формули II



де P, D і G визначені вище.

Прийнятні системи розчинників для одержання N-захищеного аміноепоксиду містять ангідриди або водні органічні розчинники, такі як етанол, метанол, ізопропанол, тетрагідрофуран, диоксан, диметилформамід і їм подібні (у тому числі їх суміші). До переважних основ для одержання епоксиду відносяться гідроксиди лужних металів, трет-бутоксид калію, ДБУ і їм подібні. Переважною основою є гідроксид калію.

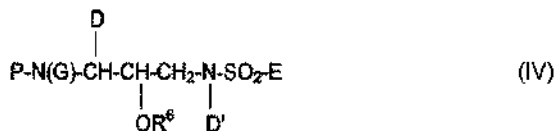
В переважному варіанті сполуки формули I одержують шляхом виготовлення N-захищеного аміноепоксиду реакцією діаніону похідної оцтової кислоти, який містить потенційну групу, що відходить, на  $\alpha$ -вуглеці, із циклічним N-карбоксіанглідридом захищеної  $\alpha$ -амінокислоти (такої як Boc-Phe-NCA, доступної від Propeptide) або другої відповідним чином захищеної та активованої похідної амінокислоти. Цей спосіб містить застосування галооцтових кислот або, загалом, оцтових кислот із заміщенням гетероатомом, в яких гетероатом може бути перетворений на групу, що відходить. Переважним діаніоном оцтової кислоти є діаніон (метилтіо) оцтової кислоти. Одержаний амінокетон можна потім відновити (наприклад, боргідридом натрію). У тому випадку, коли нуклеофілом є діаніон (метилтіо) оцтової кислоти, одержаний аміноспирт легко перетворюється у аміноепоксид шляхом алкілування (наприклад, метилйодидом) з подальшим замиканням кільця (використовуючи, наприклад, гідрід натрію).

Реакцію N-захищеного аміноепоксиду (або іншого придатним чином активованого інтермедиату) з аміном проводять у чистому вигляді, тобто за відсутності розчинника, або у присутності полярного розчинника, такого як найнижчі алканоли, вода, диметилформамід або диметилсульфоксид. Реакцію зручно проводити між приблизно  $-30^\circ\text{C}$  і  $120^\circ\text{C}$ , переважно між  $-5^\circ\text{C}$  і  $100^\circ\text{C}$ . Альтернатив-

но, реакцію можна проводити у присутності активуючого агента, такого як активований оксид алюмінію у інертному розчиннику, переважно у простому ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан або третбутил метиловий ефір, при температурі від кімнатної до приблизно 110°C, як це описано Posner and Rogers, *J Am Chem Soc*, 99, p 8208 (1977). Інші активуючі реагенти містять найнижчу похідну триалкілалюмінію, таку як триетилалюміній, або похідну діалкілалюміній-галогеніду, таку як діетилалюмінійхлорид (Overman and Flippin, *Tetrahedron Letters*, p 195 (1981)). Реакції, у яких беруть участь ці реагенти, зручно проводити в інертних розчинниках, таких як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, толуол або ацетонітрил, між приблизно 0°C і приблизно 110°C. Відомі інші способи витиснення груп, що відходять, або розкриття епоксидів за допомогою амінів або інших еквівалентів, таких як азиди або триметилсипіціанід (Gassman and Guggenheim, *J Am Chem Soc* 104, p 5849 (1982)), і вони очевидні для фахівців у цій галузі.

Сполуки формул II і III і їх функціонально захищені похідні використовують як проміжні сполуки для одержання сполук формули I. Коли L представляє собою ізобутил, сполуки формули III можна перетворити в сполуки формули I реакцією із сульфонілативованою похідною зі створенням сульфонамиду. Способи одержання таких сульфонілативованих похідних добре відомі фахівцям у цій галузі. Звичайно, для одержання сульфонамідів використовують сульфонілгалогеніди. Багато сульфонілгалогенідів є комерційно доступними, інші можна легко одержати, використовуючи звичайні стандартні способи синтезу (Gilbert, E E "Recent Developments in Preparative Sulfonation and Sulfation" *Synthesis*, 1969 3 (1969) і посилання, що там цитуються, Hoffman, R V "M-Trifluoromethylbenzenesulfonyl Chloride", *Org Synth Coll Vol VII*, John Wiley and Sons (1990), Hartman, G D et al, "4-Substituted Thiophene- and Furan-2-sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors" *J Med Chem*, 35, p 3822 (1992) і посилання, що там цитуються).

В випадках сполук формули III, де L є воднем, перетворення одержаного первинного аміну у вторинний амін можна здійснити за відомими методами. Такі методики містять реакцію з алкілгалогенідом або алкілсульфонатом, або відновлювальне алкілювання альдегідом, із застосуванням, наприклад, каталітичного підрування або ціанборгідриду натрію (Borch et al, *J Am Chem Soc*, 93, p 2897 (1971)). Альтернативно, первинний амін можна ацилювати з подальшим відновленням бораном або іншим придатним відновником, наприклад так, як описано Cushman et al, *J Org Chem*, 56, p 4161 (1991). Така методика особливо корисна для сполук формули III, у яких R є захисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніл (Boc) або бензілоксикарбоніл (Cbz), а G є воднем, або де і R, і G є бензілом.



Якщо змінні R і G конкретної сполуки формули IV представляють собою захисні групи, що відходять, то видалення будь-якої або обох груп із подальшою взаємодією одержаного аміну з відповідним активованим реагентом переважно приводить до створення іншої сполуки формули IV. Наприклад, карбамати можна одержати реакцією з хлоркарбонатами або з карбонатами, естерифікованими групами, що відходять, такими як 1-гідроксибензотриазол (HOBt) або HOSu, або 4-нітрофенол (протонування похідної). Прикладом такого карбонату є N-сукциніміділ-(3S)-тетрагідрофуран-3-іл карбонат. Легко передбачити, що для полегшення протікання конкретних реакцій може знадобитися захист одної або декількох потенційно реакційноздатних груп із подальшим видаленням цієї захисної групи. Така модифікація описаних вище схем реакції є звичайною для передуючого рівня техніки.

Фахівець у цій галузі техніки може зрозуміти, що вищенаведені схеми синтезу не містять вичерпного переліку всіх способів, за допомогою яких можуть бути синтезовані сполуки, що описані й заявлені у цій заявці. Фахівцям у цій галузі є очевидними й інші способи.

Сполуки за цим винаходом можна модифікувати приєднанням придатних функціональних груп, щоб посилити окремі біологічні властивості. Таке модифікування відомо з передуючого рівня техніки і містить такі дії, які підвищують біологічне проникнення у даний біологічний компартмент (наприклад, кров, лімфатична система, центральна нервова система), підвищують пероральну доступність, збільшують розчинність, що дозволяє здійснити введення шляхом ін'єкцій, дозволяє змінити метаболізм і змінювати швидкість виведення.

Сполуки за цим винаходом є чудовими лігандами для аспартил-протеаз, зокрема ВІЛ-1 і ВІЛ-2 протеаз. Відповідно, ці сполуки здатні позначати та інгібувати протікання пізніх стадій ВІЛ реплікації, тобто процесінг вірусних поліпротеїнів ВІЛ кодованими протеазами. Сполуки інгібують протеолітичний процесінг попередників вірусних поліпротеїнів шляхом інгібування аспартил-протеази. Оскільки аспартил-протеаза важлива для продукування зрілих віріонів, інгібування такого процесінгу ефективно блокує розповсюдження вірусу шляхом інгібування продукування інфекційних віріонів, зокрема з хронічно інфікованих клітин. Сполуки за цим винаходом переважно подавляють здатність ВІЛ-1 вірусу інфікувати іморталізовані Т-клітини людини на період, що вимірюється днями, що визначено аналізом із використанням екстрацелюлярного р24 антигену - специфічного індикатора вірусної реплікації. Інші антивірусні перевірки підтвердили ефективність цих сполук.

Сполуки за цим винаходом можна використовувати звичайним способом для впливу на віруси, такі як ВІЛ або ВІТЛ (вірус людського Т-клітинного лейкозу), що залежить від аспартил-протеаз для облігатних подій у їх життєвому циклі. Такі способи впливу, рівні дозування й вимоги можуть бути обрані фахівцем у цій галузі з доступних способів і методик. Наприклад, сполуки за цим винаходом можна комбінувати з фармацевтично прийнятним ад'ювантом для введення інфікованому вірусом.

пацієнту фармацевтично прийнятним способом і в кількості, що є ефективною для зниження тяжкості вірусної інфекції або полегшення патологічних впливів, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією

Альтернативно, сполуки за цим винаходом можна використати у профілактиці й у способах захисту індивідумів від вірусної інфекції у певних випадках, таких як пологи, або протягом тривалого періоду часу. При такій профілактиці сполука може бути використана або сама по собі, або разом з іншими протиретровірусними засобами для підвищення ефективності кожного засобу. Як такі, нові інгібітори протеаз за цим винаходом можна застосовувати як засоби для лікування або запобігання ВІЛ інфекції у ссавців.

Сполуки формули I легко абсорбуються в кровоток ссавців при пероральному введенні. Сполуки формули I, які мають молекулярну масу меншу приблизно 800 г/моль і розчинність у воді вищу або рівну 0,1 мг/мл, проявляють високу й стійку придатність для перорального введення. Ця вражаюча придатність для перорального введення робить ці сполуки чудовим засобом для перорального введення при лікуванні і превентивних заходах проти ВІЛ інфекції.

Окрім оральної біодоступності, сполуки за цим винаходом мають також вражаюче високий терапевтичний індекс (який визначає співвідношення між токсичністю та антивірусним ефектом). Таким чином, сполуки за цим винаходом є ефективними при значно нижчому рівні доз, у порівнянні з багатьма раніше описаними протиретровірусними засобами, що звичайно використовуються, і дозволяють уникнути багатьох тяжких токсичних ефектів, викликаних цими ліками. Можливість вживати ці сполуки у дозах, що далеко перевищують їх ефективні противірусні рівні, є перевагою при сповільненні або запобіганні можливості розвинення стійкої форми.

Сполуки за цим винаходом можна вводити здоровому або ВІЛ-інфікованому пацієнтові або у вигляді єдиного засобу або у комбінації з іншими противірусними засобами, які порушують цикл реплікації ВІЛ. Введення сполук за цим винаходом разом з іншими противірусними засобами, які спрямовані на різні стадії у життєвому циклі вірусу, посилює терапевтичну дію цих сполук. Наприклад, сумісне введення протиретровірусний засіб може бути одним із тих, що спрямовані на ранні стадії у життєвому циклі вірусу, такі як проникнення у клітину, зворотну транскрипцію та інтеграцію вірусної ДНК у клітинну ДНК. Анти-ВІЛ засоби, спрямовані на такі ранні стадії у життєвому циклі містять диданозин (ddI), дидеоксицитидин (ddC), d4T, зидовудин (AZT), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, полісульфовані поліцикліди, sT4 (розчинений CD4), ганікловір, тринатрій фосфонформат, елфорнітин, рибовірин, ацикловір, альфа-інтерферон і триметрексат. Додатково для підвищення ефективності сполук за цим винаходом можна застосовувати нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ревертази), такі як TIBO, делавірдін (U90) або невірапін, а також інгібітори декапсидації вірусу, інгібітори трансактивуючих білків, такі як tat або rev, або інгібітори вірусної інтегрази.

Комбінована терапія за цим винаходом обу-

мовлює адитивну або синергічну дію при інгібуванні реплікації ВІЛ, оскільки кожен компонент - агент композиції діє на інший сайт реплікації ВІЛ. Застосування такої комбінованої терапії також корисно тому, що знижує дозу стандартного протиретровірусного засобу, яка звичайно потрібна для бажаної терапевтичної або профілактичної дії, в порівнянні з тим випадком, коли такий засіб застосовують для здійснення монотерапії. Ці комбінації можуть знижувати або виключати сторонні ефекти від застосування тільки звичайних противірусних засобів, не порушуючи між тим протиретровірусну активність цих засобів. Ці комбінації знижують здатність до опору впливу засобів у порівнянні з їх самостійним застосуванням і зводять до мінімуму будь-яку пов'язану з ними токсичність. Ці комбінації можуть також підвищити ефективність стандартного засобу без збільшення пов'язаної з ним токсичності. Зокрема, ми знайшли, що у сполученні з іншими анти-ВІЛ засобами сполуки за цим винаходом діють адитивним або синергічним способом у запобіганні реплікації ВІЛ у Т-клітинах людини. Переважна комбінована терапія включає введення сполук за цим винаходом сумісно з AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91 або з їх комбінацією.

Альтернативно, сполуки за цим винаходом можуть застосовуватись разом з іншими інгібіторами ВІЛ-протеази, такими як саквінавір (Ro 31-8959, Roche), L-735, 524 (Merck), ABT 538 (A-80538, Abbott), AG 1341 (Agouron), XM 412 (DuPont Merck), XM 450 (DuPont Merck), BMS 186318 (Bristol-Meyers Squibb) і CPG 53, 437 (Ciba Geigy), або проліками цих або віднесених до них сполук для підвищення дії терапії або профілактики проти різних вірусних мутантів або представників квазі-різновиду ВІЛ.

Переважаюче введення сполук за цим винаходом як єдиного засобу або у комбінації з інгібіторами ретровірусної ревертази, такими як похідні AZT, або іншими інгібіторами ВІЛ аспартил-протеази, включаючи численні комбінації, що містять від 3 до 5 засобів. Ми вважаємо, що сумісне введення сполук за цим винаходом з інгібіторами ретровірусної ревертази або інгібіторами ВІЛ аспартил-протеази може надати значний адитивний або синергічний ефект, тим самим запобігаючи, значно знижуючи або повністю виключаючи вірусну реплікацію або інфекцію, або і то, і друге, і пов'язані з цим симптоми.

Сполуки за цим винаходом можна також застосовувати у сполученні з імунomodуляторами та імуностимуляторами (наприклад, бропіримін, антитіло до людського альфа-інтерферону, IL-2, GM-CSF, інтерферон альфа, диетил-дитіокарбамат, фактор некрозу пухлин, налтрексон, тускаралол і rEPO) і антибіотиками (наприклад, пентамідин і зетіорат) для запобігання або боротьби з інфекцією й хворобою, що пов'язані з ВІЛ-інфекціями, такими як СНІД або САК (СНІД-асоційований комплекс).

Коли сполуки за цим винаходом застосовують у комбінованій терапії разом з іншими засобами, пацієнтові їх можна вводити послідовно або одночасно. Альтернативно, фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити комбінацію інгібітору аспартил-протеази за цим винаходом і ін-

шого терапевтичного або профілактичного засобу

Хоч цей винахід фокусується на застосуванні розкритих тут сполук для запобігання й лікування ВІЛ-інфекції, сполуки за цим винаходом можуть також бути використані як інгібуючий засіб для інших вірусів, які залежать від подібних аспартил-протеаз для облігатних подій у їх життєвому циклі. Ці віруси викликають інші подібні СНІДу захворювання, викликані ретровірусами, такими як вірус імунodefіциту мавпи, HTLV-I і HTLV-II. Крім того, сполуки за цим винаходом можна також використати для інгібування інших аспартил-протеаз, і, зокрема, інших аспартил-протеаз людини, включаючи ренін і аспартил-протеази, які процесують попередників ендотеліну.

Композиції за цим винаходом звичайно вводять перорально. Вони містять таку кількість сполуки формули I, яка є ефективною для інгібування реплікації ВІЛ шляхом інгібування його ВІЛ-протеази у ЦНС.

Сполуки формули I за цим винаходом застосовують у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Звичайно їх використовують у комбінації з іншими засобами проти СНІДу, особливо з AZT і 3TC.

Лікарські засоби за цим винаходом містять сполуки за цим винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі з будь-яким фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або наповнювачем. Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі, які можна використати у фармацевтичних композиціях за цим винаходом, включають, але не обмежуються йми, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самосемуючі системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як  $\alpha$ -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, сіль або електроліти, такі як протамін сульфат, динатрій кислий фосфат, калій кислий фосфат, хлорид натрію, сіль цинку, колоїдний діоксид кремнію, магній трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрій карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блок співполімери, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрини або інші солюбілізовані похідні, можна також з успіхом використати для підвищення доставки сполук формули I.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити перорально, парентерально, шляхом інгаляції, локально, ректально, назально, трансбукально, вагінально або через імплантований резервуар. Ми вважаємо за краще пероральне введення або введення шляхом ін'єкції. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть містити будь-які придатні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або наповнювачі. В деяких випадках рН композиції можна відрегулювати фармацевтично прийнятними кислотами, основами або буферними речовинами для підвищення

сталості введеної до складу сполуки або її форми доставки. Використовуваний тут термін парентеральний містить методики підшкірних, внутрішньошкірних, внутрішньовених, внутрішньом'язових, внутрішньосуглобових, внутрішньогрудних, внутрішньооболонкових, внутрішньопухлинних і внутрішньочерепних ін'єкцій або вливань.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного препарату для ін'єкцій, наприклад, стерильної водної або маслянистої суспензії для ін'єкцій. Цю суспензію можна скласти за методами, відомими із передуючого рівня техніки, з використанням придатних диспергуючих або зволожуючих агентів (таких, наприклад, як Tween 80) і суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій може бути також стерильним розчином або суспензією у нетоксичному, придатному для парентерального застосування розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином у 1,3-бутандіолі. До придатних наповнювачів і розчинників, які можна використати, відносяться маніт, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, у якості розчинника або суспендуючого середовища звичайно використовують стерильні нелетучі масла. У цьому випадку можна використати будь-яке змішане стійке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є корисними у приготуванні препаратів для ін'єкцій, також як натуральні фармацевтично придатні масла, такі як оливкове масло або касторове масло, особливо у їх поліоксидетіллованих варіантах. Ці масляні розчини або суспензії можуть також включати довгоплатноговий спирт-розріджувач або диспергатор, такий як Ph. Helv або подібний спирт.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити перорально у будь-якій орально придатній дозованій формі, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки і водні суспензії або розчини. У випадку таблеток для перорального застосування носії, які звичайно використовують, містять лактозу і кукурудзяний крохмаль. Звичайно додають також змащувальні засоби, такі як стеарат магнію. Корисні розріджувачі для перорального введення у капсульний форми містять лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. При пероральному введенні водних суспензій активний інгредієнт комбінують з емульгуючими і суспендуючими засобами. При бажанні можна додати підсопіджувачі і/або ароматизатори, і/або барвники.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна також застосовувати у формі супозиторіїв для ректального введення. Ці композиції можна приготувати змішуванням сполук за цим винаходом з придатним не подразнюючим наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі і буде плавитись у прямій кишці, вивільнюючи активні компоненти. Такі матеріали включають, але не обмежуються йми, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколи.

Локальне застосування фармацевтичних композицій за цим винаходом особливо корисно, коли передбачається лікування областей або органів, легко доступних для локального впливу. Для місцевого застосування на шкірі фармацевтичну ком-

позицію треба складати з придатною маззю, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені у носії. Носії для локального введення сполук за цим винаходом включають, але не обмежуються ними, мінеральне масло, вазелінове масло, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксетилен-поліоксипропілен, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтичну композицію можна скласти з придатним лосьйоном або кремом, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в носії. Придатні носії включають, але не обмежуються ними, мінеральне масло, сорбтан моностеарат, полісорбат 60, цетилові складні ефіри воску, цетариповий спирт, 2-октилдодеканоїл, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна також локально застосовувати до області нижнього кишкового тракту з використанням форми ректального супозиторія або у формі, яка придатна для введення за допомогою клізми. Трансдермальні пов'язки для місцевого застосування також включені у цей винахід.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити у вигляді назального аерозолі або шляхом інгаляції. Такі композиції готують за методиками, загальноприйнятими у цій галузі для складання лікарських форм. Їх можна готувати як розчини у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших придатних консервантів, промоторів абсорбції для підвищення біологічної доступності, фторвуглеців, або інших сольобілізуючих або диспергуючих засобів, відомих із рівня техніки.

При запобіганні та лікуванні вірусної інфекції, включаючи ВІЛ-інфекцію, використовують дози сполук (по активному інгредієнту) від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла у день, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 75 мг/кг ваги тіла у день. Звичайно, фармацевтичні композиції за цим винаходом вводять від 1 до 5 раз у день або, альтернативно, у вигляді безперервного впливання. Таке застосування можна використати при лікуванні хронічних і гострих захворювань. Кількість активного інгредієнта, який з'єднують з речовинами-носіями для одержання разової дози даної форми, буде змінюватись залежно від хазяїна, який потребує лікування, і від конкретного способу введення. Типовий препарат може містити від приблизно 5% до приблизно 95% активної речовини (вага/вага). Переважно, такі препарати містять від приблизно 20% до приблизно 80% активної сполуки.

При поліпшенні стану пацієнта, якщо необхідно, можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації за цим винаходом. Відповідно, дозу або частоту введення, або і то, і інше, можна знизити, залежно від симптомів захворювання, до рівня, при якому поліпшений стан зберігається. Коли симптоми полегшуються до

потрібного рівня, лікування слід припинити. Пацієнтам може, проте, бути потрібним періодичне повторювання лікування протягом тривалого часу при будь-якому рецидиві симптомів хвороби.

Фахівцям у даній області зрозуміло, що можуть бути потрібними більш низькі або більш високі дози, ніж ті, що вказані вище. Конкретна доза та схема лікування для конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість виведення, сполучення ліків, тяжкість і розвинення інфекції, схильність пацієнта до інфекції та висновок лікуючого лікаря.

Для більш повного розуміння даного винаходу представлені приклади. Ці приклади наведені тільки з метою ілюстрації і не повинні розглядатись як такі, що обмежують якимось шляхом обсяг даного винаходу.

#### ПРИКЛАД 1

Попередник А. Розчин 102 мг N-((2-син, 3S)-2-гідрокси-4-феніл-3-((S)-тетрагідрофуран-3-ілоксикарбоніламіно)бутиламіну у 4,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/насичений водний NaHCO<sub>3</sub> обробляють послідовно при температурі оточуючого середовища у атмосфері азоту 65 мг р-нітробензолсульфонілу хлориду і 51 мг бікарбонату натрію. Суміш перемішують протягом 14 годин, розводять CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивають насиченим NaCl, потім сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією низького тиску на силікагелі, використовуючи 20% діетиловий ефір у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюент, і отримують 124 мг названого продукту у вигляді білої твердої речовини. TCX (TLC) R<sub>f</sub>=0,38, 20% діетиловий ефір у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ВЕРХ (HPLC) R<sub>t</sub>=15,15 хв. (<sup>1</sup>H) - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) відповідає структурі.

#### ПРИКЛАД 2

Сполука І. Розчин 124 мг одержаної сполуки Прикладу 1 в етилацетаті обробляють при кімнатній температурі 13 мг 10% паладію на вуглєці. Суміш перемішують протягом 14 годин в атмосфері водню, фільтрують через прокладку целітного фільтруючого засобу і концентрують у вакуумі. Залишок піддають препаративній ВЕРХ, отримуючи 82 мг названого продукту у вигляді білої твердої речовини. TCX R<sub>f</sub>=0,10, 20% ефір у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ВЕРХ (HPLC) R<sub>t</sub>=13,16 хв. (<sup>1</sup>H) - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) відповідає структурі.

Хоч нами описаний ряд варіантів втілення даного винаходу, очевидно, що можливі змінення наших основних конструкцій з метою одержання інших варіантів втілення, які використовують продукти та способи даного винаходу. Тому слід мати на увазі, що обсяг даного винаходу повинен визначатись формулою винаходу, що додається, а не конкретними варіантами здійснення, які представлені як приклади.